

Regulación de la ingesta de energía: factores que contribuyen a la obesidad

Se consideran aquí tres cuestiones clave en la regulación de la ingesta de energía, cuyas respuestas no solo describen el conocimiento actual acerca de los factores que influyen sobre la alimentación de los seres humanos, sino que aportan nueva luz respecto de las causas que hacen que la obesidad esté aumentando a tasas epidémicas en los Estados Unidos de América (1). La primera cuestión considerada es la forma en que las personas regulan la ingesta energética. Se la ha abordado examinando el modo en que la ingesta influye sobre el equilibrio energético. El siguiente punto trata de los factores que intervienen en la regulación de la ingesta energética. Básicamente, intervienen en ese proceso señales relacionadas con el hambre y el apetito. Factores fisiológicos, como también cognitivos y ambientales, influyen sobre el hambre y el apetito, y a su vez, sobre la regulación de la ingesta energética (2). Se comenta de qué forma estos factores favorecen la aparición de la obesidad. La última cuestión se refiere a cuáles son las implicaciones respecto del tratamiento y la prevención de la obesidad. Postulamos que determinados factores cognitivos y ambientales pueden interferir con los controles fisiológicos de la ingesta energética, o bien anularlos. Además, se describen métodos prácticos para reducir la ingesta y se señalan las áreas que requieren nuevas investigaciones.

Modo en que se regula la ingesta energética

Modelos de regulación de la ingesta energética

Los modelos de regulación de la ingesta energética indican que el consumo de alimentos se modifica para conservar el equilibrio entre la energía ingerida y el gasto energético. Según estos modelos, se comienza a comer como respuesta al hambre, que puede ser desencadenada por la depleción de los depósitos internos de energía, y se finaliza cuando se satisfacen las necesidades fisiológicas de energía. Los factores fisiológicos tienen una importancia clave en la iniciación y la finalización del acto de comer, pero no debe pasarse por alto la influencia de factores no regulados biológicamente. La regulación de la ingesta

energética involucra una interacción de varios factores, entre ellos, biológicos, ambientales y señales cognitivas. En la selección y el consumo de determinados alimentos, así como en el apetito, intervienen variables como la disponibilidad y el costo de la comida, el momento del día y las influencias socioculturales (3).

Durante las comidas, el acto de comer es básicamente controlado por los efectos cognitivos, orosensoriales y postingestivos que produce la comida consumida (4). Se come hasta que se detectan señales fisiológicas de saciedad (procesos que llevan a terminar de comer). Una vez que se ha terminado de comer, las señales cognitivas, orosensoriales y postingestivas, así como los efectos postabsortivos del alimento (una vez ingerida la comida), intervienen en la saciedad. Entre una comida y otra, persiste el control de las señales relacionadas con las necesidades energéticas y de nutrientes. Se vuelve a comer en respuesta a la detección de señales de hambre. Este modelo proporciona una base para investigar la regulación de la ingesta energética en los seres humanos, pero no explica todos los factores que inciden en ella. Asimismo, la superposición de factores tiene lugar tanto entre las comidas como durante el acto mismo de comer. Además, la alta prevalencia de la obesidad hace evidente que algunos individuos no logran un equilibrio exacto entre el consumo y el gasto de energía. Por lo tanto, es importante considerar cómo influye la ingesta de energía en el mantenimiento del equilibrio energético y en la estabilidad ponderal a largo plazo.

Modo en que se mantiene el equilibrio energético

El peso del cuerpo se mantiene estable cuando el consumo y el gasto de energía están equilibrados. Sin embargo, este equilibrio puede romperse y un pequeño desequilibrio diario puede llevar, con el tiempo, a aumentar o perder peso. Por ejemplo, una ingesta energética que habitualmente supere el gasto produce un excedente de energía acumulativo que rápidamente se deposita como tejido adiposo. Cuando la energía consumida excede el gasto durante un

período suficientemente prolongado, es posible alcanzar un nuevo equilibrio a un nivel más elevado (5).

Pese a la alta incidencia de obesidad, resulta evidente que el hombre es capaz de mantener un equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Muchos individuos son resistentes al aumento de peso con el tiempo (6) y resulta interesante ver la manera en que logran equilibrar la ingesta con el gasto de energía. El gasto energético se divide en tres componentes principales: la tasa metabólica basal, el efecto térmico de los alimentos y la energía asociada con la actividad física, que representan, aproximadamente, de 60 a 70%, 10%, y de 20 a 30% del gasto energético diario, respectivamente, siendo la actividad física el elemento más variable (7). Si bien la proporción de energía gastada se modifica por efecto de la actividad física, esto ocurre dentro de un margen de variación muy restringido en la mayoría de los individuos. Por lo tanto, las variaciones del gasto de energía solo atenúan moderadamente los déficit o los excesos en el balance energético (8). Por el contrario, la energía consumida es sumamente variable. En consecuencia, es posible que la modificación de la ingesta alimentaria sea la forma básica de corregir los desequilibrios energéticos y de conservar el peso relativamente constante (8).

Algunos investigadores postulan que el equilibrio energético está mediado por muchas correcciones breves de la ingesta de energía a lo largo de varios días (8). En consecuencia, pese a haber desequilibrios breves, el equilibrio energético se mantiene perfectamente durante un período de tiempo que comprende varias comidas. Sin embargo, la alta incidencia de sobrepeso y obesidad en los Estados Unidos indica que no todos los individuos logran mantener un equilibrio entre la energía consumida y la eliminada.

¿Existe sensibilidad al contenido energético de los alimentos?

Dado que las alteraciones en la ingesta alimentaria tienen una importancia capital para conservar el equilibrio energético, surge el interrogante respecto de que exista en el hombre una sensibilidad al contenido energético de los alimentos. Para analizar este tema, muchos investigadores han realizado estudios con individuos a quienes se suministraba una cantidad fija de un determinado alimento o de un nutriente (precarga) y, después de un lapso preestablecido, se medían los efectos de la precarga sobre la ingesta posterior de alimentos en una comida de prueba. Si los individuos modificaban la ingesta de energía de la comida de prueba en forma proporcional al contenido energético de la precarga (o sea, que había compensación energética), eran sensibles a este contenido. En algunos experimentos (9-12), los participantes ajustaron la ingesta de la comida de prueba en respuesta al contenido energético de la precarga, pero no en otros (12-15).

Hay varias explicaciones posibles de los diferentes resultados entre un estudio y otro. El análisis reciente de

un conjunto de estudios de precarga demostró que la relación entre el contenido energético de la precarga y la ingesta energética característica de la comida de prueba puede afectar a la compensación energética (16). Además, las propiedades de la precarga (como el volumen, la densidad energética, la clase de alimento), los tipos de alimentos disponibles durante la comida de prueba, y el intervalo entre la precarga y la comida de prueba influyen en los resultados. A pesar de las diferencias entre los resultados de los estudios existen datos que indican que, en determinadas condiciones, el individuo responde al contenido energético de la comida. Parece probable, no obstante, que otros factores actúen con las señales involucradas en la regulación de la ingesta de energía y las invaliden.

¿Existen diferencias en la regulación de la ingesta energética entre individuos obesos y delgados?

A causa de la alta prevalencia de obesidad es importante considerar si existe alguna diferencia en la regulación de la ingesta energética entre los individuos obesos y los delgados. La mayor parte de la información sobre la regulación del consumo de energía en los seres humanos se basa en datos provenientes de estudios realizados con individuos delgados y de solo unos pocos estudios con obesos. Algunos resultados indican que las personas obesas no ajustan la ingesta energética en función del contenido energético de los alimentos del modo en que lo hacen las delgadas (17), pero otros resultados no han sugerido tal diferencia (16).

La imposibilidad de hallar alteraciones concretas de la regulación de la ingesta en individuos obesos quizá se deba a la naturaleza multifactorial de la obesidad. En efecto, las personas obesas representan una población heterogénea, y si bien la mayoría de los experimentos sobre ingesta y peso corporal han controlado la edad y el sexo de los participantes, existen, indudablemente, otras características fundamentales que varían de una persona obesa a otra. Por ejemplo, el grado de sobrepeso, los antecedentes familiares, la edad de aparición de la obesidad, la distribución de la grasa corporal y las fluctuaciones ponderales son todas características importantes, pero rara vez han sido controladas en estudios sobre la ingesta. Ciertos aspectos comportamentales, como la abstención alimentaria (control consciente de lo que se come), la desinhibición (pérdida del control de lo que se come), las comilonas y el condicionamiento por el gusto pueden también confundir los resultados de los estudios sobre regulación energética (18). Más aún, la mayoría de los estudios han sido llevados a cabo con individuos obesos que mantienen su peso elevado en un nivel constante. Es probable que la pérdida de regulación de la ingesta sea más común durante la fase activa de aumento de peso. Por lo tanto, para conocer mejor qué factores contribuyen al consumo excesivo de energía, se requieren estudios que consideren la naturaleza multifactorial de la obesidad. Además, un mejor conocimiento de los controles fisiológicos y extrafisiológicos de la ingesta llevará a que en el futuro los estudios estén mejor enfocados.

Factores que influyen sobre la regulación de la ingesta energética

Aun cuando se separen las variables según que su regulación sea fisiológica o extrafisiológica, la división no es definida. En el nivel más básico, se consideran como no fisiológicas señales tales como el momento del día, la temperatura, la disponibilidad de comida, la información nutricional y las influencias socioculturales. Sin embargo, la influencia de estos factores sobre el comportamiento es biológica. Es decir, que el cerebro debe interpretar estas señales para desencadenar una respuesta o una acción (como salivación, apetito, ingesta). Más aún, los efectos de los diferentes factores que influyen sobre la ingesta se superponen en gran medida y resultan redundantes en determinadas situaciones.

Modo en que los factores fisiológicos influyen en la ingesta alimentaria

Estimulación sensorial. Las primeras señales relacionadas con la acción de comer comprenden los sentidos. La comida estimula inicialmente el olfato y la vista, y luego, al comer, el tacto (por medio de la textura o la temperatura) y el gusto. En respuesta al olfato, la vista y el gusto de comida apetecible, se producen señales fisiológicas, como la salivación, la liberación de insulina y la secreción ácida gástrica. Los investigadores han postulado que estas señales provocan una reacción en el cerebro, donde son interpretadas como hambre (necesidad fisiológica de energía) (4). Los estímulos asociados con la ingestión de alimentos, tales como el olor y la vista de comida, también pueden estimular el apetito (deseo de una determinada comida o nutriente) más que el hambre (19). Interdependientemente de que los estímulos sensoriales generen sensaciones propias del hambre o del apetito, está perfectamente demostrado que las señales sensoriales originadas por la comida favorecen el inicio de la ingesta alimentaria.

Las señales sensoriales también influyen en la finalización de la ingesta. Por ejemplo, a medida que se come, la apetecibilidad de la comida puede declinar, mientras que otros alimentos (no ingeridos) resultan todavía apetecibles (20). Este fenómeno, denominado saciedad sensorial específica, lleva característicamente a dejar de ingerir una determinada comida mientras se promueve la selección y el consumo de alimentos con diferentes características organolépticas (20). Debe investigarse si los factores sensoriales intervienen de manera diversa en los individuos obesos y en los delgados. Esto es especialmente pertinente porque, según algunos estudios, los obesos prefieren comidas con alto contenido graso y consumen mayor proporción de energía proveniente de grasas que las personas delgadas (21, 22).

Señales gastrointestinales. La comida pasa por la boca y el esófago, ingresa al estómago y estimula los receptores de estiramiento y los quimiorreceptores (23). Subjetivamente, la gente asocia el hambre con: estómago vacío, ruidos gástricos y dolores de estómago; y asocia la saciedad

o plenitud con la presencia de comida en el estómago o en el intestino (24). La comida en el estómago puede despertar sensaciones de plenitud, pero no está claro en qué medida la distensión gástrica influye sobre la ingesta alimentaria (25). Se han realizado investigaciones para estudiar la función de la distensión gástrica en el control de la ingesta en los seres humanos mediante la inserción de balones dentro del estómago (26). Los resultados indicaron que a medida que aumentaba el volumen de agua dentro del balón, la ingestión de comida siguiente era menor. Algunos investigadores, no obstante, cuestionaron estos hallazgos y señalaron que se debían más a la molestia asociada con la expansión del balón que a la sensación de plenitud (25).

El grado de distensión estomacal dependerá de la capacidad gástrica, la cual afecta a la ingesta alimentaria. Es decir que una gran capacidad gástrica puede favorecer la ingestión de comidas copiosas porque los receptores de estiramiento, que envían señales vagales relacionadas con la saciedad, no resultan completamente estimulados hasta tanto el estómago no se haya distendido en determinada proporción a su capacidad (27). Un estudio en el que se insufló un balón gástrico hasta provocar incomodidad, indicó que la capacidad estomacal era mayor en los individuos obesos que en los delgados (26). Algunos investigadores propusieron que el principal factor relacionado con una capacidad gástrica mayor en los obesos reside en el hecho de comer de más y no en la obesidad per se (27). Aun cuando no esté claro si la capacidad gástrica tiene importancia etiológica en la obesidad, se ha recurrido a reducirla quirúrgicamente para disminuir la ingesta de comida y el peso corporal (28).

Normalmente, la comida presente en el estómago actúa en forma sinérgica con la que está en el intestino y promueve la saciedad (29). El vaciamiento gástrico es importante para regular la ingesta energética porque afecta a esta interacción entre el estómago y el intestino. Hay estudios que analizaron de qué manera las características de los alimentos o de los nutrientes influyen sobre el vaciamiento gástrico, la saciedad y la ingestión. Por ejemplo, se ha demostrado que las proteínas y las fibras demoran el vaciamiento gástrico (5) y que la grasa lo retrasa en mayor medida que los carbohidratos (30). La composición de macronutrientes en los alimentos puede afectar al vaciamiento gástrico, pero esto no siempre depende del efecto de un determinado macronutriente sobre la ingesta. Algunos estudios descubrieron que las fibras y las proteínas producen mayor saciedad; sin embargo, otros no han hallado que la grasa genere más saciedad que los carbohidratos a pesar de la menor velocidad de vaciamiento (30, 31). Tampoco se ha determinado que el vaciamiento gástrico tenga una clara función etiológica en la obesidad. Se han informado vaciamientos gástricos más rápidos, más lentos o similares en personas obesas y delgadas (32).

En el control del vaciamiento gástrico ocurren interacciones significativas entre el volumen gástrico y los nutrientes presentes en el duodeno. En general, la comida

es evacuada del estómago para mantener una tasa constante de liberación de energía hacia el duodeno durante el período de vaciamiento (29, 33). El intestino también puede adaptarse a determinadas dietas. Por ejemplo, en un estudio se observó que el vaciamiento gástrico de una comida rica en grasas fue significativamente más veloz después de una dieta hipergrasa que luego de una dieta hipograsa mantenida durante dos semanas (34). Esta adaptación también se asoció con concentraciones más elevadas de la colecistocinina plasmática (CCK), la cual se considera como un péptido de la saciedad. Una explicación de este vaciamiento gástrico acelerado, que algunos estudios observaron en individuos obesos, podría estar en relación con el consumo previo repetido de una dieta rica en grasas (25).

La función del intestino en el proceso de saciedad no se limita a su relación con el vaciamiento gástrico. Según los resultados de estudios sobre alimentación fingida en animales, la estimulación intestinal de los nutrientes influye sobre la saciedad independientemente de la distensión gástrica (35). El tracto intestinal posee una variedad de mecanismos, como los mecanorreceptores, los quimiorreceptores, los osmorreceptores y las respuestas hormonales, mediante los cuales se regula la ingestión, y distintas regiones del intestino tienen diferentes funciones en el proceso de saciedad (35, 36). Además, la investigación ha demostrado que los macronutrientes, así como determinados ácidos grasos, ejercen distintas acciones sobre la saciedad cuando son infundidos en el intestino (35, 36). Es posible asociar la obesidad con un menoscabo de los mecanismos intestinales de saciedad, pero son pocos los estudios que han tratado este tema fundamental. No obstante, un estudio reciente no logró hallar diferencias entre las personas obesas y las delgadas respecto de los efectos de las infusiones intraduodenales de grasas o de carbohidratos sobre la saciedad (37). Aun cuando se hayan detectado algunas diferencias en la respuesta gastrointestinal a los alimentos entre los individuos obesos y los delgados (32), no existe una clara indicación de que estas se traduzcan en una alteración de la saciedad o que tengan alguna importancia en la etiología de la obesidad. No obstante, los datos sobre este tema son exiguos y, en algunos casos, poco sólidos. Algunos de los estudios más curiosos indican que los nutrientes tienen efectos diferenciales sobre los mecanismos gastrointestinales de la saciedad (36). Conocer estos mecanismos podría llevar a la elaboración de comidas específicas para prolongar la saciedad y disminuir la ingesta de alimentos y energía.

Factores circulantes y señales químicas. Además de las señales gastrointestinales, las que se originan en el hígado también intervienen en la regulación de la ingesta alimentaria (38). Esto no sorprende porque el hígado controla el flujo de nutrientes desde el tracto digestivo y ejerce una función fundamental para mantener una glucemia estable. Se ha sugerido que el hígado responde a las variaciones en los niveles plasmáticos de glucosa, aminoácidos y grasas, removiéndolos o liberándolos para mantener

sus concentraciones sanguíneas dentro de determinados márgenes (38).

Según la clásica teoría glucostática del control del hambre, la velocidad del consumo de glucosa constituiría una señal crítica de hambre (39). Estudios conducidos en animales y en humanos han demostrado que se comienza a comer tras descensos transitorios de la glucemia (40). Es decir que la ingesta puede iniciarse por el tipo de variación de la glucemia más que por su concentración absoluta. Se desconoce si los obesos, muchos de los cuales son hiperglucémicos, responden del mismo modo a esas modificaciones de la glucemia.

Asimismo, está bien documentado que el consumo de diferentes alimentos desencadena distintas respuestas de glucemia (41). En los últimos años se estudió si los alimentos que se absorben rápidamente, y que provocan elevaciones agudas de la glucemia (alimentos con alto índice glucémico), ejercen diferentes efectos sobre el apetito y la ingesta respecto de los alimentos de absorción más lenta y que generan un aumento bajo pero sostenido de la glucemia (alimentos con bajo índice glucémico) (42). La mayoría de los estudios indica que los alimentos con alto índice glucémico provocaron menos saciedad que los que tenían un índice glucémico más bajo (42). Sin embargo, en muchas investigaciones el índice glucémico de los alimentos variaba en forma inversamente proporcional al contenido de fibra y a la densidad energética, lo que también podría influir en la saciedad. Además, la mayoría de los estudios confiaba en la evaluación subjetiva de la saciedad más que en la determinación de la comida consumida. Aun cuando el consumo de alimentos con bajo índice glucémico provoque un menor consumo de energía, cumplir con una dieta de índice glucémico bajo puede resultar un problema para muchas personas. La información sobre el índice glucémico de los alimentos es limitada, especialmente cuando se los consume como parte de una comida compuesta. Factores tales como la forma de cocción y el estado físico de los alimentos también afectan a la respuesta glucémica. Hay que señalar además que el modo más fácil de disminuir la respuesta glucémica consiste en incrementar el contenido graso o proteico de la dieta, pero la eficacia de este régimen alimenticio para adelgazar y sus efectos a largo plazo sobre la salud son cuestionables.

Las variaciones de la glucemia se acompañan de alteraciones de la concentración de insulina, que es la principal hormona responsable de mantener la glucemia mediante el desplazamiento de glucosa desde el torrente sanguíneo hacia las células. Después de una comida, la insulinemia se eleva y luego declina gradualmente a medida que desciende la absorción de carbohidratos. La insulina también estimula el peristaltismo intestinal, promoviendo así la digestión (43). Debido a la estrecha relación entre la insulina plasmática y la glucemia, así como a la función de la insulina de facilitar la digestión, algunos investigadores han planteado que esta hormona —más que la glucosa— sería esencial en los procesos de hambre y saciedad (23,

43). La secreción de insulina por el páncreas es directamente proporcional a la adiposidad y, según los hallazgos de varias investigaciones, la insulina actuaría en el cerebro para reducir la ingesta de energía (44). Si bien algunos estudios en animales demostraron que la administración de insulina exógena disminuía la ingestión de comida, otros llegaron a la conclusión de que dicha hormona no ejercía efecto alguno o bien aumentaba la ingesta (23, 43). De igual manera, en estudios de laboratorio controlados, llevados a cabo con seres humanos, no se halló una relación específica entre la insulina y la ingesta alimentaria.

Aun cuando no se conozca completamente el efecto de la insulina sobre la ingesta en los seres humanos, su importancia en la aparición de la obesidad ha concitado bastante atención últimamente. Varios libros populares sobre dietas postulan que la hiperinsulinemia crónica hace que en los obesos sean mayores el apetito, la ingestión de comida y la ganancia de peso. Si bien la hiperinsulinemia —una respuesta compensadora a la resistencia periférica a la insulina— es una de las alteraciones hormonales de mayor prevalencia asociadas a la obesidad, se desconoce si las variaciones en la liberación de insulina tienen que ver con la etiología de la obesidad (45, 46). La mayoría de los datos indica que es probable que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina sean secundarias a la obesidad establecida (45, 46). Sin embargo, otros datos sugieren que la obesidad y la resistencia a la insulina serían resultado de mecanismos independientes, y que ambas podrían también ser producto de diferentes causas en diferentes poblaciones, puesto que los obesos constituyen una población heterogénea (46).

Finalmente, la información relativa a las sensaciones de hambre y plenitud llegan al cerebro a través de señales periféricas. Diversas señales químicas actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) o el periférico, o sobre ambos, para influir sobre la ingesta. Una de las señales químicas más estudiadas en relación con la ingesta es la CCK, un péptido que se halla primariamente en el tracto gastrointestinal y en menor proporción en el SNC (47, 48). En el tracto gastrointestinal, la CCK se libera sobre todo en respuesta a las grasas y proteínas (47). Estudios realizados en los seres humanos y en animales han comprobado la función que ejerce la CCK en el proceso de saciedad, pero su efecto es menos evidente en las personas. Se ha señalado que la infusión endovenosa de CCK disminuía el apetito y la ingesta subsiguiente de comida en los seres humanos (49-51). No obstante, otros datos no corroboran que exista una clara relación entre las concentraciones circulantes de CCK y el control del hambre y la ingesta en los seres humanos (52). No se sabe si los obesos presentan una sensibilidad disminuida a la CCK. En un estudio, las dosis fisiológicas de CCK ejercieron efectos similares en relación con los niveles de hambre en los individuos obesos y en los delgados (49). También se determinó la CCK plasmática después de la ingestión de comida. Muchos estudios, pero no todos, hallaron que, después del consumo de comidas

hipergrasas, las concentraciones de CCK eran más elevadas en los individuos obesos que en los delgados (52, 53). La investigación futura deberá dilucidar la influencia de la CCK sobre la ingesta en los seres humanos y también determinar si la sensibilidad a la CCK en los obesos está alterada.

La investigación, en general en animales, indicó que el neuropéptido Y, la galanina y varios opioides intervienen en la estimulación de la ingesta, mientras que la serotonina, la bombesina, el glucagón y la leptina participarían en la atenuación de la ingesta (48, 54). La leptina, una hormona liberada de la grasa del cuerpo en forma directamente proporcional a la adiposidad corporal, resulta de especial interés para quienes investigan la obesidad porque podría estar vinculada con la regulación del equilibrio energético. Se ha postulado que actúa como una señal de adiposidad, proporcionando información al cerebro sobre los depósitos de grasa corporales (44). Pero se requiere investigar más esta hipótesis pues algunos estudios en los seres humanos indican que la concentración de leptina fluctúa en respuesta a la privación de comida. Así, los niveles de leptina podrían no correlacionarse estrechamente con la adiposidad corporal durante períodos de desequilibrio energético (55, 56).

En muchas investigaciones en animales se ha demostrado que la leptina participa en el control de la ingesta alimentaria. Los receptores de leptina se expresan en neuronas cerebrales que intervienen en el control de la ingesta energética (44). Una deficiencia de leptina, como la del ratón *ob/ob*, causa una ingesta excesiva, menor gasto energético y mayor adiposidad. Cuando se administró leptina a ratones *ob/ob* así como a ratones con otras formas de obesidad genética o alimentaria, disminuyó la ingesta de comida, aumentó el gasto energético y descendió el peso corporal (23). En personas obesas, a diferencia de los ratones *ob/ob*, existe una relación congruente entre las concentraciones plasmáticas de leptina y la adiposidad. Esto llevó a postular que la sobreproducción de leptina se debe a un defecto en los receptores del péptido, como el que ocurre en los ratones *db/db*. Sin embargo, es probable que los defectos del receptor de leptina expliquen no más de unos pocos casos de obesidad en humanos (55). A pesar de esto, la resistencia a la leptina en el hombre se explica en parte por la falla de otros mecanismos, como la alteración del transporte de la hormona a través de la barrera hematoencefálica (44). En respaldo de esta teoría aparecen las observaciones de que las concentraciones de leptina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son mucho más bajas que las séricas y que la relación entre los niveles de leptina en el LCR y el suero es más baja en los individuos obesos que en los delgados (57).

Recientemente, se ha investigado si la leptina exógena administrada a personas obesas afectaba al peso corporal. Los resultados mostraron una relación dosis-respuesta entre la pérdida ponderal y la inyección de leptina recombinante en individuos obesos (58). Los autores sugirieron que esta pérdida de peso se debería, en parte, a una disminución

de la ingesta de comida. Sin embargo, estudios a corto plazo en seres humanos no lograron demostrar una relación congruente entre las concentraciones plasmáticas de leptina y la ingesta de comida (56, 59, 60). Se requieren más investigaciones para aclarar la relación entre la leptina y el control a corto y largo plazo de la ingesta energética, así como el papel de la leptina en la obesidad humana.

Ciertos estudios han demostrado que los factores circulantes —como la glucosa, la CCK y el neuropéptido Y— afectan a la ingesta energética, pero la mayoría de estas investigaciones fue realizada en animales. En algunos estudios se efectuaron análisis en seres humanos, pero solo unas pocas investigaciones evaluaron específicamente si los individuos obesos presentan alteraciones en la respuesta a los factores circulantes. En consecuencia, no resulta claro si alguno de estos factores es relevante para la etiología de la obesidad. A pesar de esto, un mayor conocimiento de la importancia de los factores circulantes en la obesidad, así como en el control de la ingesta, puede llevar al desarrollo de tratamientos farmacológicos que favorezcan la saciedad y disminuyan la ingesta energética.

Modo en que los factores extrafisiológicos influyen en la ingesta alimentaria

Los seres humanos deciden el tipo y la cantidad de alimentos consumidos en el contexto de numerosas influencias ambientales y cognitivas (como el momento del día, los factores socioculturales, los hábitos, las creencias y las actitudes). En realidad, se ha propuesto que, para los seres humanos, el acto de comer depende más de factores externos que fisiológicos (61). Por lo tanto, para promover un equilibrio energético a largo plazo, las señales fisiológicas relacionadas con la regulación de la ingesta energética deben estar coordinadas con los factores ambientales y cognitivos (62).

Influencia del ambiente relativo a la alimentación.

Las restricciones ambientales, como las características del suministro de alimentos y la economía, influyen en el tipo y en la cantidad de alimentos consumidos (63, 64). Por ejemplo, los almacenes abastecen distintos productos alimenticios, la cantidad de comida provista en paquetes o servida en restaurantes varía ampliamente, y durante el año fluctúan la disponibilidad, el precio y la calidad de muchos alimentos.

El suministro de alimentos en los Estados Unidos y en otros países desarrollados incluye una amplia gama de productos. Se ha demostrado, por experimentación, que la disponibilidad de una variedad de alimentos afecta a la ingesta energética. Por ejemplo, cuando los participantes recibieron una comida consistente en cuatro platos con diferentes alimentos en cada uno de ellos, la energía ingerida fue 60% mayor que cuando se sirvieron los mismos alimentos en todos los platos (65). En otro estudio, las mujeres y los varones de peso normal que recibieron una dieta blanda y líquida durante tres semanas disminuyeron de peso como resultado de una menor ingesta energética

(66). En los Estados Unidos la obesidad ha aumentado de forma sostenida durante los últimos 20 años. En ese período hubo un aumento coincidente de los tipos de alimentos disponibles para el consumidor, la mayoría de los cuales consistían en productos de pastelería, condimentos, caramelos y lácteos (67). Los alimentos también se consiguen con más facilidad que en el pasado. En ese país, la comida es bien accesible para el consumidor en restaurantes de comida rápida y al paso. Además, se consigue comida en muchos lugares, como las estaciones de gasolina y los almacenes de equipamiento informático y de suministros para oficina, que antes era improbable que vendieran alimentos. Se podría postular que la mayor disponibilidad de una variedad de comidas con alto contenido graso y energético ha favorecido el incremento del consumo de energía, el aumento de peso y, con el tiempo, la aparición de la obesidad (véase también el Capítulo 48).

Además de la mayor disponibilidad y acceso a las comidas, se ha incrementado el tamaño de los paquetes y las porciones. Se ha demostrado que la cantidad de comida ofrecida influye en la ingesta energética. Según un estudio, el tamaño de la porción de un refrigerio (palomitas de maíz) afectaba a la ingesta, de modo tal que se consumía más cuando el paquete era más grande (68). En otro estudio, niños de hasta apenas 5 años modificaban su ingesta según variara la porción (69). En ese estudio, los niños menores (de aproximadamente 3,5 años) no modificaban la ingesta en función del tamaño de la porción, lo que sugiere que a temprana edad, a medida que los factores externos adquieren más influencia, disminuye la capacidad para responder a las señales internas de hambre. En consecuencia, la fácil disponibilidad de paquetes más grandes de comida y de porciones extragrandes en los restaurantes probablemente contribuya al aumento de la ingesta energética y al sobrepeso en los Estados Unidos.

La futura colaboración entre quienes elaboran políticas gubernamentales y la industria alimentaria, los servicios de comida y los comerciantes minoristas es esencial para ayudar a frenar la epidemia de obesidad (70). La disponibilidad de una amplia variedad de comidas muy apetitosas y ricas en energía permite que los consumidores satisfagan rápidamente sus necesidades energéticas, pero también promueve el consumo excesivo. El gran tamaño de las porciones asimismo estimula a comer por demás. Las comidas apetitosas con menor densidad energética y la variedad de tamaños de la porción, así como la mayor conciencia del contenido energético de los alimentos y de la porción adecuada, ayudarán a que los consumidores moderen su ingesta energética.

Hábitos, creencias y actitudes. El entorno establece el escenario para la ingestión de comidas: dentro del entorno del individuo se toman decisiones relacionadas con la selección y el consumo de alimentos. La experiencia desarrolla creencias y actitudes respecto de las comidas, que comprenden ideas culturales sobre los alimentos y horarios de comida, las preferencias alimentarias y las ventajas

para la salud. Además, es probable que las creencias y actitudes determinen los conceptos vinculados con la cantidad adecuada de comida (como el tamaño de la porción) (63, 64).

La gente solo consume una limitada variedad de alimentos. Los sistemas de creencias culturales y sus nociones acerca de cuáles son las comidas apropiadas influyen más en la selección de los alimentos que las necesidades biológicas de energía (64). Los individuos también seleccionan comidas basados en la creencia o en el conocimiento de los beneficios percibidos para la salud. Por ejemplo, en 1998 se calculó que 77% de los adultos estadounidenses que consumían regularmente alimentos hipograsos lo hacían con la esperanza de que los ayudarían a mantener su salud general o a mejorarla (71). Asimismo, los individuos pueden conscientemente controlar la ingesta y limitar el consumo de ciertas comidas mientras que incrementan el de otras convencidos de que ofrecen ventajas para la salud.

En los Estados Unidos, como en muchos otros países, las personas ingieren típicamente tres comidas al día en horarios relativamente fijos (64). La duración del intervalo entre comidas depende de factores socioculturales que varían durante el ciclo de la vida. Al principio, la cantidad de comida de los lactantes se relaciona con el período previo de privación de alimento (relación preprandial) (72). A los 6 meses de edad, aproximadamente, los lactantes prevén su ayuno nocturno y comienzan a consumir una comida más abundante antes del largo intervalo sin alimento (relación posprandial) como resultado del aprendizaje y de las señales ambientales (72). Este patrón de alimentación continúa durante toda la edad adulta, con comidas que suelen ser determinadas por pautas socioculturales más que por necesidades fisiológicas. Como los individuos a menudo comen cuando no se encuentran en estado fisiológico de depleción, es posible que se hayan tornado menos conscientes de las señales internas relativas a la necesidad de energía y respondan menos a ellas. Esta tendencia a comer sin que exista una necesidad fisiológica contribuye a una excesiva ingesta energética y, por consiguiente, al aumento ponderal.

Otras creencias y actitudes relacionadas con la selección y el consumo de alimentos se basan en el placer que producen sus características organolépticas. Por ejemplo, según lo demuestran ciertos estudios, la grasa de las comidas, sobre todo mezclada con azúcar y sal, mejora las características organolépticas y favorece la elección de comidas con alto tenor graso (21). Los individuos obesos no solo prefieren las comidas con más alto contenido graso sino que también consumen mayor proporción de energía proveniente de grasas que las personas delgadas (21, 22). Esta preferencia por las comidas ricas en grasas, junto con la facilidad para obtenerlas, posiblemente haya contribuido a un consumo alimentario excesivo y al actual aumento en la prevalencia de la obesidad.

Los alimentos hipograsos suelen poseer alta densidad energética y, según han demostrado algunos estudios,

las preferencias pueden relacionarse con el alto contenido energético de la comida. Estas preferencias se adquieren por la experiencia con las comidas. Los niños aprenden a gustar más de los sabores asociados a un alto contenido energético independientemente de que el alimento sea rico en grasas o carbohidratos (72). Algunos individuos siguen prefiriendo los alimentos con alta densidad energética ya entrados en la edad adulta. Los datos de estudios con análisis de registros alimentarios sugieren que el consumo de alimentos de alta densidad energética se asociaba a un mayor peso corporal (73, 74).

Se han proporcionado ejemplos de varios factores ambientales que influyen sobre la ingesta de alimentos en los seres humanos. No obstante, existen muchos otros, como la temperatura ambiental y el contexto social, que intervienen en la selección y el ulterior consumo de comidas. El tipo de alimento escogido y la cantidad consumida resultan de la interacción entre las influencias ambientales y cognitivas y las necesidades energéticas fisiológicas.

Forma en que la composición de los alimentos determina la ingesta

La información proporcionada previamente en este capítulo indica que, en determinadas situaciones experimentales, el individuo es sensible al contenido energético de los alimentos, pero que bajo otras condiciones no logra regular con exactitud la ingesta energética. La composición de los alimentos consumidos influye en estas respuestas y afecta a la ingesta a través de señales externas e internas. Las personas tienen acceso a una diversidad de comidas de distinta composición, y las decisiones relativas a la selección y el consumo se basan en creencias, actitudes y preferencias. Una vez consumidos, los alimentos ejercen diferentes efectos fisiológicos (75). Los macronutrientes se metabolizan según un orden jerárquico de velocidad que es inversamente proporcional a la capacidad de almacenamiento (alcohol < proteínas < carbohidratos < grasas). A pesar de este orden, el exceso de energía ingerida de cualquiera de los macronutrientes promoverá el depósito de grasa (76). La investigación sobre la regulación del consumo de energía se ha concentrado en determinar si los macronutrientes difieren en sus propiedades para generar saciedad. Estudios a corto plazo sugieren que para una misma cantidad de energía, las proteínas provocan más saciedad que la grasa o los carbohidratos. Algunos investigadores proponen que la grasa produce menos saciedad que los carbohidratos (76). Sin embargo, las pruebas que respaldan esta hipótesis son poco sólidas.

La mayoría de los datos referidos a la cuestión de si la grasa y los carbohidratos tienen diferente poder de saciedad provienen de estudios en los que la proporción de grasas y carbohidratos de los alimentos fue variable. Según estas investigaciones, se consumía más energía cuando las comidas contenían más grasa, lo que implicaría que las grasas y los carbohidratos ejercen distintos efectos sobre la ingesta. Sin embargo, en estos estudios variaban tanto el contenido de macronutrientes como la densidad energética

de los alimentos: las comidas hipergrasas con pocos carbohidratos poseían mayor densidad energética que las contrapartes hipograsas e hiperhidrocarbonadas. Por consiguiente, los efectos independientes de las grasas y los carbohidratos sobre la ingesta no pueden determinarse a partir de estos datos porque la composición de los macronutrientes y la densidad energética covariaban (31). Cuando se mantenía constante la densidad energética de los alimentos del experimento, los resultados indicaban que la influencia de la grasa sobre la saciedad y el grado de saciedad diferían muy poco respecto de la ejercida por los carbohidratos (31). En consecuencia, es improbable que las diferencias entre el poder de saciedad de la grasa y el de los carbohidratos expliquen el consumo excesivo de comidas hipergrasas. Hay pruebas que respaldan la hipótesis de que la alta densidad energética de la grasa favorece su consumo excesivo; cuando las comidas variaban en densidad energética pero no en contenido graso, la ingesta energética era directamente proporcional a la densidad energética (31, 77).

Existen numerosas explicaciones sobre la manera en que la densidad energética afecta a la ingesta de energía. La mayoría de ellas incluye la influencia que ejercen sobre la ingesta las señales que dependen del volumen de alimento consumido. Una comida con baja densidad energética es mayor en cantidad (o sea, peso) que una porción isoenergética de una comida de alta densidad energética. Varios estudios de corto plazo sugieren que los seres humanos son más sensibles al volumen de alimentos consumidos que a las necesidades fisiológicas de energía durante una comida (31). Una técnica útil para regular la ingesta energética puede ser mantener constante el peso de la comida consumida. Por ejemplo, muchas investigaciones indican que cuando los participantes fueron autorizados a consumir una cantidad ilimitada de alimentos cuyo contenido de macronutrientes y su densidad energética variaban, consumían un peso relativamente constante de comida, pese a las diferencias de aporte energético (31). Como se consumía una misma cantidad de comida (por el peso), la ingesta energética variaba en forma directamente proporcional a la densidad energética de los alimentos, independientemente de la composición en macronutrientes.

El volumen de comida que se ingiere afecta a la intensidad de la estimulación sensorial, y puede también influir en la magnitud y el momento de los efectos que ejercen los nutrientes sobre los receptores de la saciedad del tracto gastrointestinal. Asimismo, el individuo suele confiar en experiencias previas con alimentos similares para determinar la cantidad de comida que consume (64). En años anteriores, las personas eran capaces de juzgar el contenido energético de los alimentos según sus características organolépticas. No obstante, el reciente perfeccionamiento de la tecnología alimentaria determinó que las características organolépticas de los alimentos ya no proporcionan una estimación confiable del contenido energético, el que suele variar marcadamente en alimentos semejantes. Sin

embargo, esto podría ser útil en el tratamiento dietético de la obesidad. Si se logra convertir una comida con alta densidad energética en otra de baja densidad, con mínima afectación de las características organolépticas, es probable que las personas consuman la misma cantidad (peso) de comida y disminuyan así la ingesta energética.

Las señales fisiológicas (orosensoriales, distensión gástrica) afectan a la ingesta de energía, pero en determinadas situaciones lo hacen por medio de señales que dependen del volumen de comida ingerido más que de necesidades biológicas específicas de energía. Además, los factores cognitivos y las influencias culturales asociados a la cantidad de comida ingerida (como las creencias sobre lo apropiado o adecuado de una porción) pueden actuar junto con los controles fisiológicos de la ingesta energética e invalidarlos.

Consecuencias para el tratamiento y la prevención de la obesidad

En los seres humanos, una variedad de factores biológicos, ambientales y cognitivos favorecen la regulación de la ingesta energética. Cuando el individuo se enfrenta a muchos factores externos en situaciones reales de la vida, puede interrumpirse la capacidad de regular el consumo de energía. Es probable que la mayor disponibilidad de alimentos con alto contenido de grasas y de densidad energética, así como la tendencia a consumir alimentos sin que exista una necesidad fisiológica, hayan contribuido a la reciente epidemia de obesidad.

En su mayor parte, los factores que influyen sobre la ingesta dependen del estilo de vida, incluidos los elementos relacionados con el entorno y con las creencias y actitudes (62). Debido a que el estilo de vida tiende a permanecer constante a lo largo del tiempo, los factores externos también se mantienen constantes. Frecuentemente, las alteraciones ponderales se asocian con cambios tales como dejar el hogar para ir al internado universitario, casarse, jubilarse o ingresar en un nuevo empleo (62). Por consiguiente, el estilo de vida interviene en el equilibrio entre factores internos y externos, y en la regulación de la ingesta de energía. Sin embargo, con el tiempo, pequeños desequilibrios energéticos positivos pueden llevar al aumento de peso y a la obesidad. En términos del control ponderal a largo plazo, el problema consiste en adoptar comportamientos que promuevan el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Para los millones de estadounidenses obesos, el imperativo radicaría en adoptar un estilo de vida en el que la ingesta de energía fuera inferior a los requerimientos energéticos.

La alta prevalencia de sobrepeso y de obesidad en los Estados Unidos ejemplifica la creciente necesidad de tratamientos eficaces y de programas para adelgazar y mantener el peso. Es probable que la base de tales estrategias y campañas para prevenir la obesidad sea el control de la ingesta energética. Aunque los tratamientos logren disminuir la ingesta mediante la alteración de los

controles fisiológicos, tal vez resulte más prudente hacerlo mediante la modificación de los factores externos. Por ejemplo, la reducción de la densidad energética de la dieta mediante la incorporación de frutas y hortalizas, limitando la disponibilidad de alimentos ricos en grasas, y el consumo de porciones adecuadas llevarán a disminuir la ingesta energética.

Las estrategias como las descritas lograrán que ciertas personas reduzcan la ingesta energética y adelgacen, pero es improbable que se conviertan en la solución para la epidemia de obesidad. Los obesos representan una población heterogénea cuyo excesivo peso corporal tiene muchas causas diferentes. Por lo tanto, es posible que se requieran numerosos tratamientos distintos para combatir esta enfermedad. En los individuos obesos se han identificado muy pocas, o acaso ninguna alteración de las señales fisiológicas de saciedad, lo que ha impedido el desarrollo de tratamientos destinados a reforzar la saciedad y a reducir el consumo energético. Aun cuando la ingesta energética excesiva sea esencial para la aparición de la obesidad, no hay que descartar la importancia etiológica de la genética y de la inactividad física. Los esfuerzos de la investigación se deberían concentrar no solo en el desarrollo de nuevos tratamientos para la obesidad, sino también en la identificación de los factores clave que han favorecido la reciente epidemia de obesidad, para que en el futuro el énfasis pueda estar en la prevención.

Reconocimientos

Este manuscrito fue solventado por los subsidios DK39177 y DK50156 de los NIH. Agradecemos a Liane Roe por su concienzuda revisión del presente manuscrito.

Referencias

- Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA* 1999;282:1519–22
- Castonguay TW, Applegate EA, Upton DE, Stern JS. Hunger and appetite: old concepts/new distinctions. In: Present knowledge in nutrition, 5th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute, 1984:19–33
- Rogers PJ. Eating habits and appetite control: a psychobiological perspective. *Proc Nutr Soc* 1999;58:59–67
- Blundell JE, Rogers PJ. Hunger, hedonics, and the control of satiation and satiety. In: Friedman MI, Tordoff MG, Kare MR, eds. Chemical senses, vol 4. Appetite and nutrition. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991:127–48
- Stubbs R. Peripheral signals affecting food intake. *Nutrition* 1999;15:614–25
- Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent advances in basic obesity research. *JAMA* 1999;282:1504–6
- Ravussin E. Energy expenditure and body weight. In: Brownell KD, Fairburn CG, eds. Eating disorders and obesity. New York: Guilford Press, 1995:32–7
- Flatt J-P, Tremblay A. Energy expenditure and substrate oxidation. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker, Inc, 1998:513–37
- Rolls BJ, Kim S, McNelis AL, et al. Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *Am J Physiol* 1991;260:R756–63
- Shide DJ, Caballero B, Reidelberger R, Rolls BJ. Accurate energy compensation for intragastric and oral nutrients in lean males. *Am J Clin Nutr* 1995;61:754–64
- Cecil JE, Castiglione K, French S, et al. Effects of intragastric infusions of fat and carbohydrate on appetite ratings and food intake from a test meal. *Appetite* 1998;30:65–77
- Rolls BJ, Bell EA, Thorwart ML. Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:448–55
- Rolls BJ, Castellanos VH, Halford JC, et al. Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1170–7
- Rolls BJ, Fedoroff IC, Guthrie JF, Laster LJ. Foods with different satiating effects in humans. *Appetite* 1990;15:115–26
- Kissileff HR, Gruss LP, Thornton J, Jordan HA. The satiating efficiency of foods. *Physiol Behav* 1984;32:319–32
- Roe LS, Thorwart ML, Pelkman CL, Rolls BJ. A meta-analysis of factors predicting energy compensation in preloading studies [abstract]. *FASEB J* 1999;13:A871
- Rolls BJ, Kim-Harris S, Fischman MW, et al. Satiety after preloads with different amounts of fat and carbohydrate: implications for obesity. *Am J Clin Nutr* 1994;60:476–87
- Drewnowski A. The behavioral phenotype in human obesity. In: Capaldi ED, ed. Why we eat what we eat: the psychology of eating. Washington, DC: American Psychological Association, 1996:291–308
- Weingarten HP. Stimulus control of eating: implications for a two-factor theory of hunger. *Appetite* 1985;6:387–401
- Hetherington MM, Rolls BJ. Sensory-specific satiety: theoretical frameworks and central characteristics. In: Capaldi ED, ed. Why we eat what we eat: the psychology of eating. Washington, DC: American Psychological Association, 1996:267–90
- Drewnowski A. Taste preferences and food intake. *Annu Rev Nutr* 1997;17:237–53
- Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr* 2000;130:284S–8S
- Koopmans HS. Experimental studies on the control of food intake. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker, Inc, 1998:273–311
- Friedman MI, Ulrich P, Mattes RD. A figurative measure of subjective hunger sensations. *Appetite* 1999;32:395–404
- Read N, French S, Cunningham K. The role of the gut in regulating food intake in man. *Nutr Rev* 1994;52:1–10
- Geliebter A, Westreich S, Gage D. Gastric distension by balloon and test-meal intake in obese and lean subjects. *Am J Clin Nutr* 1988;48:592–4
- Geliebter A, Hashim SA. Stomach capacity in obese and normal-weight subjects. *Obes Res* 1996;4:62S
- Hsu LKG, Benotti PN, Dwyer J, et al. Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: a review. *Psychosom Med* 1998;60:338–46
- Spiegel TA, Hubert CD, Fried H, et al. Contribution of gastric and postgastric feedback to satiation and satiety in women. *Physiol Behav* 1997;62:1125–36
- Cecil JE, Francis J, Read NW. Comparison of the effects of a high-fat and high-carbohydrate soup delivered orally and intragastrically on gastric emptying, appetite, and eating behaviour. *Physiol Behav* 1999;67:299–306
- Rolls BJ, Bell EA. Intake of fat and carbohydrate: role of energy density. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:S166–73
- Wisén O, Hellström PM. Gastrointestinal motility in obesity. *J Intern Med* 1995;237:411–8
- Moran TH, Wirth JB, Schwartz GJ, McHugh PR. Interactions between gastric volume and duodenal nutrients in the control of liquid gastric emptying. *Am J Physiol* 1999;276:R997–1002
- Cunningham KM, Daly J, Horowitz M, Read NW. Gastrointestinal adaptation to diets of differing fat composition in human volunteers. *Gut* 1991;32:483–6

35. Greenberg D. Intestinal satiety. In: Smith GP, ed. *Satiation: from gut to brain*. New York: Oxford University Press, Inc, 1998: 40–70
36. French SJ. The effects of specific nutrients on the regulation of feeding behaviour in human subjects. *Proc Nutr Soc* 1999;58:533–40
37. Chapman IM, Goble EA, Wittert GA, Horowitz M. Effects of small-intestinal fat and carbohydrate infusions on appetite and food intake in obese and nonobese men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:6–12
38. Friedman MI. Fatty acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status. *Am J Physiol* 1999;276:1046–53
39. Mayer J. Regulation of energy, intake and body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 1955;63:15–43
40. Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, Hirsch J. Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20:133–7
41. Wolever T, Brand Miller J. Sugars and blood glucose control. *Am J Clin Nutr* 1995;62(suppl):212S–27S.
42. Ludwig DS. Dietary glycemic index and obesity. *J Nutr* 2000;130:280S–3S
43. VanderWeele DA. Insulin as a satiating signal. In: Smith GP, ed. *Satiation from gut to brain*. New York: Oxford University Press, 1998:198–216
44. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661–71
45. Björntorp P. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes Rev* 1997;5:52–68
46. Bessesen DH. Contributing factors to insulin resistance: obesity as a factor. *Nutr Rev* 2000;58(pt 2):S12–15
47. Smith GP. Pregastric and gastric satiety. In: Smith GP, ed. *Satiation: from gut to brain*. New York: Oxford University Press, 1998:10–39
48. Bray GA. The effect of peptides on nutrient intake. In: Bray GA, Ryan DH, eds. *The science of food regulation*. Baton Rouge: Louisiana State University Press, 1992:257–76
49. Lieverse RJ, Jensen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut* 1995;36:176–9
50. Kissileff HR, Geliebter A, Pi-Sunyer FX, Carretta J. CCK reduces food intake without gastric distention in humans [abstract]. *Appetite* 1999;33:269
51. Geary N, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Hinton V. Individual, but not simultaneous, glucagon and cholecystokinin infusions inhibit feeding in men. *Am J Physiol* 1992;31:R975–80
52. French SJ, Murray B, Rumsey RDE, et al. Is cholecystokinin a satiety hormone? Correlations of plasma cholecystokinin with hunger, satiety and gastric emptying in normal volunteers. *Appetite* 1993;21:95–104
53. French SJ, Murray B, Rumsey RDE, et al. Preliminary studies on the gastrointestinal responses to fatty meals in obese people. *Int J Obes* 1993;17:295–300
54. Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280:1378–83
55. Levine AS, Billington CJ. Do circulating leptin concentrations reflect body adiposity or energy flux? *Am J Clin Nutr* 1998;68:761–2
56. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:794–801
57. Hill P, Garbaczewski BA, Koppeschaar H, et al. Peptide and steroid hormones in subjects at different risk for diet-related diseases. *Am J Clin Nutr* 1988;48:782–6
58. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999;282:1568–75
59. Joannic JL, Oppert JM, Lahlou N, et al. Plasma leptin and hunger ratings in healthy humans. *Appetite* 1998;30:129–38
60. Karhunen L, Haffner S, Lappalainen R, et al. Serum leptin and short-term regulation of eating in obese women. *Clin Sci* 1997;92:573–8
61. Rowland NE, Morien A, Li B. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition* 1996;12:626–39
62. Mela DJ, Rogers PJ. *Food, eating and obesity. The psychological basis of appetite and weight control*. London: Chapman and Hall, 1998
63. Mela DJ. Food choice and intake: the human factor. *Proc Nutr Soc* 1999;58:513–21
64. Rozin P. Sociocultural influences on human food selection. In: Capaldi ED, ed. *Why we eat what we eat: the psychology of eating*. Washington, DC: American Psychological Association, 1996:233–63
65. Rolls BJ, van Duijvenvoorde PM, Rolls ET. Pleasantness changes and food intake in a varied four-course meal. *Appetite* 1984;5:337–48
66. Cabanac M, Rabe EF. Influence of a monotonous diet on body weight regulation in humans. *Physiol Behav* 1976;17:675–8
67. Gallo AE. First major drop in food product introductions in over 20 years. *Food Rev* 1997;20:33–5
68. Wansink B. Can package size accelerate usage volume? *J Marketing* 1996;60:1–14
69. Rolls BJ, Engell D, Birch LL. Serving portion size influences 5-year-old but not 3-year old children's food intakes. *J Am Diet Assoc* 2000;100:232–4
70. Seidell JC. Prevention of obesity: the role of the food industry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:45–50
71. Calorie Control Council. *Light products survey*. Atlanta, GA: Booth Research Services, March 1998
72. Birch LL, Fisher JA. The role of experience in the development of children's eating behavior. In: Capaldi ED, ed. *Why we eat what we eat: the psychology of eating*. Washington, DC: American Psychological Association, 1996:113–41
73. Westterterp-Plantenga MS, Pasma WJ, Yedema MJW, Wijckmans-Duijsens NEG. Energy intake adaptation of food intake to extreme energy densities of food by obese and non-obese women. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:401–7
74. McCrory MA, Fuss PJ, McCallum JE, et al. Dietary variety within food groups: association with energy intake and body fatness in men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:440–7
75. Rolls BJ, Hill JO. *Carbohydrates and weight management*. Washington, DC: ILSI Press, 1998
76. Stubbs RJ. Appetite, feeding behaviour and energy balance in human subjects. *Proc Nutr Soc* 1998;57:341–56
77. Stubbs RJ, Johnstone AM, O'Reilly LM, et al. The effect of covertly manipulating the energy density of mixed diets on ad libitum food intake in "pseudo free-living" humans. *Int J Obes* 1998;22:980–7