
Sistema nervioso y obesidad

Nervous system and obesity

F. Milagro, I. Marques-Lopes

RESUMEN

A pesar de las grandes variaciones diarias en la ingesta de nutrientes, las reservas de energía del organismo permanecen constantes en el tiempo, lo que sugiere la existencia de numerosos mecanismos reguladores de la adiposidad, el gasto energético y el apetito.

La distensión gástrica, la absorción intestinal de nutrientes, las reservas lipídicas y de glucógeno, la tasa de utilización de sustratos energéticos a escala central y periférica, la palatabilidad del alimento y otros factores psicológicos influyen en la regulación a corto plazo de la oxidación y el almacenamiento de macronutrientes, así como del apetito.

Además, hormonas como la insulina y la leptina actúan más a largo plazo a nivel del cerebro, reduciendo la ingesta y aumentando el gasto energético. En dicho órgano, regulan importantes circuitos neuronales, sobre todo a nivel hipotalámico, que inician señales efectoras que controlan la homeostasis energética.

Este trabajo estudia el papel del sistema nervioso central en la regulación del apetito y del balance energético.

Palabras clave: Sistema nervioso central. Leptina. Insulina. Neuropeptido Y. Obesidad.

ABSTRACT

In spite of the great daily variations in the ingestion of nutrients, the energy reserves of the body remain constant over time, which suggests the existence of numerous mechanisms regulating adiposity, energy expenditure and appetite.

Gastric distention, the intestinal absorption of nutrients, lipid and glycogen reserves, the rate of utilisation of energy substrates on a central and peripheral scale, the palatability of the food and other psychological factors, influence the short term regulation of oxidation and the storage of macronutrients, as well as appetite.

Besides, hormones such as insulin and leptin act over the longer term on the brain, reducing ingestion and increasing energy expenditure. Important neuronal circuits regulate this organ, above all at the hypothalamic level, which initiate effector signals that control energy homeostasis.

This paper studies the role of the central nervous system in the regulation of appetite and energy balance.

Key words: Central nervous system. Lepton. Insulin. Neuropeptide Y. Obesity.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 41-52.

Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

Fermín I. Milagro Yoldi
Departamento de Fisiología y Nutrición
Universidad de Navarra
31080 Pamplona

REGULACIÓN DEL BALANCE ENERGÉTICO Y COMPOSICIÓN CORPORAL

El peso, la composición corporal y las reservas de energía en el tejido adiposo tienden a permanecer constantes a lo largo del tiempo a pesar de fluctuaciones diarias en el balance energético, el cual se traduce como la diferencia entre la energía ingerida y la energía gastada¹. La precisión en el mantenimiento de un peso y composición corporal estables requiere mecanismos que contrarrestan el almacenamiento de energía en forma de grasa. Sin embargo, el desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto energético puede conllevar la obesidad, aunque el balance energético está influenciado por otros factores como son la composición de la dieta consumida, los procesos neuroendocrinos y metabólicos responsables por la oxidación y/o almacenamiento de nutrientes, así como los factores ambientales que condicionan la ingesta y/o gasto energético diario de un individuo².

En este sentido, se puede considerar que el control del peso corporal depende de 3 ejes fundamentales³ que son independientes pero interaccionan entre sí: i) la ingesta; ii) el gasto, termogénesis y metabolismo de nutrientes; iii) las reservas adiposas. La interacción entre estos ejes permite:

- Una regulación de la ingesta de nutrientes según el grado de gasto energético y de las reservas energéticas.
- Una regulación del gasto energético dependiendo de la ingesta de macronutrientes y de las reservas de energía.

En último grado, los tres ejes de la regulación del peso corporal están determinados por la interacción entre factores genéticos, ambientales y psicosociales, que determinan la ingesta y el gasto energético. Esto significa que desajustes puntuales del balance energético son compensados por otros mecanismos más a largo plazo. Así, se han postulado una serie de señales humorales que son generadas en proporción a la adiposidad, y que actúan a nivel del sistema nervioso central para modular la ingesta y el gasto

energético⁴. En particular, son importantes tanto la insulina como la leptina, que reducen la ingesta, activan la lipólisis y promueven la pérdida de peso, y, en menor proporción, los glucocorticoides, que aumentan la ingesta estimulando la secreción de neuropéptido Y e inhibiendo la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El mecanismo de regulación mediado por estas hormonas se mantendría durante periodos largos de tiempo (semanas e incluso meses), interaccionando con sistemas neuronales cerebrales específicos caracterizados por la síntesis de diversos neuropéptidos y monoaminas⁵. Todos estos neuropéptidos tienen en común, una marcada influencia sobre la ingesta y el gasto energético, y el estar regulados por las señales endocrinas originadas por la adiposidad (Fig. 1).

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO-ADRENÉRGICO

El sistema nervioso consta de nervios simpáticos y parasimpáticos procedentes de la médula espinal. La mayoría de los órganos del organismo están inervados por fibras nerviosas de ambos tipos, y generalmente la estimulación de ambas ejerce acciones opuestas. La activación de estos nervios parece responder casi siempre a mecanismos reflejos, y la regulación de la actividad simpática parece radicar, sobre todo, en el hipotálamo, que integra las señales procedentes de los nervios del sistema nervioso autónomo (SNA) y es el mayor regulador del metabolismo⁶.

El principal neurotransmisor en los ganglios del sistema nervioso simpático (SNS) es la acetilcolina, mientras que el principal neurotransmisor postganglionar es la acetilcolina en el Sistema nervioso parasimpático (SNP) y la noradrenalina o la acetilcolina en el SNS. Se han citado otros neurotransmisores del SNA como neuropéptido Y (NPY), dopamina, serotonina u óxido nítrico. Los receptores para acetilcolina de las células diana, en el SNP, son del tipo muscarínico, mientras que la noradrenalina puede actuar sobre receptores adrenérgicos del tipo a o b, con al menos dos subtipos del primero (a1 y a2) y al menos tres del segundo (b1, b2, b3 y,

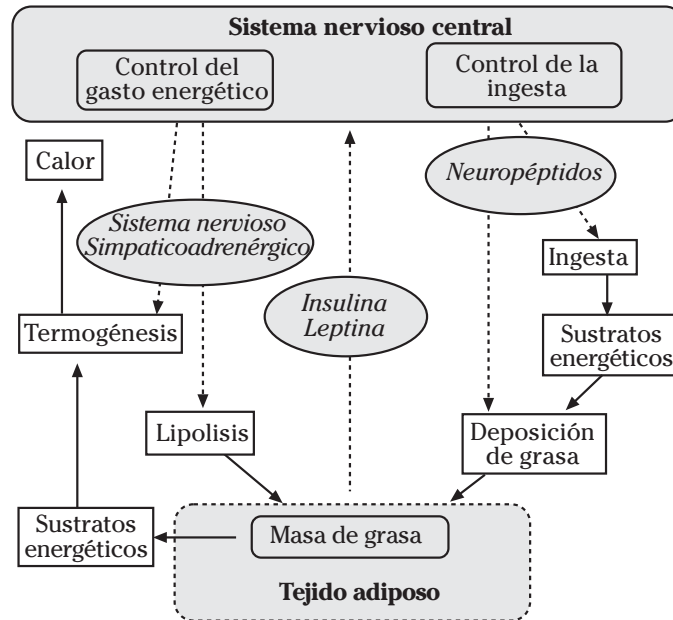


Figura 1. Mecanismos de regulación de la ingesta y gasto energético a corto y a largo plazo.

quizás, b4). La mayor parte de los tejidos poseen los dos tipos de receptores adrenérgicos, y la principal diferencia entre ambos tipos parece radicar en sus segundos mensajeros: los del tipo b parecen actuar a través de AMP cíclico y proteínas G, mientras que los del tipo a actúan a través de fosfatidilinositol y diacilglicerol⁷.

Los tejidos responden a los neurotransmisores simpáticos, pero al mismo tiempo lo hacen a los niveles sanguíneos de adrenalina y noradrenalina secretados por la médula adrenal.

La activación del sistema simpático-adrenérgico, a través sobre todo de receptores del tipo b, produce una gran movilización hepática de glucosa estimulando la glucogenólisis y la gluconeogénesis en los hepatocitos. Al mismo tiempo se inhibe la secreción pancreática de insulina, a través de receptores α_2 , y se estimula la de glucosa.

En el músculo esquelético se estimula la glucogenólisis y la síntesis de lactato, y se reduce la absorción de glucosa circulante.

Por otra parte, los efectos del sistema simpático-adrenérgico sobre el metabolismo lipídico son importantes sobre todo por la reducción de la secreción pancreática de insulina. Así, aumenta la lipólisis en tejido adiposo y la tasa de ácidos grasos libres, y se reduce la absorción de los triglicéridos circulantes en la sangre. Este incremento en la lipólisis se produce a través de receptores de tipo b. En general, la estimulación simpática se asocia a una disminución en la utilización de glúcidos y un incremento en la oxidación de lípidos.

Por último, el sistema simpático-adrenérgico es importante en la regulación del gasto energético del organismo a través de varios mecanismos^{6,8}:

- Se incrementa el gasto metabólico en reposo a través de receptores de tipo b.
- La ingesta de alimentos, sobre todo de aquellos ricos en glúcidos, estimula el sistema simpático-adrenérgico y aumenta el efecto termogénico de los alimentos.
- El coste energético de la actividad física parece ser mayor en aquellos individuos con una mayor actividad simpático-adrenérgica.
- La termogénesis no facultativa, mediada por proteínas desacoplantes UCPs, en tejido adiposo marrón y blanco y, probablemente, en músculo, se ve favorecida a través de receptores de tipo b.

El SNS incrementa la movilización y oxidación de lípidos, lo que ayuda a una disminución del peso corporal. En consecuencia, y a través de numerosos estudios en animales y de la correlación en humanos entre la actividad simpático-adrenérgica y el gasto energético en reposo, se ha propuesto la hipótesis de que muchos casos de obesidad son debidos a una baja actividad simpática (hipótesis MONA LISA)⁵. Esta baja actividad simpática conduce a una menor movilización de lípidos, a una menor termogénesis y a una estimulación de la ingesta de alimentos, lo que conduciría a un balance energético positivo y a un acúmulo de lípidos. Sin embargo, los estudios no son convincentes respecto a: *i*) si el incremento en el gasto energético tras la ingesta alimentaria está mediado principalmente por la actividad simpática y *ii*) si en un estado de obesidad, la alteración de la actividad simpática se corresponde con una menor actividad neuronal, con un menor gasto energético inducido por el SNS o con una menor actividad adrenomedular en respuesta a diversos estímulos^{9,10}.

Por otra parte, se ha comprobado que en individuos sobrealimentados se incrementan los niveles de noradrenalina circulantes, mientras que periodos de ayuno los disminuyen⁵.

Por último, mutaciones en los receptores de tipo b, por ejemplo en los b2 y b3, conducirían a una menor sensibilidad a la noradrenalina y conllevarían un menor

gasto energético y una mayor predisposición a la obesidad⁶.

El sistema simpático-adrenal (SPA) constituye uno de los sistemas más determinantes del balance energético y homeostasis corporal a través de la regulación de la presión arterial, temperatura corporal, frecuencia cardíaca y metabolismo energético¹⁰. Se divide a escala funcional en dos partes: la médula suprarrenal y el SNS. La médula suprarrenal es considerada la mayor fuente de adrenalina, mientras que el SNS responde a los diversos estímulos mediante el aumento en la liberación de neurotransmisores (adrenalina y noradrenalina) en las terminaciones nerviosas.

El funcionamiento del SPA se puede dividir en varias partes como son: *i*) la inervación de los órganos viscerales; *ii*) la inervación del tejido adiposo marrón y corazón; *iii*) la inervación de la glándula suprarrenal que controla la liberación de adrenalina¹¹. En las diversas funciones del SPA se encuentran algunas mediadas por el sistema nervioso simpático (SNS), como la regulación del tracto gastrointestinal, de la secreción hormonal pancreática y el efecto mediador de la termogénesis inducida por la dieta tras la ingesta de alimentos⁵.

Las fibras nerviosas tanto del SNS como del SNP inervan la glándula adrenal, el hígado, páncreas, músculo esquelético, tejidos responsables de la producción y utilización de glucosa y ácidos grasos, mientras que el tejido adiposo recibe solamente la inervación del SNS que actúa a través de los receptores adrenérgicos¹².

Los efectos catabólicos del SNS en el metabolismo energético parecen ser mediados por la adrenalina circulante, glucagón, y acción nerviosa directa en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. Por otro lado, los efectos metabólicos del SNP son principalmente mediados por la insulina e inervación directa en hígado y tiene efectos anabólicos y por lo tanto contrarios al SNS¹³.

Aunque con frecuencia se habla del SPA como una sola unidad del SNS, las acciones fisiológicas del SNS y médula suprarrenal son distintas y pueden ser activados de forma independiente por distintos estímulos, lo que es de gran impor-

tancia a la hora de considerar su papel en la etiología y/o patogénesis de la obesidad¹⁰.

REGULACIÓN NERVIOSA DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

Los mecanismos básicos que regulan el balance energético residen en el SNC a distintos niveles del encéfalo⁸. El hipotálamo es la parte del SNC más estudiada e importante en relación con la regulación de la ingesta alimentaria.

El hipotálamo está encargado del control y regulación del almacenamiento y la utilización de sustratos energéticos por parte de las células del organismo así como de la ingesta de alimentos. Para ello existen conexiones neuronales entre el hipotálamo y la hipófisis, para interactuar con la regulación endocrina; el área posterior del cerebro, con el fin de modular los reflejos de la ingesta, y el área frontal del cerebro, para influir sobre el comportamiento voluntario.

Se han descrito numerosos neurotransmisores y neuromoduladores que actúan a escala cerebral y afectan tanto al control del metabolismo energético como de la ingesta. Muchas de estas moléculas se ven sometidas a poderosas influencias endocrinas, sobre todo a través de la leptina, la insulina y los glucocorticoides, y fluctúan según los estados fisiológicos y el ritmo circadiano⁵.

Las partes medial (MH) y lateral (LH) del hipotálamo ejercen acciones sobre el SNA que parecen opuestas. Así, la estimulación del MH, incluyendo el PVN, inhibe la ingesta, aumenta la termogénesis facultativa y reduce la utilización de glucosa en el músculo esquelético, mientras que la estimulación del LH estimula la ingesta e incrementa el tono del SNP. En este sentido, se ha relacionado inversamente el tono simpático con la ingesta¹⁴.

Numerosos estudios, utilizando lesiones puntuales en el hipotálamo o la administración intracerebroventricular de agonistas y antagonistas de los neurotransmisores hipotalámicos, han demostrado que existen circuitos neuronales que operan a nivel del hipotálamo con

el fin de regular el apetito. Éstas son las regiones anatómicas que forman parte de los circuitos hipotalámicos^{8,14,15}.

Núcleo arcuato (ARC)

Esta región de la base del hipotálamo es importante por poseer gran cantidad de neuronas secretoras de péptidos orexigénicos (NPY, opioides, galanina, GABA y glutamato) y anorexígenos (α -MSH, AgrP, CART). Algunas neuronas de esta región coexpresan NPY y GABA y están unidas por sinapsis con otras productoras de galanina y b-endorfina. Asimismo, los que secretan galanina también contactan con las productoras de b-endorfina. Por otra parte, ante la ausencia de barrera hematoencefálica en esta zona, existe un fácil contacto con señales periféricas como catecolaminas, leptina e insulina.

Núcleo dorsomedial (DMN)

La importancia de esta región hipotalámica radica en ser punto de interconexión entre la leptina y el NPY. Por otra parte, hay muchas vías eferentes desde el DMN hacia el PVN, y otras que proceden del ARC (Fig. 2).

Núcleo ventromedial (VMN)

Lesiones en el VMN producen hiperfagia y aumento de peso. La microinyección de NPY, galanina, GABA y b-endorfina estimula el apetito, al contrario que la leptina y la urocortina. Esto indica la existencia de neuronas con receptores para estas señales moduladoras del apetito. Por otra parte, recibe vías procedentes del ARC y envía otras hacia el DMN y el PVN.

Hipotálamo lateral (LH)

El LH es zona de interacción entre varias zonas cerebrales e hipotalámicas. Lesiones en esta región producen afagia y, además, en el LH se secretan neurotransmisores importantes como orexinas, MCH y glutamato, y tiene influencia sobre el SNS.

Núcleo paraventricular (PVN)

La microinyección en esta región hipotalámica de NPY, galanina, orexinas,

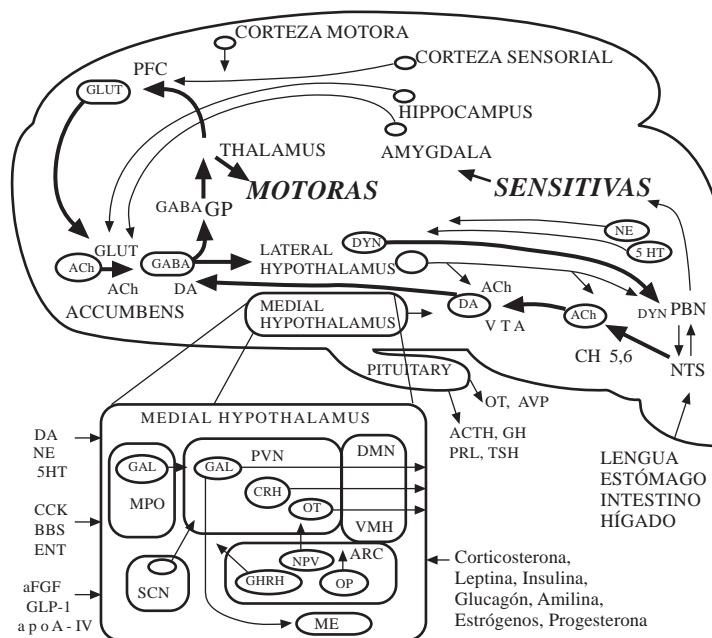


Figura 2. Conexiones neuronales cerebrales implicadas en la regulación del metabolismo energético, con especial énfasis en el hipotálamo medial (área recuadrada) y dos circuitos neuronales (flechas grandes). (De Leibowitz y Hoebel, Behavioral Neuroscience of Obesity. En: Bray, Bouchard y James, ed. Handbook of Obesity. Marcel Dekker, Inc. 1998: 314-358).

Regiones cerebrales:

- PFC - Corteza prefrontal
- GP - Globus pallidus
- VTA - Área ventral tegmental
- CH 5,6 - Grupos colinérgicos 5 y 6
- NTS - Núcleo del tracto solitario
- PBN - Núcleo parabraquial

Regiones hipotalámicas:

- MPO- Área preóptica medial
- PVN - Núcleo paraventricular
- DMN - Núcleo dorsomedial
- VMH - Hipotálamo ventromedial
- ARC - Núcleo arcuato
- SCN - Núcleo supraquiasmático
- ME - Eminencia medial

Neuropéptidos y hormonas

GLUT - Glutamato	OT - Oxitocina	CRH - H. Liber. de corticotropina
GABA -	AVP - Arginina- Vasopresina	NPY - Neuropéptido Y
AcH - Acetilcolina	ACTH - H. adreno-corticotrópica	GHRH - H. liberadora de GH
DA - Dopamina	GH - Hormona del Crecimiento	CCK - Colecistoquinina
DYN- Dinorfina	PRL - Prolactina	BBS - Bombesina
NE - Noradrenalina	TSH - H. Liber de tirotropina	ENT -Enterostatina
5HT - Serotonina	GAL - Galanina	GLP-1 - Prot. similar al glucagón
aFGF	OP - Opioides	ApoA-IV - Apolipoproteína A-IV

GABA, opioides y noradrenalina estimula el apetito, lo que indica la presencia de neuronas con receptores para ellos. El efecto opuesto lo ejercen el CRH y la leptina. Además, la lesión del PVN también provoca hiperfagia e incremento de peso, pero con un patrón endocrino diferente al obtenido en el VMN. Esto apunta a que el PVN es una zona crucial en la regulación del apetito, sobre todo en relación con la acción del NPY, y por poseer conexiones con el SNA y modular la secreción de insulina y la termogénesis.

En el ser humano, las lesiones en el PVN pueden causar obesidad. Sin embargo, la afectación hipotalámica clínica es una causa rara de obesidad en el hombre. Existen un conjunto de síndromes asociados con obesidad de origen hipotalámico, pero la mayoría son hereditarios y asociados a otras alteraciones extrahipotalámicas (retinitis pigmentaria, retraso mental,

Hipotálamo

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)

CONTROL DE LA INGESTA POR EL SISTEMA NERVIOSO

En la actualidad se conocen diversos factores moduladores que influyen y regulan la ingesta alimentaria, entre los cuales se encuentran los factores psicológicos, nutrientes y señales metabólicas, propiedades sensoriales de los alimentos, señales hormonales y sustancias derivadas de la digestión. Todos estos factores se integran en el SNC, fundamentalmente en el área hipotalámica, y conducen a determinados hábitos alimentarios que, en última instancia, condicionan el balance energético⁴.

Componentes del sistema de control de la ingesta alimentaria

El sistema neurofisiológico que controla la ingesta de alimentos se puede dividir en distintos componentes^{8,15}:

- El ritmo circadiano.
- Señales que reflejan la utilización de sustratos energéticos por el cerebro y las vísceras.

etc.), y en la mayoría de ellos el mecanismo etiopatogénico es desconocido¹⁶.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

El eje hipotálamo-hipofisario constituye un sistema de control que interviene en la regulación endocrina a escala tiroidea, adrenal y gonadal, así como en una gran parte de las funciones fisiológicas del organismo¹⁷. El hipotálamo recibe señales procedentes de casi todo el sistema nervioso y además de las concentraciones de nutrientes, electrolitos y hormonas que activan sus distintos núcleos, constituyendo el principal coordinador del sistema endocrino y la adenohipófisis el primer controlador del sistema endocrino. Mediante esta regulación, las hormonas de la adenohipófisis se sintetizan y segregan en respuesta a las hormonas liberadoras hipotalámicas transportadas por la circulación portal hipotálamo-hipofisaria^{17,18}.

Hipófisis

→ Hormona corticotrópica (ACTH)
→ Hormona luteinizante (LH)
→ Hormona estimulante de tiroides (TSH)

- Señales que indican la distensión gástrica y duodenal.
- Reservas corporales de nutrientes: glucógeno hepático y muscular, contenido graso del tejido adiposo, etc.
- Péptidos gastrointestinales que dan idea de la ingesta de nutrientes, tales como la colecistoquinina, la enterostatina y el péptido liberador de gastrina.
- La palatabilidad, el sabor y el contenido en nutrientes (sobre todo en lípidos e hidratos de carbono) de los alimentos.
- Factores emocionales, como por ejemplo las comidas en grupo o en solitario, estados depresivos, estrés,...
- Metabolismo de nutrientes: oxidación intracelular de sustratos energéticos, producción de ATP, transporte celular de nutrientes por demanda celular.
- Señales neuroendocrinas provenientes del SNC y terminaciones periféricas: neurotransmisores, péptidos, neuro-

hormonas y otras sustancias con acción a nivel del SNC.

La ingesta de alimentos conlleva el desarrollo de distintas señales de ritmo circadiano, señales gastrointestinales y de nutrientes, las cuales modulan el apetito, hambre y saciedad a través de mecanismos específicos que implican diversos neurotransmisores. Por otro lado, el SNA y diversas hormonas circulantes (insulina, leptina, cortisol, hormona de crecimiento) están implicados en las respuestas metabólicas a la ingesta de alimentos¹. Todas estas señales, originadas de la ingesta de alimentos, generan mecanismos eferentes que conllevan al ajuste cuantitativo y cualitativo, no sólo de la ingesta de nutrientes, sino también del metabolismo energético y de nutrientes, por lo que constituye un proceso de control multifactorial⁵.

Control neuroendocrino de la ingesta

La ingestión de nutrientes durante y después de la ingestión de los alimentos estimula la secreción de péptidos gastroenteropancreáticos, que no sólo coordinan las funciones digestivas, sino que transmiten señales de saciedad. Estos péptidos actúan: *i)* localmente de forma paracrina; *ii)* en la circulación de forma endocrina y *iii)* en el SNC. A su vez, el SNC libera neuropéptidos, en respuesta a la entrada de los nutrientes, que regulan por un lado la ingesta y por otro la utilización de esos nutrientes y, en último grado, el gasto energético⁷.

Los neurotransmisores son un elemento básico en la regulación de la ingesta que permiten una conexión entre estructuras cerebrales superiores y el hipotálamo. El balance preciso entre muchos neurotransmisores, incluyendo los neuropéptidos, parece ser el responsable de la regulación de la ingesta y el peso, quizás con una organización similar a las cascadas biológicas que regulan la coagulación sanguínea y la fijación del complemento¹⁴ (Tabla 1, Fig. 3).

Aldosterona	Bombesina
Dinorfina	Colecistoquinina
β-endorfina	Enterostatina
β-casomorfina	GRP
Corticosterona	Glucagón Insulina
Galanina	Neurotensina
GHRH	Oxitocina
Insulina	Somatostatina
Noradrenalina	TRH
NPY	ADH
MCH	Leptina
Orexinas A y B	α-MSH
AGRP y agouti	CART

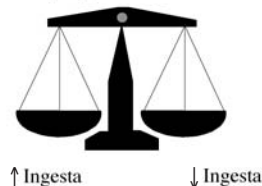


Figura 3. Hormonas y péptidos implicados en la regulación de la ingesta¹⁴.

Tabla 1. Principales acciones en receptores y neurotransmisores no peptídicos o sustancias farmacológicas que modifican la ingestión alimentaria a escala cerebral.

Receptores	Acción en la ingestión alimentaria	Lugar de acción
A2-noradrenérgico	Aumento	NPV
b-adrenérgico	Disminución	HL
5-HT1a	Aumento	Rafe mediano
5-HT1b	Disminución	NPV
Dopamina	Aumento (pequeñas dosis) Disminución (dosis elevadas)	
GABA	Aumento	HVM
Dexfenfluramina	Disminución	NPV
Diazepan	Aumento	¿
Prostaglandinas	Disminución	¿
Anfetaminas	Disminución	Hipotálamo

Sustancias implicadas en la regulación de la ingesta

Aminas^{5,6,8}

Noradrenalina

La administración de noradrenalina a nivel del PVN induce, a través de receptores de tipo α_2 , un incremento de la ingesta de alimentos y además una elección preferencial por los hidratos de carbono frente a grasas y proteínas. Además, a nivel del MH parece inhibir las señales de saciedad. Sin embargo, la estimulación selectiva de receptores de tipo α_1 en el PVN y β en el LH ejerce efectos contrarios, disminuyendo la ingesta y el peso corporal.

Serotonina

La administración de 5-HT a nivel de PVN y VMH, parece ser que en sinergismo con otros péptidos que producen saciedad, inhibe la ingesta de hidratos de carbono incluso compitiendo con la acción opuesta de la noradrenalina, y reduce el tamaño y duración de la comida.

Dopamina

La dopamina ejerce un potente efecto inhibitorio de la ingesta a nivel de receptores D2 del LH y MH. Aumenta mucho su secreción en el núcleo accumbens cerebral tras la administración de un antagonista de la dopamina en el LH o un péptido orexígeno (GAL) en el PVN, o como respuesta a determinados sabores del alimento (dulces, sobre todo), lo que indica una vía reguladora de la ingesta entre el hipotálamo y el sistema mesolímbico.

Histamina

Existen numerosos receptores de histamina H1 en algunas regiones hipotalámicas (PVN y VMH), que al ser excitados por histamina provocan una disminución en la ingesta. El ayuno y la hipoglucemia, probablemente a través de la disminución de la disponibilidad de glucosa por parte del cerebro, aumentarían el aclaramiento de histamina, estimulando así la ingesta.

Péptidos orexígenos^{5,14,18}

Neuropéptido Y

El NPY es capaz de modular las reservas nutritivas del organismo a través de com-

plejos sistemas neuronales hipotalámicos, que parten del ARC y alcanzan el PVN, y controla también la secreción de numerosas hormonas y neurotransmisores. Entre otras acciones, estimula la ingesta de alimentos, sobre todo de hidratos de carbono, y la utilización de glúcidos para la síntesis de grasas y el almacenamiento de energía. Además, incrementa la secreción de cortisol y de insulina, lo que induce a una mayor disponibilidad y utilización de glucosa, e inhibe la acción del SNS ayudando así a la reducción del gasto energético.

Galanina

Esta molécula, similar al NPY, estimula la ingesta y condiciona el metabolismo a través de circuitos hipotalámicos locales que están condicionados por los patrones de consumo y oxidación de grasa. Las neuronas secretoras de galanina se encuentran en el PVN y el MPO, mientras que el PVN es rico en receptores. Sus efectos, diferentes de los del NPY, incluyen un incremento en la ingesta de lípidos y de hidratos de carbono, y una inhibición del gasto energético y del SNS. Además inhibe la liberación de insulina y de cortisol.

Orexinas A y B

Aunque en menor grado que el NPY, ambas orexinas estimulan el apetito (más la A que la B). Sólo parece hacer receptores de orexinas en LH y PVN, y es probable que parte del efecto de las orexinas esté mediado por la secreción de NPY en el PVN.

Péptidos opioides (endorfina, dinorfina, encefalina)

La palatabilidad de los alimentos depende en gran medida de los opioides cerebrales. La administración de morfina produce hiperfagia, al igual que la administración a nivel del PVN y LH de los tres opiodes citados, y los alimentos que nos gustan inducen la secreción de opioides y, en consecuencia, analgesia. Existen receptores diferentes para los distintos opiodes: kappa para la dinorfina, mu para la b-endorfina y delta para la encefalina.

Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)

La administración de GHRH a nivel central incrementa la ingesta de alimento, sobre todo de proteínas, actuando en

diversas zonas del MH. Además, su acción en el PVN parece estar asociada a los opioides

Hormona concentradora de melanina (MCH)

Aún no se conoce bien la acción de este péptido en relación con la regulación de la ingesta. Altas dosis (5 mg) la inducen, pero estudios con bajas dosis (1 ó 100 ng) la reducen a largo plazo.

Agouti y AgRP

La proteína agouti, sintetizada en la piel y los folículos pilosos, antagoniza a α -MSH en los receptores cerebrales de melanocortina MC1R y MC4R y provoca hiperfagia y aumento de peso. La proteína similar a agouti (AgRP) se sintetiza en el SNC (sobre todo en el ARC, en las mismas neuronas que el NPY) y antagoniza a los receptores de melanocortina MC3R y MC4R. Su sobreexpresión provoca obesidad, y se encuentra inhibida por el ayuno.

Aminoácidos

El GABA y el glutamato son los neurotransmisores más abundantes en el hipotálamo, y ambos son estimuladores del apetito. Los efectos sobre la ingesta son más duraderos en el caso del GABA (30 minutos frente a 10 para el glutamato), el cual parece actuar sobre las mismas células que NPY, galanina u opioides.

Péptidos anorexígenos^{6,12,14}

Colecistoquinina

Este péptido secretado en el intestino delgado actúa tanto a nivel periférico como central creando sensación de saciedad. En el PVN, inhibe la señal de la noradrenalina y colabora con la serotonina para reducir la ingesta de alimento. Además, la colecistoquinina actúa como neurotransmisor para algunas neuronas dopaminérgicas del núcleo accumbens.

CART (Cocaine and Amphetamine-regulated transcript)

La expresión de este péptido en el hipotálamo (ARC, PVN y VMH) se ve disminuida con el ayuno en roedores obesos (Zucker, *ob/ob*), y estimulada por la leptina. Su administración intracerebroventri-

cular inhibe el apetito, y contrarresta los efectos orexígenos del NPY.

Bombesina

La administración de bombesina produce una disminución del tiempo de las comidas, y además estimula la secreción de gastrina, colecistoquinina, insulina y otros péptidos saciantes.

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Esta hormona regula, a través de receptores cerebrales, la secreción de ACTH, b-endorfina y glucocorticoides. Al ser administrada en el MH o el PVN reduce el apetito y estimula el SNS para estimular la lipólisis, el gasto energético y la liberación de glucosa e inhibir la secreción de insulina. Su acción parece estar mediada por la inhibición de la síntesis de NPY.

Urocortina

Este péptido, que tiene un 45% de homología con el CRH, ejerce una potente acción supresora del apetito. Es uno de los pocos neuropéptidos que no ejerce su acción en el PVN. También parece estar implicado en un incremento del gasto energético (termogénesis y lipólisis) y del tono simpático.

Neurotensina

Esta molécula, de acción sinérgica con la dopamina, inhibe la ingesta al ser en el PVN.

Hormona estimuladora de melanocitos (α -MSH)

Esta hormona se sintetiza durante el procesamiento de la proopiomelanocortina (POMC), y su administración a nivel central inhibe el apetito. Su acción está antagonizada por la proteína agouti, que se une al receptor de melanocortina MC4R en el hipotálamo.

Otros péptidos que influyen en la ingesta

Leptina^{1,6,19}

Esta hormona es sintetizada sobre todo en el tejido adiposo y funciona como un indicador del nivel de adiposidad; a mayores reservas lipídicas, mayor expresión. Actúa reduciendo la ingesta, la secreción de

insulina y el peso corporal, e incrementando el gasto energético. Reduce la secreción de NPY en el ARC, y a su vez es estimulada su expresión por la insulina y los glucocorticoides e inhibida por el ayuno.

Insulina^{3,5,20}

La secreción pancreática de insulina se ve modulada principalmente por las tasas de glucosa circulante, aunque también es un indicador de la adiposidad corporal. Su administración en el ámbito central (hay gran densidad de receptores en el hipotálamo) disminuye la ingesta y el peso corporal y estimula el SNS. En esta región cerebral inhibe la expresión de péptidos orexigénicos como el NPY y la galanina, y estimula la de anorexigénicos como el CRH y la colecistoquinina.

Glucagón⁵

Esta hormona pancreática parece reducir el tamaño de las ingestas, probablemente actuando a nivel del hígado. Además, actúa de manera sinérgica con la colecistoquinina.

Glucocorticoides^{3,6,20}

En tejidos periféricos, los glucocorticoides ejercen acciones catabólicas que promueven la pérdida de peso y de masa magra. Sin embargo, en el ámbito central incrementan la ingesta y favorecen el aumento de peso, lo cual podría explicarse porque estimulan la secreción de leptina y de insulina. Sus interacciones a nivel hipotalámico con estas dos hormonas sugieren que los glucocorticoides juegan un papel en la regulación del metabolismo energético.

Prolactina^{5,6}

Esta hormona hipofisaria, elevada durante la lactancia, se sintetiza en el MH, donde también abundan sus receptores. Como complemento a la estimulación de la producción de leche, aumenta el apetito. Además parece inhibir la respuesta lipogénica a la insulina en adipocitos.

Amilina^{5,6,7}

Este péptido secretado por las células b pancreáticas es similar a la CGRP. Su secre-

ción es estimulada por la ingesta de alimentos y las altas concentraciones circulantes de glucosa, arginina y β -hidroxibutirato. Inhibe la secreción de insulina y disminuye la entrada de glucosa a las células.

Péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)⁵

Este péptido gastrointestinal puede actuar a nivel del PVN y del ARC, e inhibe el apetito en ratas en ayunas. Parece que actúa como mediador de los efectos anorexígenos de la leptina.

Apolipoproteína A-IV^{7,8}

Esta apolipoproteína se sintetiza en el intestino delgado en respuesta a una comida rica en grasas, quizás como señal de saciedad. Su administración en el cerebro reduce la ingesta.

Enterostatina^{5,15}

Este péptido deriva de la procolipasa pancreática en respuesta al paso del bolo alimenticio por el intestino. Activa neuronas del PVN para reducir la ingesta, sobre todo de grasas, y antagoniza neuronas con receptores de dinorfina en un posible sistema kappa-opioide de control de la ingesta de grasas.

Oxitocina y Vasopresina^{5,8}

La oxitocina hipofisaria inhibe el apetito y la ingesta de sodio, y está relacionada con la sensación de náuseas. Su secreción es estimulada por la serotonina y el CRH, e inhibida por la galanina.

Calcitonina y CGRP^{7,20}

Esta enzima, y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), reducen la ingesta al ser administrados a nivel central. Sus receptores son numerosos en el hipotálamo, y la expresión de CGRP está muy aumentada tras la ingesta habitual de dietas hipergrasas.

Citoquinas^{8,20}

La administración de numerosas citoquinas (IL-1 β , IL-8, TNF- α , interferón- γ) reduce la ingesta. Son secretadas en respuesta a la infección y la inflamación, y provocan anorexia.

BIBLIOGRAFÍA

1. JÉQUER E, TAPPY L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 1999; 79:451-480.
2. MARQUES-LOPES I, ANSORENA D, ASTIASARÁN I, FORGA L, MARTÍNEZ JA. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 253-261.
3. WEBBER J, MACDONALD IA. Signalling in body-weight homeostasis: neuroendocrine efferent signals. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 397-404.
4. MARTÍNEZ JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 337-345.
5. SCHWARTZ MW, BASKIN DG, KAIYALA KJ, WOODS SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 584-596.
6. ASTRUP A, MACDONALD IA. Sympathoadrenal System and Metabolism. En: Bray, Bouchard y James, ed. *Handbook of Obesity*. Marcel Dekker, Inc 1998: 491-512.
7. HOEBEL, BG, HERNÁNDEZ L. Basic Neural Mechanisms of Feeding and Weight Regulation. En: Stunkard y Wadden, ed. *Obesity: Theory and Therapy*. Raven Press, Ltd. 1993: 43-62.
8. LEIBOWITZ SF, HOEBEL BG. Behavioral Neuroscience of Obesity. En: Bray, Bouchard y James, ed. *Handbook of Obesity*. Marcel Dekker, Inc 1998: 314-358.
9. YOUNG JB, MACDONALD IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 959-967.
10. DEL RÍO G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 89-91.
11. BRAY GA. Treatment and secondary prevention of obesity. *Nutrition* 2000; 16: 384-385.
12. SHIMAZU T. Innervation of the liver and glucoregulation: roles of the hypothalamus and autonomic nerves. *Nutrition* 1996; 12: 65-66.
13. NONOGAKI K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43: 533-549.
14. ESCOBAR L, ESPINOSA JR. Regulación de la ingesta. Control del apetito. En: *Obesidad. Presente y futuro*. Ed. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. Grupo Aula Médica, Madrid 1999: 24-35.
15. KALRA SP, DUBE MG, PU S, XU B, HORVATH T, KALRA PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Rev* 1999; 20: 68-100.
16. GARCÍA P, CUERDA MC, CAMBLOR M, BRETÓN I. Balance energético. En: *Obesidad. Presente y futuro*. Ed. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. Grupo Aula Médica, Madrid 1999: 24-35.
17. TYRREL JB, FINDING JW, ARON DC. Hypothalamus and pituitary. En: *Basic and Clinical Endocrinology*. Ed. Greenspan F, Baxter J. Applelenton and Langue, Connecticut, 1994: 307-346.
18. WILLIAMS G, HARROLD JA, CUTLER DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 495-502.
19. HAVEL PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc*; 59: 359-371.
20. CAVAGNINI F, CROCI M, PUTIGNANO P, PETRONI ML, INVITTI C. Glucocorticoids and neuroendocrine function. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 77-79.