

# El sistema neuroendocrino en la regulación de la ingesta alimentaria

J. Fleta Zaragoza<sup>(1)</sup>, A. Sarría Chueca<sup>(2)</sup>, J.M. Garagorri Otero<sup>(3)</sup>, G. Bueno Lozano<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup> Catedrático. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

<sup>(2)</sup> Profesor Emérito. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

<sup>(3)</sup> Catedrático. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

<sup>(4)</sup> Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2012; 42: 71-80]

## RESUMEN

Los autores señalan la importancia del hipotálamo en la regulación de la ingesta alimentaria, especialmente el área ventromedial. Describen la importancia de la leptina, de sus receptores y de otros neuropéptidos en el balance energético en general y en el metabolismo del tejido adiposo en particular. Se revisan algunas teorías que pueden explicar el control de la ingesta, su inicio, mantenimiento y control. Finalmente se describe el papel desarrollado por los esteroides, testosterona y estrógenos en la ingesta de alimentos.

## PALABRAS CLAVE

Sistema nervioso central, hipotálamo, sistema neuroendocrino, neuropéptidos, hormonas, leptina, balance energético, control de la alimentación, apetito-saciedad.

## *The neuroendocrine system in the regulation of food intake*

### ABSTRACT

*The authors note the importance of the hypothalamus in the regulation of food intake, especially the ventromedial area. They describe the importance of leptin, its receptors and other neuropeptides in the overall energy balance and adipose tissue metabolism in particular. Some theories that may explain the control of food intake, its onset, maintenance and control are revised. Finally, it is described the role played by steroids, testosterone and estrogen in food intake.*

### KEYWORDS

*Central nervous system, the hypothalamus, neuroendocrine system, neuropeptides, hormones, leptin, energy balance, control of feeding, appetite-satiety.*

## INTRODUCCIÓN

La ingesta de alimentos está regulada por llamadas internas mediante una serie de señales y de respuestas que finalmente dan origen al comienzo o cese de la alimentación. Estas llamadas son adicionales a las de tipo psicoló-

gico y sensorial, que afectan al cerebro. Ambas, controles de corto y de largo recorrido, se ponen en marcha en el tiempo y sirven para regular la ingesta de alimento de individuos normales que de esta manera ni ganan ni pierden peso. La ingesta alimenticia controla el resto, en parte por medio de la integración de una variedad de señales

Correspondencia: Jesús Fleta Zaragoza

Facultad de Ciencias de la Salud

Domingo Miral, s/n. 50009 Zaragoza

e-mail: jfleta@unizar.es

Recibido: septiembre de 2012. Aceptado: octubre de 2012

hormonales y no hormonales que se generan periférica y centralmente. Se piensa que el hipotálamo es el principal integrador de estas señales. También influyen otras áreas. El hipotálamo está localizado por debajo del tálamo, una parte del cerebro anterior, cercano a la glándula pituitaria. El hipotálamo interviene tanto en la iniciación como en el cese de la ingesta de alimentos y de agua. Sirve como un órgano endocrino que produce hormonas, a la vez que modula la liberación de hormonas de la pituitaria posterior. También libera otras hormonas, llamadas factores de liberación o tropinas, que controlan la actividad de la pituitaria anterior.

En la presente revisión se analiza pormenorizadamente el papel desarrollado por el sistema nervioso central, especialmente por el hipotálamo y su influencia en las hormonas que controlan el apetito y la saciedad.

## EL HIPOTÁLAMO Y OTRAS ESTRUCTURAS NERVIOSAS

El área del cerebro que incluye el tálamo, hipotálamo y pituitaria ha sido denominada el centro de la existencia, debido a que controla lo que se conoce como conducta instintiva. Además de sus efectos regulatorios sobre el apetito, saciedad y sed, el hipotálamo sirve, a través de los efectos sobre la pituitaria, para la regulación de los sistemas parasimpático y simpático; para la regulación del ritmo cardíaco y para la regulación de la vasodilatación y de la vasoconstricción, dos importantes procesos para el mantenimiento de la temperatura corporal. Si la temperatura corporal aumenta, la vasodilatación (aumento de la sangre a través de los capilares de la piel) junto con un aumento de la respiración y un aumento de la pérdida de sudor, da lugar a un aumento de la pérdida corporal de calor. Por el contrario, si la temperatura corporal es inferior a lo normal, la vasoconstricción (disminución del flujo sanguíneo), tiene lugar y se conserva la temperatura corporal. Vasoconstricción, vasodilatación y ritmo cardíaco son también importantes para la regulación de la presión sanguínea. Indirectamente, el hipotálamo regula la actividad del sistema gastrointestinal, las emociones y la conducta espontánea.

Se conoce bien el papel del hipotálamo en el control de la conducta alimenticia. Ya en 1840, se publicaron casos extremos de obesidad que se observaba en pacientes con tumores hipotalámicos. El reconocimiento de que el hipotálamo ventromedial estaba afectado en la regulación de la ingesta alimenticia no se observó hasta que se demostró que si el área hipotalámica ventrome-

dial se destruía o lesionaba, se detectaba un aumento en los animales de la ingesta y de la grasa corporal. Si estaba lesionado el hipotálamo lateral, los animales se hacían adípsicos (no sentían sed) y afágicos (no comían). Esta relación de la conducta alimenticia para comer y para beber pudo entenderse cuando se presentaron las consecuencias de la deshidratación debido a la ausencia de ingesta de líquidos. En los animales adípsicos se reduce significativamente la producción de saliva. De esta manera, los animales lesionados lateralmente tienen dificultades, inicialmente, para tragar alimentos secos. Cuando el animal lesionado se recupera o se adapta a la lesión, bebe cuando come alimentos secos pero no come cuando se le priva de agua. Además, la rata lesionada no bebe en respuesta a la hiperosmolaridad (aumento de los niveles de solutos en sangre), hipertermia (aumento de la temperatura corporal) o hipovolemia (disminución del volumen sanguíneo). Los animales con lesiones en el hipotálamo lateral no responden a las reducciones de los niveles de azúcar en sangre (vía inyecciones de insulina) y fallecerían con grave hipoglucemia en lugar de comer alimento fácilmente disponible.

Esta observación sugiere que tanto en el lateral como en el núcleo medial del hipotálamo interactúan señales químicas para controlar el comer y el beber. Puesto que el comer y su cese están bajo el control del hipotálamo, es razonable asumir que esta conducta se inicia o se detiene por una serie de señales emitidas o recibidas por este tejido. La naturaleza de este sistema de señales es más bien compleja. Con las continuadas investigaciones en esta área se ha aprendido que también están afectadas otras áreas del cerebro. El núcleo paraventricular localizado ligeramente enfrente del núcleo dorsomedial parece estar afectado en la regulación de la ingesta de glucosa como se observa en relación con el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. El núcleo dorsomedial, que se encuentra en uno u otro lado del tercer ventrículo, parece verse afectado por el control del tamaño corporal, pero no por el de la grasa corporal, y debido a ello es muy probable que desempeñe un papel en la ingesta alimenticia. Todos estos estudios que involucran a varias partes del cerebro en la regulación de la ingesta alimenticia se realizaron utilizando protocolos experimentales de lesiones cerebrales. Estos protocolos, aunque iniciales, proporcionan la base de que la conducta alimenticia está coordinada por el sistema nervioso central (SNC) en respuesta a factores presentes en la sangre y que todo ello podría incluirse dentro del sistema neuroendocrino<sup>(1,2)</sup> (figura 1).

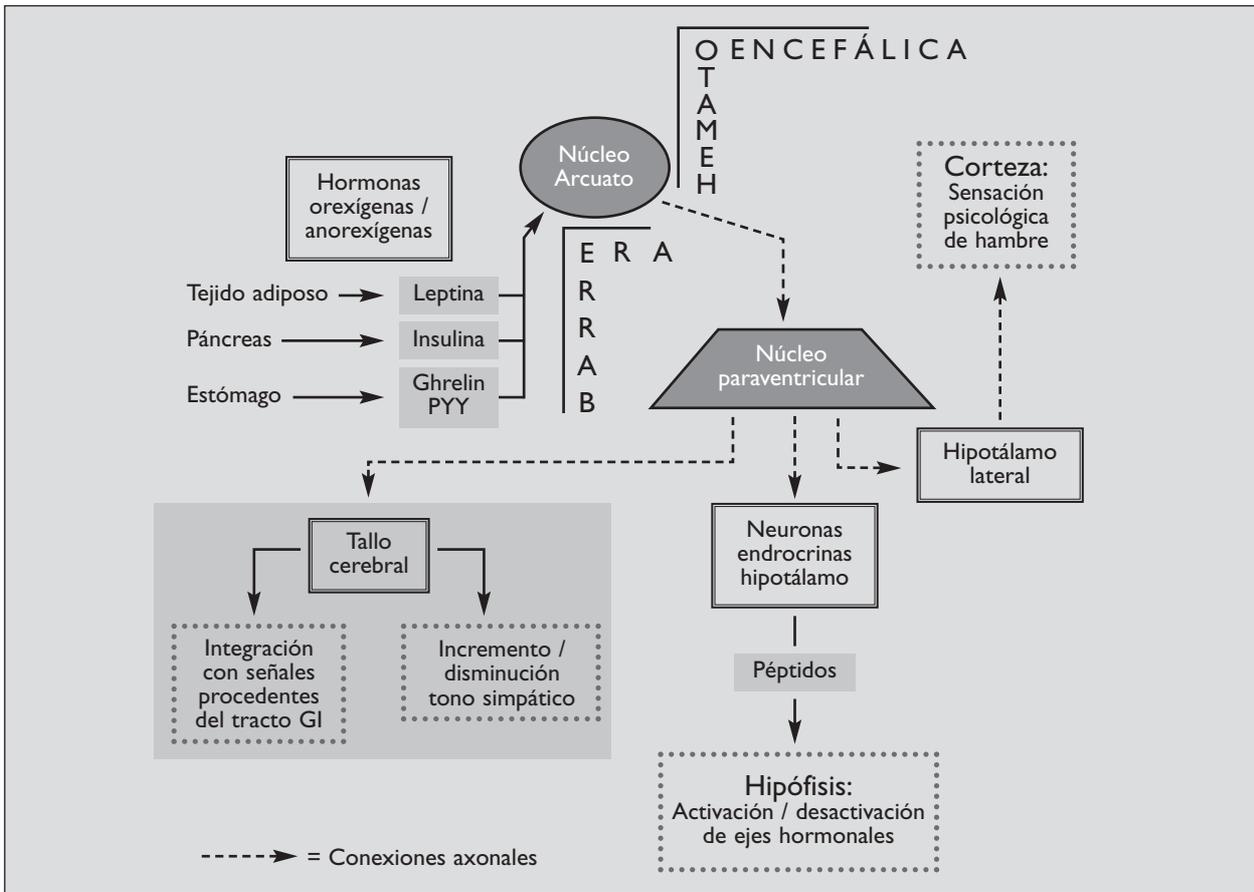


Figura I. Regulación hipotalámica del gasto energético y el apetito.

Estudios sobre el balance energético en relación con la termogénesis de la grasa parda (TGP) apoyaron este concepto debido a que podía estimularse por infusiones de norepinefrina. La estimulación de TGP condiciona una pérdida de energía y lleva a la pérdida de peso si tal estimulación persiste durante un período suficiente de tiempo. De nuevo, esto era una medida grosera, no aquella que suele ocurrir de forma regular en individuos normales. Sin embargo, orientó hacia la afectación del SNC en la regulación del balance energético. Debido a que la ingesta energética es una parte integral del balance de energía, se pensó que los factores neuroendocrinos estaban involucrados en la conducta alimenticia.

Que el balance energético estaba relacionado con la ingesta de alimento no era un nuevo concepto. Tenía que existir una interacción de los sistemas de señales periféricas y centrales que dieran explicación a por qué en los animales (y el hombre) aumentaba o disminuía su consumo alimenticio<sup>(3,4)</sup>. Algunos modelos se diseñaron para permitir que posteriores investigaciones de estos sistemas contribuyeran al entendimiento de cómo se contro-

la el alimento. La naturaleza e identidad de estas señales no se conocía pero se suponía que pudiera existir la utilización de varias técnicas.

Varias y diferentes ideas se utilizaron para aclarar estas señales. Entre ellas se utilizó la técnica parabiótica. Esta técnica consiste en el apareamiento quirúrgico (pieles de dos animales que se suturaron juntas, una al lado de otra, de manera que los animales compartieron sus líquidos intersticiales, pero nada más) de dos animales que diferían en su ingesta energética o en antecedentes genéticos. En el primer caso, dos animales jóvenes se conectaron quirúrgicamente. A uno se le forzó a comer en abundancia. Al otro miembro del par se le permitió comer lo que deseara. El primer animal se hizo obeso. Este animal almacenó un exceso de ingesta energética como grasa. El otro, comió muy poco y fue delgado. Este miembro delgado del par presentaba disminuida actividad lipogénica de los adipocitos. En otro ejemplo, los miembros de los pares eran hermanos que diferían en el componente genético: uno portaba un gen homocigoto recesivo de grasa, pero no el otro. A ambos se les permitió

comer lo que quisieran. El miembro gordo del par fue hiperfágico. Hiperfagia es uno de los rasgos de la obesidad genética. El otro miembro comió muy poco. En ambos ejemplos existía claramente una señal circulante por parte del animal obeso para influir a su compañero en su apetito, puesto que la ingesta alimenticia fue significativamente menor para los animales parabiosados sin el gen de la obesidad.

## LA LEPTINA, SUS RECEPTORES Y OTROS NEUROPEPTIDOS

Que existía un factor hemático que controla la ingesta era claramente evidente, pero la identidad de este factor y su mecanismo de acción no eran conocidos hasta que algunos investigadores se interesaron en la obesidad genética, comenzando a buscar posibles genes que si mutaban podían ser un fenotipo de obesidad<sup>(5,6)</sup>. Truett *et al.* mapearon el gen de la grasa de la rata (*fa*) en el cromosoma 5 y demostraron que era homólogo al gen *db* en el ratón<sup>(5,7)</sup>. Más tarde, Zhang *et al.* demostraron que el gen *ob* en el ratón se mapeaba en el cromosoma 6<sup>(6)</sup>. El cromosoma 6 ha sido identificado desde hace años como el lugar del gen *ob* y del cromosoma 4 para el gen *db* por los científicos del laboratorio Jackson in Bar Harbor, Maine. El fenotipo de estas tres mutaciones incluía hiperfagia así como obesidad y diabetes tipo 2. Aunque las mutaciones se mapeaban en diferentes lugares de los cromosomas, el fenotipo común de la hiperfagia sugería un posible lincaje. Este lincaje llegó a ser la leptina y su receptor. La mutación en el raton *ob/obe* era una mutación en el gen que encoda la leptina, mientras la mutación en la *fa/fa* rata y en la *db/db* en el ratón estaba en el gen para el receptor de la leptina<sup>(8-11)</sup>. La deficiencia de leptina en humanos es rara pero ha sido publicada<sup>(12)</sup>. Los defectos del receptor de leptina en humanos son más frecuentes (figura 2).

La leptina es una citoquina producida y liberada por el tejido adiposo. Una citoquina es un polipéptido o glicoproteína soluble, semejante a una hormona, pero que no es necesariamente producida por un órgano endocrino reconocido. En el caso de la leptina se puede aducir que es una hormona. Es liberada por el tejido adiposo y llega al cerebro y le informa que se ha conseguido la saciedad. A este respecto es una hormona, ya que por definición una hormona es una sustancia liberada por un tejido que tiene efecto sobre otro tejido a distancia de su lugar de origen. Se puede argüir que en este caso el tejido adiposo es un órgano endocrino y el cerebro un tejido diana. El cerebro tiene múltiples receptores para

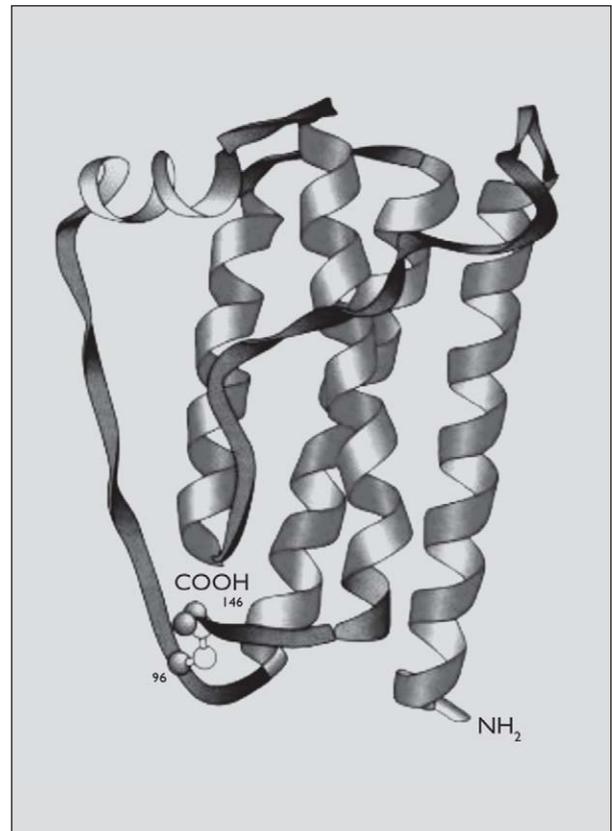
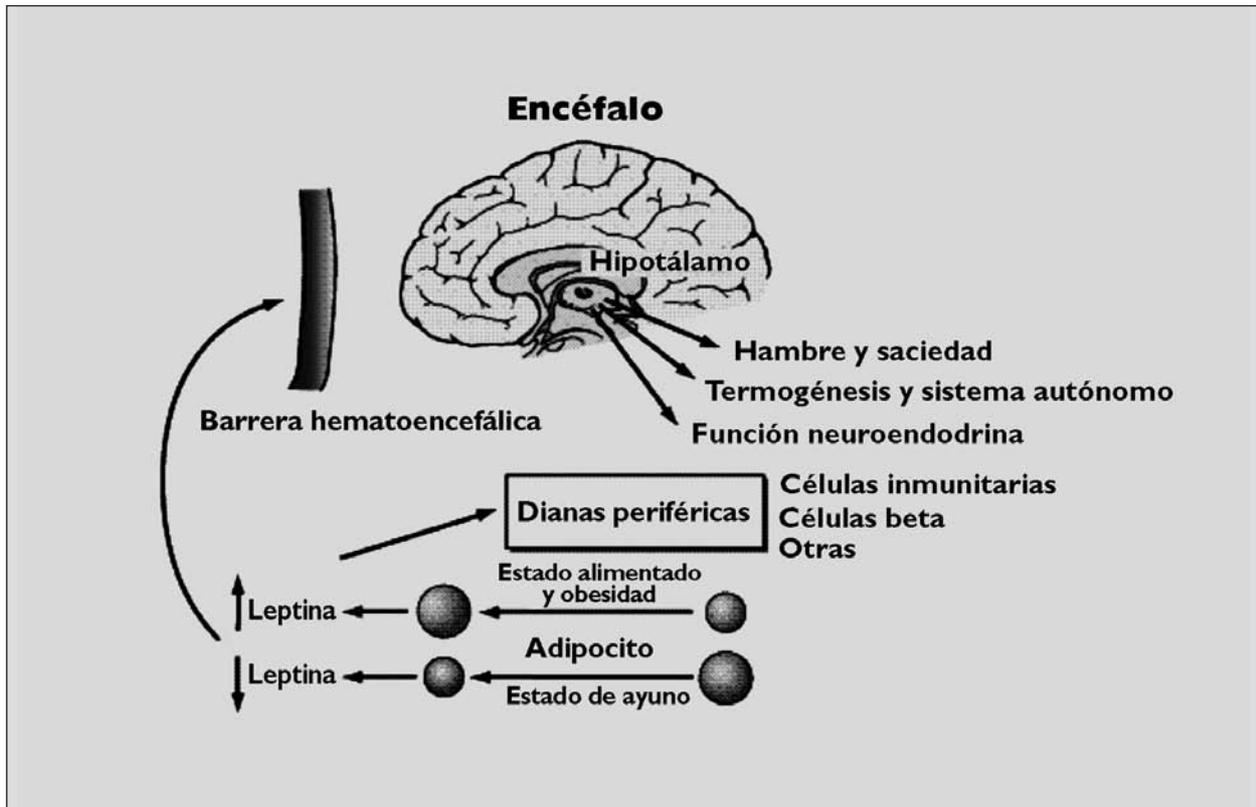


Figura 2. Representación espacial de la leptina.

leptina. El hipotálamo, en particular, tiene abundancia de forma larga del receptor en su superficie con un dominio intracelular de 303 residuos de aminoácidos. Este dominio intracelular probablemente tiene propiedades de señales y cuando la leptina se une a los dominios extracelulares, tienen lugar las señales celulares que dan origen a la percepción de la saciedad por parte del individuo (figura 3).

En investigaciones sobre la leptina se ha descubierto que tiene otras funciones además de las señales sobre la saciedad. Tiene también señales de apoptosis sobre los adipocitos y sirve como unión entre el tejido adiposo y la red neural central<sup>(13)</sup>. Con la edad, falla la respuesta a la leptina, aunque aumentan sus niveles<sup>(14,15)</sup>; esto puede explicar el cambio en el balance energético que con la edad se observa en los individuos y en los animales.

Como con cualquier hormona, existen lincajes adicionales para la leptina al funcionar dentro de la red metabólica y endocrina. Receptores para leptina se encuentran en una gran variedad de tejidos. En particular, pueden encontrarse en el núcleo paraventricular (NPV) que con-



**Figura 3.** Sistema fisiológico regulado por la leptina. La elevación o el descenso de las concentraciones de leptina actúan a través del hipotálamo para regular el apetito, el gasto energético y la función neuroendocrina.

tiene neuronas que producen secreción de hormona liberadora de tiroides (HLT) por la pituitaria anterior: HLT simula la liberación de hormona estimuladora del tiroides (HET) que estimula la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Estas hormonas a su vez estimulan el ritmo metabólico, la lipólisis, la fosforilización oxidativa y la eficiencia energética<sup>(16, 17-20)</sup>.

La leptina es un potente estimulador de la liberación de hormona de crecimiento. Esta hormona tiene efectos en la eficiencia metabólica y en particular en la homeostasis proteica<sup>(21)</sup>. La lipólisis mediada por los glucocorticoides es responsable de la leptina<sup>(22)</sup> y, a su vez, la expresión de la leptina es activada por los glucocorticoides<sup>(23)</sup>. Se ha visto que la leptina modula la homeostasis de la glucosa afectando la acción de la insulina<sup>(24)</sup>. Por tanto, no sería una sorpresa que la leptina directamente alterara el metabolismo lipídico y la homeostasis de todos los micronutrientes<sup>(20,25)</sup>.

La leptina, como se ha mencionado, desempeña un importante papel en la regulación de la ingesta alimentaria, ya que los alimentos o sus componentes pueden

tener efectos sobre su producción y liberación. Por ejemplo, la deficiencia de zinc regula la producción y liberación de leptina<sup>(26,27)</sup>. No existe duda alguna de que otros nutrientes mostrarán este mismo efecto, así como que una deficiencia de su ingesta esté caracterizada por una disminución en la ingesta dietética.

Aunque la leptina se ha identificado como una importante hormona de la saciedad, otros neuropéptidos tienen también una acción semejante. Entre ellos, el neuropéptido Y, que también ha demostrado tener un efecto opuesto, ya que estimula el comer<sup>(14,28,29)</sup>. Grelina es otro. Esta es un factor de saciedad que responde a la ingesta proteica así como a la actividad física<sup>(30)</sup>. En humanos con síndrome metabólico, una dieta limitada de carbohidratos que induce pérdida de peso (grasa) resultó en aumento de los niveles de grelina, así como en aumento de otros compuestos de las señales de la saciedad, como la colecistoquinina<sup>(31)</sup>. La colecistoquinina es liberada por células intestinales.

Finalmente, la leptina tiene un papel en el estrés oxidativo<sup>(32-34)</sup>. Estimula la angiogénesis y tiene un efecto ate-

rogénico debido a la generación de estrés oxidativo en las células endoteliales. La leptina, al parecer, regula el receptor peroxisoma proliferador activado  $\gamma$ , el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y *uncoding* la proteína 2 en el tejido adiposo. Estas son respuestas proinflamatorias y típicas de la fisiopatología de la enfermedad degenerativa. Esta acción de la leptina puede explicar la asociación de diabetes, aterosclerosis y obesidad que ocurre con frecuencia si, de hecho, la obesidad es debida a una anomalía del sistema leptina. Si existe demasiada leptina circulante producida por insensibilidad del receptor, debido, bien a la edad, o bien a algún polimorfismo de su receptor, esta podría entonces estimular el desarrollo de una enfermedad crónica.

## TEORÍA GLUCOSTÁTICA DE LA REGULACIÓN DEL APETITO

Aunque la literatura es extensa con respecto a las señales neurológicas que regulan la saciedad y el hambre, todavía no se comprende bien la sensación de comer y la de saciedad, que incluye no solamente las señales para hambre y para saciedad, sino también las de continuar comiendo una vez se ha iniciado el acto de comer. Una teoría sugiere que el comer es una respuesta a las variaciones de los niveles de glucosa circulante<sup>(35)</sup>. Esta teoría, denominada teoría glucostática, propone que los requerimientos energéticos celulares determinan la conducta alimenticia. En particular, sugiere que las células cerebrales, que utilizan glucosa casi exclusivamente como fuel metabólico, son exquisitamente sensibles a las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre, y que como tal activarán el «centro de saciedad» para detener el comer cuando sean altos los niveles de glucosa.

El soporte para esta teoría proviene de la observación de que el comer se inicia en animales inyectados con insulina y de la observación de que la tioglucosa de oro (que destruye el centro de saciedad del hipotálamo) es inefectiva en animales diabéticos. En el último caso, el comer continúa debido a que la tioglucosa de oro no penetra en las células del hipotálamo de los animales diabéticos para destruir el centro de saciedad. Esto ocurre debido a que la penetración de la tioglucosa de oro en las células del hipotálamo es dependiente de la insulina. Es una sencilla explicación a la regulación de la ingesta de alimento, pero ha proporcionado una base para la construcción de una más sencilla explicación para los sistemas que operan para asegurar el balance energético. Más recientemente, Pannacciulli *et al.* mostraron que la oxida-

ción y el balance predice subsecuentemente la ingesta alimenticia *ad limitum* y puede influir en los cambios de peso a corto plazo<sup>(36)</sup>. Concluyen que el balance de carbohidratos es un contribuyente factor metabólico que afecta a la ingesta de alimentos.

## TEORÍA LIPOSTÁTICA

Otra escuela de pensamiento es que la conducta del comer está controlada por el tamaño y el número de las células adiposas<sup>(37)</sup>. Es la denominada teoría lipostática. Especula que existe un *set point* para cada animal según el número y células grasas y su contenido en grasa y que cuando se alcanza el *set point*, el animal cesa de comer. En ausencia de comer, estos factores de almacenamiento se movilizan y se usan hasta que se alcanza un *set point* más bajo y comienza de nuevo el comer. Esta teoría se apoya en las observaciones de que los animales hambrientos comen gran cantidad de alimento cuando se realimentan tras hambre hasta que consiguen su peso previo. Entonces, reinician su conducta alimenticia anterior a su situación de hambre. En otras palabras, comen más para llenar sus depósitos de grasa y entonces comen solo lo suficiente para mantener esos depósitos. La modulación de la ingesta dietética por señales que surgen en el tejido adiposo ha sido un importante componente en nuestro entendimiento del balance energético como se comenta a continuación.

## INICIO, MANTENIMIENTO Y DETENCIÓN DE LA INGESTA: EL PAPEL DE LAS HORMONAS Y DROGAS

Es posible que las teorías antes descritas puedan integrarse en una para que puedan entenderse las señales necesarias para iniciar, mantener y detener el comer. Además, las citoquinas antes descritas y liberadas por los adipocitos, el cerebro y tracto gastrointestinal, son sus receptores, que desempeñan también un papel en el comienzo, mantenimiento y cese del comer. La mayor parte de las señales hormonales tienen efectos a corto plazo sobre el comer, pero no afectan el total consumo alimenticio a largo plazo. Estas señales pueden ser verdaderamente señales de hambre o de saciedad, pero no debe confundirse una señal de saciedad con una señal de inhibición de ingesta alimenticia o confundir una señal de hambre con una señal de iniciación de ingesta alimenticia. Puede tener lugar el comienzo pero no mantenerse lo suficiente como para dar lugar a un consumo alimenticio suficiente. Por tanto, no solamente las señales de detec-

ción y de comienzo necesitan ser examinadas, sino también todo el control de la ingesta alimenticia que tenga efectos a largo plazo sobre el balance energético. El mantenimiento del comer o la abstinencia alimenticia pueden afectar no solamente a los factores comentados sino también incluyen los enumerados en la tabla I. El comienzo puede ser inducido hormonalmente, pero la alimentación puede mantenerse debido a que el alimento llega a ser agradable por sus cualidades hedonísticas, como sabor, olor, textura, etc. Igualmente, el cese del comer, incluso aunque las hormonas hayan indicado el comienzo, puede ocurrir si el alimento no es agradable o aceptable.

Las hormonas pueden aumentar la ingesta alimenticia a un nivel, pero pueden suprimirlo a otro. La insulina es un ejemplo. La tiroxina es otro. A individuos normales a los que se les da una baja dosis de insulina experimentarán sensación de hambre. Sin embargo, una gran dosis de insulina puede provocar serias hipoglucemias que conseguirán el efecto opuesto. Campfield *et al.* han estudiado las señales de alimentación que tienen lugar en la rata. Han demostrado que el comer se inicia cuando el cerebro percibe una pequeña caída de la glucosa sanguínea. Observaron que bajadas pasajeras, dentro de niveles normales de glucosa, precedían al inicio de la comida. Esta respuesta alimenticia podía atenuarse si los niveles de glucosa se elevaban con una infusión intravenosa de glucosa<sup>(13)</sup>. Precediendo a la caída pasajera de la glucosa en sangre se apreciaba un pico transitorio de insulina que probablemente era el responsable del descenso de la glucosa. Pronto, los individuos tras una comida rica en glucosa, se sentían saciados, sus niveles de glucosa en sangre y en cerebro habían aumentado, como los de insulina en sangre, y disminuía el apetito. También están afectadas otras hormonas. En el hipotiroidis-

mo, las señales de hambre son percibidas pobremente. El paciente, aunque no sea anórexico, no tiene gran interés por comer. Por el contrario, el hipertiroideo se caracteriza por un intenso y casi ilimitado apetito.

Dentro de este grupo existe un número de sistemas aferentes y eferentes que tienen influencia sobre la ingesta dietética, proporcionando información al cerebro y señalando instrucciones vía neuronal del cerebro al resto del cuerpo. La ingesta dietética puede aumentar o disminuir con efectos recíprocos sobre el SNC cuando se administran estos péptidos. Galanina, neuropéptido Y, péptidos opioides, hormona liberadora de la hormona de crecimiento y hormona desacetil estimulante de melancitos aumentan la ingesta dietética mientras el exceso de insulina, glucagón, leptina, colecistoquinina, anorectina, hormona liberadora de corticotropina, neurotensina, bombesina, ciclo-his-pro y hormona liberadora de tiro-tropina reducen la ingesta dietética. Varias de estas hormonas o péptidos tienen acciones específicas con respecto a la ingesta de componentes específicos alimenticios. Por ejemplo, aumentos del neuropéptido Y producen un aumento de la ingesta de carbohidratos, mientras que los aumentos de galanina y péptidos opioides aumentan la ingesta de grasa. La ingesta de grasa disminuye cuando aumentan los niveles sanguíneos de enterostatina. Aumentando los niveles sanguíneos de glucagón se suprime la ingesta proteica. Todas estas son señales de corto plazo que parece ser que regulan la selección alimenticia así como la cantidad de alimento consumido.

Aunque la mayoría de estos estudios se han realizado en animales experimentales cuidadosamente preparados (habitualmente ratas), existe suficiente evidencia que

Tabla I. Factores que afectan a la ingesta dietética.

<b>Estimulantes</b>	Insulina, testosterona, glucocorticoides, tiroxina, bajos niveles de serotonina, dinorfina, bendorfina, neuropéptido Y, galanina, péptidos opiáceos, TRH, histidina, triptófano, antidepressivos <sup>(a)</sup> , somatostatina, TSH.
<b>Supresores</b>	Leptina, estrógenos, mazindol, sustancia P, glucagón, sacietina <sup>(b)</sup> , serotonina, GHRH, fluoxetina, CCK, anorectina, feniletilaminas <sup>(c)</sup> , neurotensina, bombesina, ciclo-his-pro, hiperglucemia, enterostatina, calcitonina, TNFalfa, dieta rica en proteínas, dolor.
<p>a. Todas estas drogas son sustancias controladoras y su uso como antidepressivos debe ser monitorizado muy cuidadosamente. Este grupo incluye amitriptilina, buspirona, clordiacepósido, clorpromazina, cisplatino, ergotamina, flufenazina, impramina, iprindole y otros que bloquean los receptores 5-HT.</p> <p>b. Es un factor elaborado por la sangre.</p> <p>c. Estas son drogas y, excepto la fenilpropanolamina, son sustancias controladoras. Muchas tienen graves efectos secundarios. Están estructuralmente relacionadas con las catecolaminas. Muchas son activas suprimiendo el apetito a corto plazo y actúan por medio de los efectos sobre el sistema nervioso central, particularmente de los receptores <math>\beta</math>-adrenérgicos y/o dopaminérgicos. Este grupo incluye anfetamina, metanfetamina, fenmetrazina, fentermina, dietilpropio, fenfluramina, fenilpropanolamina. La anorexia inducida por fenilpropanolamina no es revertida por el antagonista de dopamina, haloperidol.</p>	

sugiere que la ingesta alimenticia a corto plazo está regulada de forma semejante en el hombre. En humanos, los agentes serotoninérgicos se han desarrollado para utilizarlos en el tratamiento de la obesidad y de desórdenes del comer. Estos agentes tienen éxito debido a que, o bien bloquean la unión de la serotonina (5-hidroxitriptamina)(5-HT) a su receptor; o bien regulan la afinidad de la unión a los receptores. Los receptores 5-HT están ampliamente extendidos por el córtex cerebral, sistema límbico, estriado, tallo cerebral, plexo coroideo y casi en todas las regiones del SNC. Debido a que la serotonina suprime la alimentación si se bloquea el receptor, aumenta la alimentación. Así, drogas que bloquean estos receptores se usan en el tratamiento de la anorexia (disminuido deseo de comer), especialmente la anorexia que se acompaña de ansiedad, depresión, desórdenes obsesivos-compulsivos, desórdenes de pánico, migraña y emesis quimioterápica. Por el contrario, las drogas que potencian la unión de 5-HT a su receptor dan origen a una supresión del apetito y puede utilizarse en el tratamiento de hiperfagia en el síndrome de Prader-Willi y que se asocia con obesidad genética. Conforme aumentan los datos sobre leptina y su receptor se duda de que existan drogas que o bien interfieran con este sistema o lo potencien. Este último puede ser útil en el tratamiento de la obesidad, mientras que el primero puede utilizarse en el tratamiento de la anorexia.

Algunas drogas, particularmente las utilizadas en la quimioterapia del cáncer, suprimen frecuentemente el apetito como efecto colateral. En parte, esta reducción de la ingesta dietética puede ser debido a enfermedad o a cambios inducidos por la droga en la percepción del sabor y del aroma y, en parte, debido a los efectos de la enfermedad o de las drogas sobre el SNC, particularmente en los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos. Varias de las drogas mostradas en la tabla I son supresoras del apetito y están relacionadas químicamente con las catecolaminas. Como se ha indicado, algunas de estas drogas pueden ser aditivas y son sustancias controlables. Parece ser que ninguna de las enumeradas en tabla I están libres de efectos colaterales.

## LOS ESTEROIDES

Algunos esteroides afectan a la ingesta alimenticia. Animales adrenalectomizados o humanos con enfermedad de Addison, con estados deficientes de glucocorticoides, no perciben señales normales de hambre. Sin alimentación durante largos períodos de tiempo, estos individuos tienen dificultades para realimentarse. Por exceso,

el glucocorticoide estimula la alimentación y los pacientes con enfermedad de Cushing (exceso de producción de glucocorticoides) o pacientes que han recibido tratamiento de glucocorticoides a largo plazo manifiestan aumento del apetito y de la ingesta alimenticia. Los pacientes con enfermedad de Cushing se caracterizan a menudo por grandes depósitos de grasa en los hombros y en el abdomen. Además, los pacientes obesos tienen frecuentemente exceso de niveles en sangre de glucocorticoides y de insulina. Como se ha mencionado antes, estas hormonas estimulan el apetito y el comer.

## LA TESTOSTERONA Y LOS ESTRÓGENOS

Dentro de un rango normal, las dosis de testosterona y de estrógenos, aunque también los esteroides, tienen efectos opuestos con respecto a la ingesta de alimento. En animales de experimentación, las variaciones día a día en la ingesta dietética de las hembras sigue el mismo patrón de las variaciones de los niveles de estrógenos. Cuando el estrógeno está alto, la ingesta dietética se suprime y viceversa. Mujeres con anestro debido a ovariectomía o que son postmenopáusicas, frecuentemente pierden su patrón de ingesta mediado por su estrógeno de día a día<sup>(38)</sup>. Con esa pérdida es incluso mayor (y algo aumentado) la ingesta dietética y subsecuente ganancia de grasa. Esto se ha visto también en ratas, perras y gatas castradas.

La ganancia en peso corporal como grasa puede explicarse por la pérdida del control de la ingesta alimenticia ejercida por los estrógenos más que por un efecto inhibitorio de estrógenos sobre la lipogénesis. La testosterona aumenta la ingesta dietética marginalmente, pero también estimula la síntesis proteica y la actividad física espontánea. Como resultado, no aumenta la grasa corporal. Cuando la testosterona disminuye sus niveles en varones con la edad, declina a síntesis proteica y el organismo tiende a mantener la actividad de la síntesis de la grasa. Esto da origen a un cambio en la composición corporal con un aumento de la grasa. La producción disminuida de testosterona debida a la edad puede no acompañarse de una disminución de la ingesta dietética.

## EL CONTROL DEL PESO CORPORAL

Aunque la ingesta dietética puede variar de un día a otro en respuesta a menores variaciones diarias en el aporte alimenticio, en la actividad, y en el estado hormonal, el peso corporal es relativamente constante<sup>(39)</sup>. Los meca-

nismos que controlan el peso corporal son muy complejos y los finos detalles de su regulación no se conocen bien. Sin embargo, basta saber que las mayores desviaciones a largo plazo en la ingesta, bien de la ingesta dietética o bien del estado fisiológico, pueden afectar al peso corporal o al balance energético. Si la ingesta alimenticia (ingesta energética) se disminuye durante días o meses, el peso corporal disminuirá; de forma semejante, si la ingesta dietética aumenta dramáticamente, el peso corporal aumentará. Esta relación asume la no existencia de cambios en la demanda energética corporal. El requerimiento energético puede aumentarse hasta diez veces en importantes enfermedades a pesar del hecho de que el paciente puede estar yacente y quizás sedado. De forma semejante, los individuos que de forma importante han modificado sus niveles de actividad, verán que se afecta su balance energético.

Si se añade un gran ejercicio sin aumentar la ingesta dietética, aumentará el gasto energético y el balance energético negativo, o puede apreciarse pérdida de peso. En la mayoría de los individuos, sin embargo, cambios a largo plazo en el balance energético, o bien cambios en la ingesta o en el gasto, se observará cambios en el peso corporal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray GA. Autonomic and endocrine factors in the regulation of energy balance. *Fed Proc* 1986; 45: 1404-1410.
2. Girardier L, Seydoux J. Is there a sympathetic regulation of the efficiency of energy utilization? *Diabetologia* 1981; 20: 362-365.
3. Martin RJ, Beverly IL, Truett GE. Energy balance regulation. In: *Animal Growth Regulation* Campion DR, Hausman GI, Martin RJ, Eds.: New York: Plenum Publishing; 1989, pp. 211-235.
4. Sukhaima PV, Margen S. Autoregulatory homeostatic nature of energy balance. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 355-365.
5. Truett GE, Bahary N, Friedman JM, Leibel RL. Rat obesity gene fatty (fa) maps to chromosome 5: Evidence for homology with the mouse gene diabetes (db). *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 7806-7809.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman IM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
7. Truett GE, Jacob HJ, Miller J, et al. Genetic map of rat chromosome 5 including the fatty (fa) locus. *Mammalian Genome* 1995; 6: 25-30.
8. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski IW, Zhang P, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.
9. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-2776.
10. Kline AD, Becker GW, Churgay LM, et al. Leptin is a four helix bundle: secondary structure bu. *NMR FEBS Lett* 1997; 407: 239-242.
11. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
12. Montague CT, Farooq IS, Whitehead IP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
13. Campfield LA, Smith EJ, Burn P. The ob protein (leptin) pathway-A link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res* 1996; 28: 619-632.
14. Li H, Matheny M, Tumer N, Scarpace PI. Aging and fasting regulation of leptin and hypothalamic neuropeptide Y gene expression. *Am J Physiol* 1998; 275: E405-E411.
15. Scarpace PI, Matheny M, Moore RL, Tumer N. Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Diabetes* 2000; 49: 431-435.
16. Mistry AM, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly lowers food intake and elevates metabolic rates in lean and ob/ob mice. *J Nutr* 1997; 127: 2065-2072.
17. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res* 1998; 30: 231-235.
18. Korbonits M. Leptin and the thyroid-A puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 569-572.
19. Breslow MI, Lee KM, Brown DR, Chacko YP, Palmer D, Berkowitz DE. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *Am J Physiol* 1999; 276: E443-E449.
20. Unger RH, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 2327-2332.
21. Tannenbaum GS, Gurd W, Lapointe M. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinol* 1998; 139: 3871-3875.
22. Heiman ML, Chen Y, Caro JE. Leptin participates in the regulation of glucocorticoid and growth hormone axes. *J Nutr Biochem* 1998; 9: 553-559.
23. DeVos P, Lefebvre AM, Shrivu I, Fruchart JC, Auwerx J. Glucocorticoids induce the expression of the leptin gene through a non-classical mechanism of transcriptional activation. *Eur J Biochem* 1998; 253: 619-626.
24. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-1186.
25. Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek ET, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alter lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997; 46: 1360-1363.
26. Mantzoros CS, Prasad AS, Beck EWJ, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 270-275.

27. Ott ES, Shay NE. Zinc deficiency reduces leptin expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med* 2001; 226: 841-846.
28. Plata-Salaman CR. Leptin (OB protein), neuropeptide Y, and interleukin-1 as interface mechanisms for the regulation of feeding in health and disease. *Nutrition* 1996; 12: 718-723.
29. White BD, Martin RJ. Evidence for a central mechanism of obesity in the Zucker rat: role of neuropeptide Y and leptin. *Prac Exp Biol Med* 1997; 183: 1-10.
30. Lejeune RP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24 h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 89-94.
31. Hayes MR, Miller CK, Ulbrecht JS, et al. A carbohydrate-restricted diet alters gut peptides and adiposity signals in men and women with metabolic syndrome. *J Nutr* 2007; 137: 1944-1950.
32. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *Faseb J* 1999; 13: 1231-1238.
33. Qian H, Hausman GI, Compton MM, Azain MI, Hartzell DL, Baile CA. Leptin regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-g, tumor necrosis factor, and uncoupling protein expression in adipose tissues. *BRe* 1998; 246: 660-667.
34. Loffreda S, Yanag SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J* 1998; 12: 57-65.
35. Langhans J. Metabolic and glucostatic control of feeding. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 497-515.
36. Pannacciulli N, Salbe AD, Ortega E, Venti CA, Bogardus C, Krakoff J. The 24-hour carbohydrate oxidation rate in human respiratory chamber predicts ad libitum food intake. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 625-632.
37. Harris RBS, Martin RI. Lipostatic theory of energy balance. *Nutr Behavior* 1984; 1: 253-275.
38. Frisch R. Body weight, body fat, and ovulation. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 23: 160-164.
39. Weigle DS. Appetite and the regulation of body composition. *Faseb J* 1994; 8: 302-310.