



Revisión

Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados

E. González-Jiménez¹ y J. Schmidt Río-Valle²

¹Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería (Campus de Melilla). Universidad de Granada. ²Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada. España.

Resumen

La regulación de la ingesta energética representa un proceso de vital importancia en el organismo ya que posibilita el mantenimiento de un equilibrio entre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y el catabolismo de la misma.

Objetivo: El objetivo de este trabajo ha sido analizar los principales factores implicados en la regulación de la ingesta alimentaria, el balance energético y su fisiopatología.

Metodología: Se realizó una búsqueda en Medline y Ebsco de artículos publicados en inglés y español en el periodo comprendido entre enero de 2009 y enero de 2012. Los términos de búsqueda fueron "food intake", "energy balance", "regulation", "nutritional homeostasis".

Resultados: Se encontraron un total de 198 estudios científicos, de los cuales únicamente 70 cumplían los requisitos de la búsqueda. Todos los estudios consultados coinciden en la importancia de las hormonas gastrointestinales como principales agentes moduladores de la homeostasis energética. Dicho efecto modulador sobre el apetito y la saciedad tiene lugar mediante su acción directa sobre el hipotálamo o el núcleo del tracto solitario a nivel del tronco encefálico (sistema nervioso vegetativo). Únicamente la ghrelina, ha sido relacionada con el inicio de la ingesta considerándola una de las principales señales orexigénicas en los modelos animales estudiados y en humanos.

Discusión: La regulación de la ingesta alimentaria y el balance energético constituye un proceso extremadamente complejo cuyo funcionamiento y equilibrio es posible gracias a la acción de las distintas señales endocrinas del tracto gastrointestinal.

(Nutr Hosp. 2012;27:1850-1859)

DOI:10.3305/nh.2012.27.6.6099

Palabras clave: *Ingesta alimentaria. Balance energético. Regulación. Homeostasis nutricional.*

REGULATION OF DIETARY INTAKE AND ENERGY BALANCE; FACTORS AND MECHANISMS INVOLVED

Abstract

The regulation of energy intake is a vital process in the body as possible to maintain a balance between the amount of energy stored as body fat and the catabolism of the same.

Objective: The objective of this study was to analyze the main factors involved in regulating food intake, energy balance and pathophysiology.

Methods: We searched Medline and Ebsco of articles published in English and Spanish in the period between January 2009 and January 2012. Search terms were "food intake", "energy balance", "regulation", "nutritional homeostasis."

Results: There were a total of 198 scientific studies, of which only 70 met the requirements of the search. All studies consulted agree on the importance of gastrointestinal hormones modulating agents as primary energy homeostasis. Such a modulatory effect on appetite and satiety is mediated by direct action on the hypothalamus or the nucleus of the solitary tract at the brainstem (autonomic nervous system). Only ghrelin has been linked to the start of the intake considering a major orexigenic signals studied in animal models and humans.

Discussion: The regulation of food intake and energy balance is an extremely complex process whose operation and balance is made possible by the action of various endocrine signals of the gastrointestinal tract.

(Nutr Hosp. 2012;27:1850-1859)

DOI:10.3305/nh.2012.27.6.6099

Key words: *Food intake. Energy balance. Regulation. Nutritional homeostasis.*

Correspondencia: Emilio González-Jiménez.
Departamento de Enfermería.
Facultad de Enfermería (Campus de Melilla).
C/ Santander, 1.
52071 Melilla. España.
E-mail: emigoji@ugr.es

Recibido: 6-VII-2012.
1.ª Revisión: 6-VIII-2012.
Aceptado: 7-VIII-2012.

Abreviaturas

SNC: Sistema Nervioso Central.
CCK: Colecistokinina.
CCK-1: Receptor 1 de Colecistokinina.
CCK-A: Receptor para la Alimentación de Colecistokinina.
CCK-2: Receptor 2 de Colecistokinina.
CCK-B: Receptor para Cerebro de Colecistokinina.
NPY: Neuropéptido Y.
Kb: Kilobase.
MCH: Hormona Concentradora de Melanina.
GH: Hormona del Crecimiento.
AgRP: Proteína Relacionada con Agoutí.
MC3: Receptor 3 de Melanocortina.
MC4: Receptor 4 de Melanocortina.
 α -MSH: Hormona Estimulante de los Melanocitos.
POMC: Proopiomelanocortina.
CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina.
TRH: Hormona Liberadora de Tirotropina.

Introducción

La regulación orgánica de la ingesta energética constituye un proceso esencial para el adecuado funcionamiento celular ya que posibilita un equilibrio necesario entre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y el catabolismo de la misma¹. Este equilibrio es posible gracias a la coordinación entre diferentes sistemas que van desde estructuras nerviosas centrales hasta la unidad funcional última del tejido adiposo, el adipocito². Este complejo proceso de regulación es controlado a nivel del sistema nervioso central por el hipotálamo. Además, en esta regulación participan numerosos péptidos con acciones sinérgicas o antagónicas sintetizados en distintos tejidos los cuales interactúan entre sí y con diferentes señales neurales conduciendo la información hasta distintos núcleos quienes a su vez emitirán una respuesta en términos de comienzo o finalización de la ingesta y por ende de aumento o inhibición del gasto calórico³. La alteración del equilibrio de este complejo entramado de señales puede originar el desarrollo de procesos patológicos crónicos como la obesidad. Si bien, el mayor conocimiento de estos procesos así como de la naturaleza de las biomoléculas implicadas ha posibilitado en la actualidad, vislumbrar nuevas perspectivas terapéuticas en el control de enfermedades crónicas como la obesidad⁴.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y Ebsco de los artículos publicados en inglés y español en el período de tiempo comprendido entre enero de 2009 y enero de 2012. Los términos de búsqueda fueron "food intake", "energy balance", "regulation", "nutritional homeostasis". Se encontraron un total de

198 estudios de los cuales únicamente 70 cumplían los requisitos de la búsqueda. Una vez seleccionados los 70 artículos se realizó un análisis minucioso sobre los contenidos de cada estudio, estableciendo puntos en común y controversias planteadas por los diferentes autores en torno a los principales mecanismos y biomoléculas implicadas en la regulación de la ingesta y balance energético.

Homeostasis nutricional

La homeostasis nutricional supone el conjunto de procesos fisiológicos implicados en los mecanismos de digestión, absorción de los nutrientes, almacenamiento de los mismos, así como su utilización y consiguiente gasto cuando proceda⁵. Todo ello con un único objetivo: permitir un crecimiento adecuado en talla y peso durante la infancia y la adolescencia, para en etapas posteriores, esto es, en la edad adulta, adquirir y mantener un peso apropiado⁵. El proceso de homeostasis nutricional tiene su inicio con la ingestión de los alimentos y su posterior digestión y absorción de las sustancias nutritivas, donde participan numerosas enzimas y hormonas gastrointestinales⁶.

Secuencialmente a estos procesos, se lleva a cabo una distribución y llenado de los depósitos de glucógeno hepático y muscular (depósitos de utilización inmediata), así como el depósito de triglicéridos en el interior de los adipocitos en la fase posprandial⁷. Este ciclo tiene su continuación en la fase de ayuno en la que para obtener el aporte de nutrientes necesario se pondrán en marcha distintos procesos metabólicos (lipólisis, glucogenólisis y neoglucogénesis)⁸. Atendiendo al gasto energético, debemos establecer una diferenciación entre el gasto ligado a los procesos de mantenimiento del propio organismo (metabolismo basal), de aquel gasto derivado de la actividad física, crecimiento, acción dinámico-específica de los alimentos y la energía perdida a través de las secreciones y fluidos corporales (orina, heces y sudor). A continuación, en la figura 1, se muestran los principales aspectos implicados en el proceso de homeostasis nutricional.

Todo este entramado de procesos queda a su vez interconectado y controlado por un amplio número de señales nerviosas periféricas, diferentes moléculas y mediadores de acción neuroendocrina, integrados a su vez en el sistema nervioso central (SNC)¹⁰. Localizados en el hipotálamo, residen las estructuras responsables del control de las sensaciones de saciedad y de hambre en el organismo sano¹⁰. Por un lado, el núcleo lateral, responsable de la sensación de hambre. En segundo lugar, el núcleo ventromedial, encargado del manejo y control de la saciedad durante el proceso de ingestión de alimentos. Desde estos centros tiene lugar una respuesta nerviosa eferente, desde la que se controla el volumen de energía almacenado o consumido a corto, medio y largo plazo¹¹. Todo ello encaminado a mantener al sujeto en una situación de normopeso.

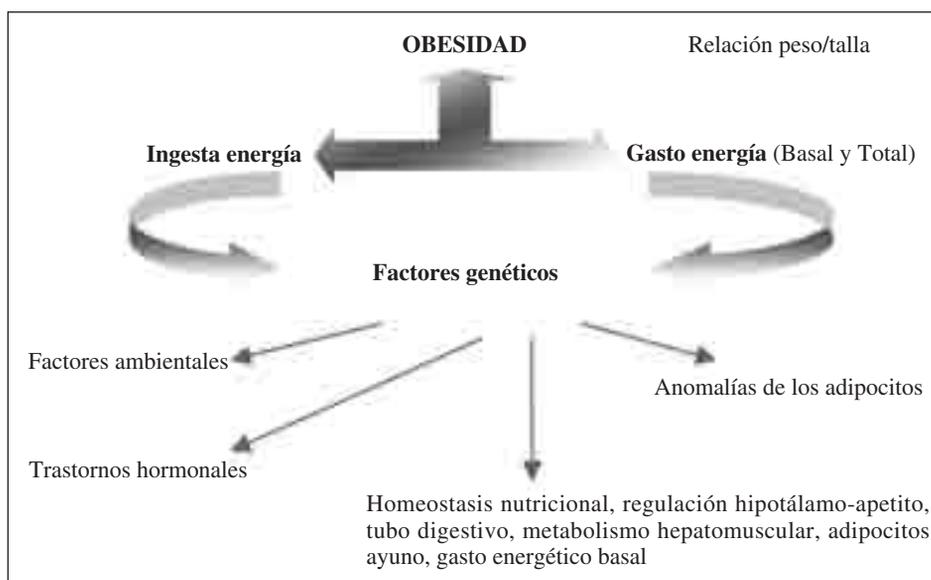


Fig. 1.—Homeostasis nutricional. Principales aspectos implicados. Adaptado de: Hermoso López, 2002⁹.

Señales de regulación energética

Mecanismos de regulación de la ingesta a corto plazo

Desde un punto de vista conceptual, el hecho de tener apetito en un determinado momento, se ha venido relacionando con una ingesta inmediata de nutrientes. En esta misma línea conceptual, debemos hacer mención al ya arcaico concepto por el que se considera la bajada de los niveles de glucosa y lípidos en sangre como el principal elemento propiciador de la sensación de hambre y en consecuencia de una ingesta. Se ha podido comprobar cómo este proceso resulta ser de un orden de complejidad mucho mayor¹².

Desde que percibimos los alimentos hasta el inicio de su ingesta, van a tener lugar la intervención de toda una serie de señales sensitivas (olor de los alimentos, sabor de los mismos, textura, temperatura e incluso la apariencia o presentación de éstos), señales que a través de los pares craneales van a ser transmitidas hasta el sistema nervioso central (SNC)¹³. Por otra parte, el inicio de la secreción insulínica mediado a su vez también por dichas señales sensitivas parece ser otro de los factores que van a desencadenar la ingesta de nutrientes. A todo este conjunto de señales inductoras de la ingestión de alimentos se le conoce como fase cefálica de la alimentación. Como compensación a esta fase de inducción a la ingesta o *feed-back* positivo, destaca la existencia un mecanismo de disminución del apetito en el sujeto¹³. Dicho mecanismo se sustenta, en la existencia de unos receptores a nivel orofaríngeo, receptores que van a controlar el volumen calórico total ingerido en cada ingesta, generando así señales para la culminación de la toma. Ante situaciones de demora en una o varias de las tomas de alimento diarias, se va a producir un descenso de los niveles de glucosa en sangre. Consecuencia de ello, la sensación de hambre emergente

será mayor con objeto de recobrar la reserva energética consumida durante el período de ayuno. A este proceso se le conoce como teoría glucostática¹⁴.

Las reservas orgánicas de lípidos, por su parte, suponen otra de las fuentes de información que el organismo utiliza para controlar la ingesta de nutrientes en cada toma. Para ello y a nivel del sistema nervioso central, destaca la existencia de unos receptores encargados de regular las concentraciones de ciertas moléculas de composición grasa como ácidos grasos, glicerol o 3-hidroxi-butarato, moléculas que a su vez ofrecen información acerca de las reservas grasas existentes en el organismo. A esta teoría se la conoce como teoría lipostática¹⁵. Sin embargo, y a pesar de lo elemental de ambas teorías, existe un amplio consenso en aceptar que una disminución en la oxidación de los nutrientes se correlaciona con sensación de hambre y su aumento con la saciedad. A esta teoría se la conoce como teoría energostática¹⁶.

A nivel gastrointestinal, se han identificado varias moléculas peptídicas implicadas en la inducción a la saciedad y cuya síntesis y secreción irá en proporción a la cantidad de comida ingerida¹⁷. Sus mecanismos de actuación van a resultar variables, pudiendo actuar localmente o bien ser liberados al torrente sanguíneo, en cuyo caso su nivel de acción pasa a ser endocrino¹⁸. La información que dichos péptidos proporcionan llega hasta nuestro cerebro, concretamente al núcleo del tracto solitario (área ubicada en el tronco del encéfalo) a través de fibras vagales aferentes de nervios periféricos. Desde dicha región, la información será transmitida a su vez hacia el hipotálamo. A la actuación de dichos péptidos debemos añadir la distensión gástrica alcanzada durante la ingesta, efecto que potencia a su vez la acción peptídica ya comentada.

De los péptidos anteriormente comentados cabe destacar por su relevancia la colecistokinina (CCK), bom-

besina, glucagón, enterostatina, el polipéptido pancreático y amilina, entre otros. El efecto saciante de la colecistokinina (CCK), fue descrito por primera vez por Gibbs y cols. en 1973¹⁹, quienes observaron cómo su administración vía peritoneal suprimía la ingesta alimentaria en la rata y posteriormente en el humano. Su liberación tiene lugar por las células enteroendocrinas de la mucosa duodeno-yeyunal como respuesta a la ingesta de grasas (ácidos grasos no saturados y de cadena larga principalmente) y proteínas²⁰. Su actuación vendrá mediada por dos tipos de receptores. Receptores del tipo CCK-1, anteriormente denominados CCK-A (alimentary), dada su localización en el tracto alimentario, concretamente a nivel de las terminales aferentes vagales desde donde estimulan la transmisión nerviosa enviando un mensaje de saciedad al núcleo del tracto solitario²¹. Estos receptores se hallan igualmente presentes en páncreas, vesícula biliar, píloro y en múltiples localizaciones del sistema nervioso central (SNC) de entre las que destacan el núcleo del tracto solitario, área postrema e hipotálamo dorso-medial²¹. Los receptores de los tipos CCK-2, anteriormente denominados como CCK-B (Brain), sobre los cuáles actúa la colecistoquinina liberada cerebralmente para alcanzar así un efecto anorexígeno. Estos receptores se localizan en el nervio vago y en el sistema nervioso central (SNC)²². La bombesina, por su parte, actúa disminuyendo el volumen de alimentos ingerido en cada comida. El glucagón, con un mecanismo de actuación vagal suprime igualmente la ingesta de alimentos aunque actuando de forma particular sobre las proteínas²³. La enterostatina, cuyo origen radica en la fragmentación de lipasa pancreática a nivel intestinal, provoca una disminución en la duración de las comidas²³. El polipéptido pancreático y la amilina, ésta última por su interacción con el área postrema, inducen igualmente a una reducción en la ingesta de alimentos²³.

Mecanismos de regulación de la ingesta a medio plazo

La regulación del apetito a medio plazo viene mediada por el efecto de una hormona denominada péptido YY²⁴. Atendiendo a su estructura química, se trata de una hormona compuesta por 36 aminoácidos, perteneciente al mismo grupo del polipéptido pancreático y neuropéptido Y (NPY)²⁴. Se sintetiza en las células L del intestino, ubicadas en la región más distal del mismo, en el páncreas y cerebro. Actualmente se han identificado dos tipos de péptido Y con origen endógeno, el subtipo 1-36 y el 3-36, siendo el primero el más activo metabólicamente. Se ha comprobado que el péptido YY, concretamente el subtipo 3-36, tiene la capacidad de disminuir un 36% el volumen de alimento ingerido de forma inmediata y en un 33% el volumen total de 24 horas. Esta es la razón por la que es considerado como el principal regulador de la ingesta en períodos intermedios de tiempo²⁵.

Mecanismos de regulación de la ingesta a largo plazo

Este tipo de regulación a largo plazo tiene lugar a expensas de las llamadas señales periféricas de adiposidad y neurotransmisores centrales²⁶.

Señales periféricas de adiposidad con efecto anorexígeno (catabólico)

Las llamadas señales periféricas de adiposidad están integradas por dos moléculas de origen hormonal, la llamada leptina y la insulina. La secreción de ambas queda regulada en función del volumen graso orgánico total. Tanto una como la otra actúan inhibiendo los procesos anabólicos y estimulando los catabólicos²⁷.

Leptina

La leptina constituye el resultado o la síntesis final del *gen-ob*. Dicho gen, se encuentra localizado en el caso humano en el cromosoma 7q 31.3. Cuenta con 650 kb y está constituido por tres exones separados a su vez por dos intrones, siendo los exones dos y tres los portadores de la región que codifica la síntesis de leptina²⁸. Por su estructura bioquímica, se trata de un péptido compuesto por 167 aminoácidos cuya secuencia resulta similar en diferentes especies. Tanto es así, que la leptina del ratón mantiene un 84% de homología con la leptina del humano, y un 83% de homología con la humana, en el caso de la rata²⁸. A través de esta hormona, el hipotálamo ejerce un efecto controlador del estado nutricional del organismo, modulando la ingesta y contrarrestando un potencial balance energético positivo²⁹. Para ello, la leptina provoca una activación de los sistemas efectores catabólicos. Éstos van a provocar una reducción de la adiposidad por medio de una inhibición del apetito (efecto anorexígeno), estimulando con ello el gasto energético e inhabilitando los sistemas efectores anabólicos cuyo objetivo es aumentar la adiposidad corporal (vía aumento de apetito), favoreciendo así el proceso de lipólisis del tejido adiposo³⁰.

Su síntesis es llevada a cabo principalmente por los adipocitos, aunque también se ha encontrado en determinados órganos y tejidos tales como la hipófisis, el hipotálamo, músculo esquelético, placenta, mucosa gástrica y epitelio mamario³¹. En cuanto a su concentración circulante variará en proporción directa al volumen de reserva grasa existente en el organismo, es decir, la cantidad de leptina producida por el adipocito y en consecuencia circulante, es proporcional al volumen de ácidos grasos acumulados en el interior del adipocito³¹. En relación a su secreción en el organismo, resulta conveniente resaltar que su liberación se produce siguiendo el ritmo circadiano, mediante pulsos con un intervalo de uno a otro de aproximadamente 45

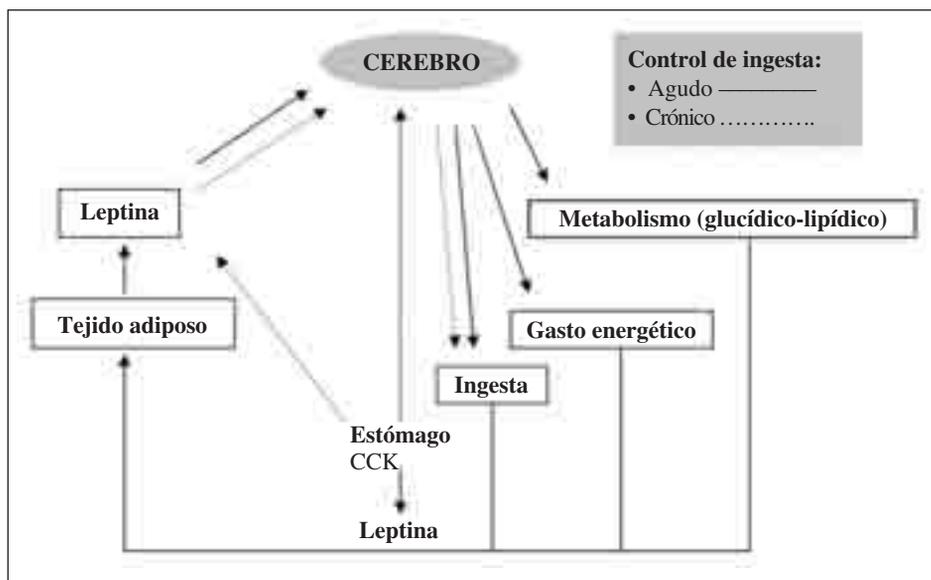


Fig. 2.—Mecanismo de control del comportamiento alimentario. Adaptado de Palou y cols., 2000³⁷.

minutos³². De este modo, la concentración de dicha hormona va aumentando a lo largo del día, para terminar alcanzando su máximo nivel a la media noche, y continuar decreciendo así de un modo gradual hasta un nuevo ciclo, que por lo general tendrá lugar con la llegada del amanecer³³.

Se ha verificado un cierto grado de diferencia sexual en la concentración de leptina en plasma sanguíneo, encontrándose niveles plasmáticos más elevados en mujeres³⁴. Parecen ser los andrógenos los responsables de su menor concentración en el plasma del varón³⁴. Atendiendo a su fisiología, la leptina circulante ejerce sus efectos anorexígenos mediante dos procesos de actuación. Un mecanismo de actuación periférica, para el que son requeridos de modo indispensable la existencia de receptores específicos para esta hormona, a nivel de tejidos periféricos así como también en órganos como pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, testículos, islotes pancreáticos, estómago, tejido adiposo (blanco y marrón) y células hematopoyéticas³⁵. Para ejercer su acción a nivel central, la leptina circulante, deberá atravesar la barrera hemato-encefálica por medio de un mecanismo de transporte saturable, en donde se unirá a receptores específicos presentes en determinadas estructuras del hipotálamo tales como los núcleos arcuato, paraventricular y ventromedial³⁶. En la figura 2 son representados los mecanismos de control del comportamiento alimentario (agudo y crónico), basándose para ello en la acción de la leptina en el caso del control crónico y de péptidos gastrointestinales para el control agudo.

La carencia de leptina en sujetos, bien sea por un déficit en su producción, bien por defectos en los receptores específicos de ésta, va a determinar el desarrollo de complicaciones precoces en los sujetos que la padecen tales como obesidad severa de aparición precoz, hiperfagia, diabetes, e infertilidad³⁸. Así, se ha comprobado cómo aportaciones exógenas de leptina mejoran sustancialmente estos síntomas y su intensidad³⁸. Sin embargo, y de

un modo casi paradójico, la mayoría de sujetos con obesidad severa (excepto aquellos con una mutación en el gen *ob/ob* y el consiguiente déficit inducido de leptina), presentan unos niveles de leptina e insulina plasmáticos considerablemente elevados³⁹. Esta situación, nos lleva a sospechar de un posible fenómeno de resistencia a la acción de estas hormonas, aspecto ya verificado en el caso de la insulina. Dicha resistencia a la leptina podría venir mediada por alteraciones en el proceso de transporte de la leptina a través de la célula endotelial de la barrera hemato-encefálica hacia el líquido cefalorraquídeo. Disfunción de la trasducción de la señal del receptor de la leptina. Por defectos en el receptor de la leptina o bien por alteraciones en uno o varios de los sistemas neuronales que responden a la señalización de la leptina^{40,41}. A pesar de desconocer aún en la actualidad múltiples de los procesos relacionados con la leptina y su implicación en la obesidad, son numerosos los aspectos que nos llevan a pensar más en una situación de resistencia orgánica a la leptina que a la carencia de ésta en aquellos sujetos con obesidad⁴².

Insulina

La insulina comparte con la leptina numerosas propiedades referidas a la regulación del balance energético. En este sentido, las concentraciones en sangre de sendas hormonas, resultan ser directamente proporcionales al volumen graso corporal del sujeto⁴³. La insulina circulante, al igual que la leptina, puede acceder al sistema nervioso central, mediante un proceso de transporte saturable basado en receptores presentes en las células endoteliales de capilares y vasos cerebrales. También los receptores de insulina se hallan ubicados en áreas cerebrales hipotalámicas⁴³. A pesar de las semejanzas entre sendas moléculas, la liberación de insulina, a diferencia de la leptina, se hace en respuesta

al estímulo de una única comida. Se ha comprobado, cómo la administración de insulina a nivel del sistema nervioso central, provoca un considerable efecto anorexígeno y una consiguiente pérdida de peso corporal en el sujeto en cuestión. Bien es cierto que dichos efectos resultan ser dosis-dependientes⁴⁴. Esta circunstancia se ha podido comprobar mediante la situación inversa, esto es, la disminución de los niveles de insulina a nivel cerebral (por inoculación central de anticuerpos antiinsulina), que genera un incremento de la ingesta y por consiguiente una ganancia de peso en el sujeto. Ante tales evidencias, no cabe duda sobre el papel de la insulina como agente anorexígeno. No obstante, no debemos olvidar otras funciones de esta hormona como el efecto que la insulina ejerce en el almacenamiento de los nutrientes ingeridos⁴⁵.

Señales periféricas y centrales de adiposidad con efecto orexígeno (anabólico) y anorexígeno (catabólico)

Dentro de este apartado, encontramos un amplio grupo de moléculas cuya implicación e intervención metabólica va a repercutir en la producción de un efecto anabólico respecto a la energía que el sujeto obtiene de la dieta. A nivel periférico destaca la grelina⁴⁶. Por su parte, a nivel central, distinguimos moléculas como el neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con agoutí y la hormona concentradora de melanina (MCH). Además, y por su efecto orexígeno cabría añadir a este apartado ciertos aminoácidos como son el glutamato y el ácido aminobutírico⁴⁷.

Señales orexígenas periféricas

Ghrelina

El aislamiento a partir de extractos de estómago de rata de un ligando endógeno para un receptor huérfano previamente determinado cuya activación inducía una potente liberación de hormona de crecimiento (GH) se realizó con éxito en 1999 y recibió el sobrenombre de Ghrelina⁴⁸. La grelina pertenece a la familia de los secretagogos de hormona del crecimiento (GH), cuyo grupo lo integran moléculas peptídicas y no peptídicas. Consta de 28 aminoácidos siendo su forma molecular más activa la acilada por el ácido octanoico en su tercer residuo serina⁴⁸. Su estructura determina su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica permitiéndole actuar sobre receptores específicos localizados en el núcleo arcuato hipotalámico relacionados con la conducta alimentaria⁴⁹. Su origen y producción está fuera del sistema nervioso central, concretamente a nivel de estómago, siendo la única y principal hormona de origen gastrointestinal con efecto orexígeno. Sin embargo, esta sustancia también es producida en otras localizaciones como hipotálamo, hipófisis, páncreas, riñón, intestino,

linfocitos y corazón. También ha sido aislada en placenta y testículos⁵⁰. En cuanto a su liberación, los niveles más elevados de la hormona corresponden con períodos de ayuno o estados de caquexia en los que se genera una sensación de hambre, siendo por el contrario baja su concentración en sujetos obesos y en individuos sanos tras una ingesta de nutrientes⁵⁰.

La importancia de esta molécula en la regulación de la ingesta alimentaria tiene lugar por varios mecanismos entre los que destaca su carácter competitivo con la leptina y su interacción con el nervio vago⁵¹, desde donde puede inducir una activación neuronal en el núcleo del tracto solitario y dorsomotor causando con ello la motilidad, secreción gástrica y en definitiva una inducción al apetito y consumo de alimento⁵². Sin embargo, su principal vía de actuación y ejercicio orexígeno tiene lugar en con su interacción en el núcleo arcuato hipotalámico, lugar donde se expresan otros péptidos orexígenos como el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con agoutí (AgRP), ejerciendo un estímulo para la síntesis de éstos⁵³.

Señales orexígenas centrales

Neuropéptido Y (NPY)

El neuropéptido Y (NPY), representa una molécula de gran potencial orexígeno. Es sintetizado en el hipotálamo, concretamente a nivel del núcleo arcuato. Su acción es ejercida a nivel central, en el núcleo paraventricular desde donde estimula y potencia la ingesta de alimentos y con ello la ganancia ponderal de peso. Sus niveles se elevan ante la depleción de los depósitos de grasa corporal lo cual se da en situaciones de ayuno o en cuadros de diabetes mellitus no controlada⁵⁴.

Por otra parte, la síntesis de este péptido resulta inhibida por la leptina y su efecto metabólico anorexígeno⁵⁵. Se ha comprobado como el neuropéptido Y disminuye el estímulo ejercido por el sistema nervioso simpático al tejido adiposo pardo. Esta situación, se traduce en una disminución del gasto energético y un consiguiente aumento y desarrollo del tejido adiposo blanco⁵⁶. Sin embargo, estudios experimentales en ratones, ponen de relieve cómo aquellos roedores que presentan un déficit del receptor específico para este péptido orexígeno, en contra de lo que por otra parte resultaría obvio, carecen de un fenotipo delgado, llegando en determinados casos a desarrollar una obesidad moderada⁵⁶. Esta circunstancia pone de manifiesto que el neuropéptido Y (NPY) no representa el factor clave de la vía anabólica efectora por antonomasia sino más bien una más de entre otras posibles.

Proteína relacionada con agoutí (AGRP)

Se trata de una molécula de origen peptídico, cuyo descubrimiento en el cerebro humano supuso un

Tabla I
Biomoléculas reguladoras de la ingesta, peso corporal y gasto energético. Adaptado de: Solomon y cols., 2006⁷⁰

<i>Hormona/péptido</i>	<i>Ingesta</i>	<i>Peso corporal</i>	<i>Gasto energético</i>	<i>Síntesis</i>
AGRP	Aumenta	Aumenta	Disminuye	Cerebro
Amilina	Disminuye	Disminuye?	Aumenta?	Páncreas
Bombesina	Disminuye	–	Aumenta	Estómago, intestino y cerebro
CART	Disminuye	Disminuye	Aumenta?	Cerebro
CCK	Disminuye	–	–	Intestino delgado
Citoquinas	Disminuye	Disminuye	–	Estómago e intestino
Corticosteroides	Aumenta	–	–	Intestino delgado
CRH	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Cerebro
Endocannabinoides	Aumenta	–	–	Intestino delgado
Galanina	Aumenta	–	–	Intestino delgado
GALP	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Cerebro
Gastrina	Disminuye	–	–	Estómago
Ghrelin	Aumenta	Aumenta	–	Estómago, intestino y cerebro
GIP	-?	Aumenta	Disminuye?	Intestino
GLP-1	Disminuye	Disminuye?	–	Estómago, intestino y cerebro
Glucagón	Disminuye	Disminuye	–	Páncreas
GRP	Disminuye	–	–	Estómago
Insulina*	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Páncreas
Leptina	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Tejido adiposo y estómago
MCH	Aumenta	–	Disminuye	Cerebro
Neurotensina	Disminuye	–	–	Cerebro y estómago
NPY	Aumenta	Aumenta	Disminuye	Cerebro
Obestatina	Disminuye	Disminuye	–	Estómago e intestino
Opioides	Aumenta	–	–	Cerebro
Orexinas	Aumenta	Aumenta	–	Cerebro
Oxintomodulina	Disminuye	–	–	Intestino y cerebro
Oxitocina	Disminuye	–	–	Cerebro
Péptido YY	Disminuye	–	–	Estómago
POMC	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Cerebro
PP	Disminuye	–	–	Páncreas
TRH	Disminuye	–	Aumenta	Cerebro

hallazgo fortuito, en tanto que fue descubierta a partir de un estudio cuyo objetivo no era determinar dicha molécula sino más bien aislar posibles análogos de origen endógeno respecto de la proteína agouti⁵⁷. Su síntesis tiene lugar en el hipotálamo, específicamente a nivel del núcleo arcuato y se distribuye hacia el núcleo paraventricular entre otras regiones del sistema nervioso central⁵⁷. Su relevancia en el campo nutricional deriva de su gran potencial como agente inductor del apetito y en consecuencia del aumento del peso corporal. Su mecanismo de acción se basa en su efecto anta-

gonizante respecto de los receptores MC3 y MC4 de la α -MSH⁵⁸. Su acción sobre el sistema nervioso, a diferencia de lo que ocurre con el neuropéptido Y, resulta ser más prolongada en el tiempo, pudiendo alcanzar sus efectos el transcurso de varios días⁵⁹.

Hormona concentradora de melanina (MCH)

La hormona concentradora de melanina (MCH, Melanin Concentrating Hormone), constituye otra de

las posibles vías o mecanismo de acción anabólica en lo que al balance energético corporal concierne. Esta hormona es un neuropéptido de 19 aminoácidos cuya síntesis es llevada a cabo en el hipotálamo lateral durante períodos de ayuno y en respuesta a un déficit de los niveles de leptina⁶⁰. Asimismo, atendiendo a su efecto inhibitor del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo al igual que la proteína relacionada con agoutí (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY), debemos considerar que al mismo tiempo que controla el grado de apetito también puede reducir el gasto energético del sujeto⁶¹. Mediante la realización de estudios con ratones, se ha podido evidenciar como la inactivación del gen que produce esta hormona va a generar cuadros de hipofagia y delgadez extrema en estos animales⁶². En la actualidad, son numerosas las iniciativas y perspectivas de terapia que contemplan esta vía como otra de las posibles piezas clave en el complejo rompecabezas que dicho cuadro representa en la actualidad.

Señales anorexígenas centrales

Hormona α -Melanocito Estimulante (α -MSH)

La hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), es un péptido derivado de la proteólisis de una prohormona denominada proopiomelanocortina (POMC). Este proceso tiene lugar en las neuronas del núcleo arqueado activadas a su vez por la leptina. La acción anorexígena de esta hormona, se produce por su unión a los receptores MC4-R para los cuales representa su principal agonista⁶³. En ratones, se ha verificado cómo la inactivación del gen que codifica para el receptor MC4-R genera cuadros de obesidad⁶⁴. Estudios con sujetos obesos ponen de manifiesto la existencia de un gran número de pacientes con mutaciones en su receptor MC4, mutación en cierta medida responsable del incorrecto funcionamiento de esta hormona y subsiguiente desbalance energético en estos individuos⁶⁵. De este modelo de alteración genética, surge un cuadro de obesidad generalmente temprana y que irá acompañado de hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperglucemia⁶⁶. Por tanto, la presencia de mutaciones en los receptores MC4-R se torna en la principal causa de obesidad monogénica en humanos⁶⁶.

Hormona liberadora de Corticotropina (CRH) y Hormona liberadora de Tirotrópina (TRH)

A nivel del hipotálamo, y por las neuronas del núcleo paraventricular, son sintetizados dos neuropéptidos cuyo efecto central resulta ser la inhibición del apetito. Estas moléculas son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona liberadora de tirotrópina (TRH)⁶⁷. La primera, aumenta el gasto energético a expensas de la activación del sistema nervioso simpático. Además, ejerce un poder regulador del eje

hipotálamo-pituitaria-tiroides⁶⁸. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH), interviene de igual modo en la regulación de dicho eje⁶⁸. Ambas hormonas han sido identificadas por su implicación o mediación en los efectos de la leptina dado que se ha verificado que la síntesis de dichas hormonas en el hipotálamo aumenta en respuesta a la leptina⁶⁹. En la tabla I, se muestran representadas de forma sintética todas y cada una de las hormonas y péptidos anteriormente comentados, especificando su lugar de síntesis en el organismo humano junto con sus efectos sobre la ingesta, peso corporal y gasto energético.

Discusión

Los numerosos estudios realizados han puesto de manifiesto la complejidad fisiopatológica de la regulación de la ingesta alimentaria y balance energético. Las investigaciones realizadas, confirman que las señales endocrinas originadas en el tracto gastrointestinal son fundamentales en la regulación de la ingestión de alimentos y la homeostasis energética. Así, a excepción de la ghrelina, el resto de hormonas gastrointestinales poseen efectos inhibidores del apetito. En este sentido, el mejor conocimiento de los procesos fisiológicos por los que estas moléculas regulan la ingestión de alimentos resultará fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias frente a trastornos alimentarios como la obesidad. No obstante, a pesar de los avances conseguidos, será necesario continuar realizando nuevos estudios para profundizar aún más en la implicación y actividad de muchas de las biomoléculas identificadas de cuyas funciones, en muchos casos tenemos un gran desconocimiento.

Referencias

1. Bulló Bonet M. La leptina en la regulación del balance energético. *Nutr Hosp* 2002; 17: 42-8.
2. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López Pedro A, Álvarez Ferre J, Padilla López CA. Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (7): 322-27.
3. Schwartz GJ. Biology of eating behavior in obesity. *Obes Res* 2004; 12: 102-106.
4. Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2012; 19. doi: 10.1038/ijo.2012.93. [Epub ahead of print].
5. Kirsch K, Zieba DA. The discovery of neuromedin U and its pivotal role in the central regulation of energy homeostasis. *Postepy Hig Med Dosw* 2012; 16 (66): 196-203.
6. Kirsch K, Zieba DA. Ghrelin-mediated appetite regulation in the central nervous system. *Peptides* 2011; 32 (11): 2256-64.
7. Zieba DA, Kirsch K, Molik E, Romanowicz K, Wojtowicz AK. Effects of orexigenic peptides and leptin on melatonin secretion during different photoperiods in seasonal breeding ewes: an in vitro study. *Domest Anim Endocrinol* 2011; 40 (3): 139-46.
8. Zieba DA, Amstalden M, Williams GL. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: a comparative review. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29 (1): 166-85.
9. Hermoso López F. Obesidad infantil. Concepto, valoración, clasificación, etiopatogenia y bases genéticas. En: Cañete

- Estrada R, Fernández García JM. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. Madrid: Ergon 2002; 81-94.
10. Solomon A, De Fanti BA, Martínez JA. Control del apetito y peso corporal: la ghrelina y la señalización orexigénica. *Nutr Clín y Diet Hosp* 2004; 55: 13-27.
 11. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance : visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005; 307: 1909-14.
 12. Lénárd L, Karádi Z. Regulatory processes of hunger motivated behavior. *Acta Biol Hung* 2012; 63 (1): 80-8.
 13. Granados K, Stephens BR, Malin SK, Zderic TW, Hamilton MT, Braun B. Appetite regulation in response to sitting and energy imbalance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37 (2): 323-33.
 14. Halford JC, Harrold JA. Satiety-enhancing products for appetite control: science and regulation of functional foods for weight management. *Proc Nutr Soc* 2012; 71 (2): 350-62.
 15. Speakman JR, Stubbs RJ, Mercer JG. Does body mass play a role in the regulation of food intake? *Proc Nutr Soc* 2002; 61 (4): 473-87.
 16. Friedam MI, Tordoff MG, Ramírez I. Integrated metabolic control of food intake. *Brain Res Bull* 1986; 17: 855-59.
 17. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 153-60.
 18. Daly DM, Park SJ, Valinsky WC, Beyak MJ. Impaired intestinal afferent nerve satiety signalling and vagal afferent excitability in diet induced obesity in the mouse. *J Physiol* 2011; 589 (11): 2857-70.
 19. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-95.
 20. Fromentin G, Darcel N, Chaumontet C, Marsset-Baglieri A, Nadkarni N, Tomé D. Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev* 2012; 29: 1-11.
 21. Wen D, Ma CL, Zhang YJ, Meng YX, Ni ZY, Li SJ, Cong B. Cholecystokinin receptor-1 mediates the inhibitory effects of exogenous cholecystokinin octapeptide on cellular morphine dependence. *BMC Neurosci* 2012; 13 (1): 63.
 22. Laverman P, Joosten L, Eek A, Roosenburg S, Peitl PK, Maina T, Mäcke H, Aloj L, von Guggenberg E, Sosabowski JK, de Jong M, Reubi JC, Oyen WJ, Boerman OC. Comparative biodistribution of ¹²⁵I-labelled gastrin/CCK2 receptor-targeting peptides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (8): 1410-16.
 23. Nylec M, Olszanecka-Glinianowicz M. A little-known new components of the appetite control. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 291-95.
 24. Simpson K, Parker J, Plumer J, Bloom S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 209: 209-30.
 25. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. The gut hormones in appetite regulation. *J Obes* 2011; 528-401.
 26. Moss C, Dhillon WS, Frost G, Hickson M. Gastrointestinal hormones: the regulation of appetite and the anorexia of ageing. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25 (1): 3-15.
 27. Marroquí L, González A, Neco P, Caballero-Garrido E, Vieira E, Ripoll C, Nadal A, Quesada I. Role of leptin in the pancreatic -cell: effects and signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2012; 49 (1): 9-17.
 28. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 379-88.
 29. Roubos EW, Dahmen M, Kozic T, Xu L. Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol* 2012; 177 (1): 28-36.
 30. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 2008; 94: 637-42.
 31. Karbowska J, Kochan Z. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw* 2012; 66: 267-74.
 32. Kul A, Baltaci AK, Mogulkoc R. Effect of testosterone supplementation on leptin release in rats after castration and/or unilateral surrenalectomy. *Endokrynol Pol* 2012; 63 (2): 119-24.
 33. Kanoski SE. Cognitive and neuronal systems underlying obesity. *Physiol Behav* 2012; 106 (3): 337-44.
 34. Theodore MD, Iosif MD, Sharon MD, Christos S, Mantzoros MD. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Ann Intern Med* 2010; 152: 93-100.
 35. Young AA. Brainstem sensing of meal-related signals in energy homeostasis. *Neuropharmacology* 2012; 63 (1): 31-45.
 36. Tucholski K, Otto-Buczowska E. The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. *Endokrynol Pol* 2011; 62 (3): 258-62.
 37. Palou A, Serra F, Bonet ML, Piucó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr* 2000; 39: 127-44.
 38. Khan SM, Hamnvik OP, Brinkoetter M, Mantzoros CS. Leptin as a modulator of neuroendocrine function in humans. *Yonsei Med J* 2012; 53 (4): 671-79.
 39. Kelly AS, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, Fox CK, Steinberger J. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10 (2): 123-27.
 40. Jéquier E. Leptin signalin, adiposity, and energy balance. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 379-88.
 41. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
 42. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López PA, Álvarez Ferre J, Padilla López CA. Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinol Nutr* 2010; 57 (7): 322-27.
 43. Floyd ZE, Stephens JM. Controlling a master switch of adipocyte development and insulin sensitivity: Covalent modifications of PPAR γ . *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822 (7): 1090-95.
 44. Diamant M. Brain insulin signalling in the regulation of energy balance and peripheral metabolism. *Ideggyogy Sz* 2007; 60 (3-4): 97-108.
 45. Begg DP, Woods SC. The central insulin system and energy balance. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 209: 111-29.
 46. Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides* 2011; 32 (11): 2248-55.
 47. Parker JA, Bloom SR. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012; 63 (1): 18-30.
 48. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsudo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
 49. Cabral A, Suescun O, Zigman JM, Perello M. Ghrelin indirectly activates hypophysiotropic CRF neurons in rodents. *PLoS One* 2012; 7 (2): e31462.
 50. Cuomo R, D'Alessandro A, Andreozzi P, Vozzella L, Sarnelli G. Gastrointestinal regulation of food intake: do gut motility, enteric nerves and entero-hormones play together? *Minerva Endocrinol* 2011; 36 (4): 281-93.
 51. Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. *Int J Mol Med* 2003; 12: 279-87.
 52. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004; 18: 439-56.
 53. Seoane LM, Tovar SA, Caminos JE, Nogueiras R, Diéguez C. Ghrelin: un péptido regulador de la ingesta. *Rev Esp Obes* 2004; 2: 31-42.
 54. Chen Z, Travers SP, Travers JB. Activation of NPY receptors suppresses excitatory synaptic transmission in a taste-feeding network in the lower brain stem. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302 (12): 1401-10.
 55. Zhaohui Z, Jingzhu Z, Guipeng D, Xuesong W, Yuanming Z, Yinping W, Yugui C. Role of neuropeptide Y in regulating hypothalamus-pituitary-gonad axis in the rats treated with electro-acupuncture. *Neuropeptides* 2012; 46 (3): 133-39.
 56. Estemberg D, Sikora-Szubert A, Kowalska-Koprek U, Berner-Trabska M, Brzozowska M, Pasi ski J, Swierczewski A, Karowicz-Bili ska A. Body mass changes during pregnancy and concentration of insulin and neuropeptide Y in women with regard to the BMI. *Ginekol Pol* 2011; 82 (12): 892-99.

57. Cone RD. The central melanocortin system and energy homeostasis. *Endocrinol Metab* 1999; 19: 211-16.
58. Pritchard LE, Armstrong D, Davies N, Oliver RL, Schmitz CA. Agouti-related protein (83-132) is a competitive antagonist at the human melanocortin-4 receptor: no evidence for differential interactions with pro-opiomelanocortin-derived ligands. *J Endocrinol* 2004; 180: 183-91.
59. Fekete C, Wittmann G, Liposits Z, Lechan RM. Origin of cocaine and amphetamine-regulated transcript (cart)-immunoreactive innervation of the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Comp Neurol* 2004; 469: 340-50.
60. Szekely M, Petervari E, Balasko M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 1009-46.
61. Nahon JL. The melanocortins and melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *CR Biol* 2006; 329 (8): 623-38.
62. Wang Y, Ziogas DC, Biddinger S, Kokkotou E. You deserve what you eat: lessons learned from the study of the melanin-concentrating hormone (MCH)-deficient mice. *Gut* 2010; 59 (12): 1625-34.
63. Reaux-Le Goazigo A, Bodineau L, De Mota N, Jeandel L, Chartrel N, Knauf C, Raad C, Valet P, Llorens-Cortes C. Apelin and the proopiomelanocortin system: a new regulatory pathway of hypothalamic α -MSH release. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (5): 955-66.
64. Peter JC, Zipfel G, Lecourt AC, Bekel A, Hofbauer KG. Antibodies raised against different extracellular loops of the melanocortin-3 receptor affect energy balance and autonomic function in rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2010; 30 (6): 444-53.
65. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercber S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253-62.
66. Shintani M, Ogawa Y, Nakao K. Obesity induced by abnormality in leptin receptor and melanocortin-4 receptor. *Nihon Rinsho* 2002; 60 (2): 404-9.
67. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18 (2): 158-68.
68. Yada T, Kohno D, Maejima Y, Sedbazar U, Arai T, Toriya M, Maekawa F, Kurita H, Nijjima A, Yakabi K. Neurohormones, rikkunshito and hypothalamic neurons interactively control appetite and anorexia. *Curr Pharm Des* 2012; 23 [Epub ahead of print].
69. Okada R, Kobayashi T, Yamamoto K, Nakakura T, Tanaka S, Vaudry H, Kikuyama S. Neuroendocrine regulation of thyroid-stimulating hormone secretion in amphibians. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1163: 262-70.
70. Solomon A, Martínez JA. Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50 (1): 27-37.