# CONTROL DEL APETITO

* *Diego Delcán Sánchez*
* *Elisabeth Mª Muñoz Caracuel*
* *César Vázquez García*

# CONTROL DE LA INGESTA

**HOMEOSTASIS ENERGÉTICA**

La homeostasis energética es un proceso clave para el funcionamiento celular, mantiene la estabilidad de la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal, este proceso implica una clara asociación entre el aporte de energía y el consumo de la misma y su regulación aun no es bien comprendida.

La relativa constancia del almacén de energía es el resultado de la actividad coordinada de sistemas que involucran desde altos centros corticales hasta al adipocito.

**IMPORTANCIA DEL HIPOTÁLAMO**

Una serie de estímulos en diferentes sistemas relacionados con el estado metabólico son recibidos en el hipotálamo, los cuales modulan la liberación de péptidos hipotalámicos que regulan la ingesta alimentaria y el eje hipotálamo hipofisiario.

Las principales áreas hipotalámicas que participan en la regulación de la conducta alimentaria son:

1) **El núcleo hipotalámico ventromedial (VMN)** -cuya lesión produce voracidad y obesidad-.

2) **El áreahipotalámica lateral (LHA)** –.cuya lesión produce disminución en la ingesta

y anorexia-.

3) **El núcleo paraventricular** –recibe información aferente de otros nucleos cerebrales relacionadas con la ingesta-.

4) **El núcleo arcuato** –cuyas neuronas producen péptidos que regulan la ingesta tales como el

neuropéptido Y/AGRP y POMC /CART.

Estos núcleos están interconectados y los circuitos originados en esta área cerebral tienen un

papel muy especializado en la homeostasis energética. El hipotálamo también recibe estímulos aferentes del sistema nervioso central (vágales y catecolaminérgicos), estímulos hormonales (insulina, leptina, colecistoquinina y glucocorticoides) estímulos hormonales gastrointestinales (grelina, péptido YY).

***Péptidos hipotalámicos que regulan la ingestade losalimentos***

***Péptidos orexigénicos***

***- Neuropeptido Y (NPY):*** es una molécula de señalización anabólica, con potente acción estimulante central del apetito, sintetizado por los cuerpos celulares del núcleo arcuato del

hipotálamo y transportado axonalmente al núcleo paraventricular donde se encuentra en altas concentraciones ( también se libera en la glándula suprarrenal y el sistema nervioso simpático pero no cruza la barrera hematoencefálica).



La inyección intraventricular o hipotalámica de NPY en ratas estimula la ingesta de alimentos y disminuye el gasto de energía y simultáneamente induce la síntesis de enzimas lipogénicas en hígado y en tejido adiposo blanco. La expresión genética y la secreción del NPY aumenta cuando el almacén de grasa en el cuerpo disminuye y la leptina y/o la insulina están reducidas, la liberación de NPY también puede ser estimulada por insulina y glucocorticoides e inhibida por leptina y estrógenos.

La acción del NPY produce cambios en el comportamiento alimentario y en la función endocrina y autonómica, los cuales regulan los niveles periféricos de insulina, glucocorticoides, norepinefrina y de diversos nutrientes.

 En condiciones relacionadas con la pérdida de peso o con un balance negativo, como el ejercicio intenso, la restricción calórica y la lactación, la vía del NPY se desactiva provocando un incremento del apetito, respuesta mediada por la reducción de la retroinhibición negativa de la leptina y de la insulina.Con el aumento de peso o con la ingestión de comida, el aumento de los niveles de leptina suprime la actividad de la vía del NPY.

***AGRP, hipocretina o MCH***: AGRP es el péptido identificado en el *gen Agrp o el péptido relacionado agouti*, el cual tiene efectos orexinérgicos, al igual que la hipocretina y la hormona concentradora de los melanocitos (MCH), AGRP es un antagonista de los receptores de melanocortina tipo 3 (MC3). El AGPR estimula el apetito al bloquear el receptor de melanocortina del tipo 3 (MC3) en el PVN.



El AGRP hipotalámico al igual que el NPY y la POMC esta localizado en el núcleo arcuato y su expresión es regulada positivamente por el ayuno y la deficiencia de leptina. Esto indica que antagonistas de receptores a melanocortina en el SNC son importantes en la regulación del peso corporal. Una serie de estudios experimentales demuestran que el AGPR debe ser considerado una de las principales moléculas estimuladoras del apetito, ya que su administración produce en el organismo un incremento acumulativo en la obtención de energía y su efecto es duradero, puede dar lugar a obesidad.

***Péptidos anorexigénicos***

***Proopiomelanocortina (POMC):*** es una molécula efectora de señales catabólicas que suprime la ingesta alimentaria. Es un precursor molecular que al ser cortado da origen a péptidos mas pequeños como la hormona estimulante de los melanocitos –alfa (α-MSH) y que ejercen sus efectos por unirse a miembros de una familia de receptores a melanocortinas MC-3 y MC-4 los cuales son expresados primariamente en cerebro. Los agonistas de receptores MC suprimen la ingesta de alimentaria mientras los antagonistas sintéticos causan el efecto opuesto. 

Las melanocortinas, -hormona estimulate de los melanocitos alfa (α-MSH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH)-, la hormona liberadora del tiroides (TRH), el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) y la interleucina-1β son péptidos que promueven negativamente el balance de energía. La síntesis neuronal de estos péptidos aumenta en respuesta a las señales del aumento del tejido adiposo que llegan a cerebro

***El transcrito regulado por cocaína y anfetamina*** (CART): promueve un balance negativo de energía. Se ha observado un incremento de su síntesis neuronal en respuesta a un aumento de señales del adipocito en el cerebro principalmente en núcleo arcuato. Las neuronas de este núcleo que producen CART proyectan a otros núcleos hipotalámicos como: PVN LHA y área perifornical

**OREXINA (A&B)**

Las orexinas, también llamadas hipocreatinas, son los nombres comunes puestos a un par de [hormonas](http://es.wikipedia.org/wiki/Hormona) [neuropéptidas](http://es.wikipedia.org/wiki/Neurop%C3%A9ptido) excitantes que fueron simultáneamente descubiertas por dos investigadores en cerebros de rata. Los dos [péptidos](http://es.wikipedia.org/wiki/P%C3%A9ptido) en cuestión (Orexina-A y -B, o Hipocreatina-1 y-2), son producidos por una hendidura en una única proteína precursora (pre-pro-orexina) aproximadamente en un 50% de la secuencia de identidad. Aunque estos péptidos son producidos por una muy pequeña cantidad de células en el [hipotálamo](http://es.wikipedia.org/wiki/Hipot%C3%A1lamo) lateral y posterior, envían proyecciones a todas partes del cerebro. Los péptidos de orexina se ligan a las dos proteínas [receptoras](http://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_acoplado_a_prote%C3%ADnas_G) de orexinas acopladas a proteínas G, OX1 y OX2. La orexina-A se liga en ambos receptores OX1 y OX2 con aproximadamente la misma afinidad, mientras que la orexina-B se liga principalmente con la OX2, siendo 5 veces menos potente el enlace con OX1.

Las neuronas de orexina ejercen sus efectos a través de proyecciones por todo el cerebro, para PVN, ARC, NTS y el núcleo motor dorsal del vago. El receptor de la orexina1 está altamente expresado en el VMH, mientras que el de orexina2 está más expresado en el PVN.

El nivel de RNAm de preproorexina aumenta en estado de ayuno y su administración central tiene como consecuencia la excitación generalizada.

La administración de orexinaA tiene un efecto potente sobre la alimentación mediante la secreción de ácido mientras que la B no lo hace. Sin embargo en general en 24 horas no hay cambios y su uso crónico no aumenta el peso corporal.

Las neuronas de orexina proyectan hacia áreas asociadas con la excitación y atención, así como en la alimentación.

En ratones knockout, estos neuropéptidos parecen estar implicados en iniciar la búsqueda de alimento (e incluso con la narcolepsia). Además también tiene efectos en la homeostasis energética (a nivel periférico).

Las neuronas de orexina, también identificadas en el tracto gastrointestinal, parece ser que actúa junto con la leptina en estados de hambruna. También la encontramos en células endocrinas de la mucosa gástrica, intestino y páncreas.

En el LHA, encontramos además sensores de glucosa, lo cual indica que se detectan estos niveles, y en caso de hipoglucemia se induce la expresión de c-Fos, que a su vez aumenta los niveles de orexina (ARNm). (también señalizamos la glucosa en otros puntos como VMH y ARC).

No se sabe muy bien la relación entre la homeostasis energética y la función más conocida de la orexina pero es evidente que los objetivos principales son el endocrino y el SN Autónomo.

A grosso modo, sus funciones son:

-La orexina parece promover el estado de vigilia. Recientes estudios indican que un papel importante del sistema orexina/hipocreatina es de integrar las influencias metabólicas, del ritmo circadiano y de la deuda de sueño para determinar si un animal debe estar dormido o despierto y activo.

Las neuronas orexina/hipocreatinas excitan fuertemente varios núcleos del cerebro que tienen roles importantes en el insomnio, cómo son los sistemas de [dopamina](http://es.wikipedia.org/wiki/Dopamina), [norepinefrina](http://es.wikipedia.org/wiki/Norepinefrina), [histamina](http://es.wikipedia.org/wiki/Histamina) y [acetilcolina](http://es.wikipedia.org/wiki/Acetilcolina), y parecen jugar un papel importante en la estabilización del insomnio y del sueño.

- Una relación entre la orexina y la [enfermedad de Alzheimer](http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Alzheimer) ha sido sugerida recientemente.[12](http://es.wikipedia.org/wiki/Orexina#cite_note-kang-11) La enigmática proteína [Beta-amiloide](http://es.wikipedia.org/wiki/Beta-amiloide) se propaga con el tiempo en el cerebro y está correlacionada con la enfermedad de Alzheimer. El reciente estudio muestra que la expresión de la Beta-amiloide aumenta durante el día y decae por la noche, siendo estos hechos controlados por la orexina.[12](http://es.wikipedia.org/wiki/Orexina#cite_note-kang-11) La privación de sueño es posiblemente una causa del desarrollo de placas de Beta-amiloide.[12](http://es.wikipedia.org/wiki/Orexina#cite_note-kang-11) Se sugiere que algunas drogas que bloquean los receptores de orexina podrían ser usados para modular el aumento de Beta-amiloide.

- La orexina incrementa el ansia por la comida, e interactúa con sustancias que promueven su producción.

La [leptina](http://es.wikipedia.org/wiki/Leptina) es una hormona producida por las células adiposas y actúa cómo una regulación interna a largo plazo del estado de energía. La [ghrelina](http://es.wikipedia.org/wiki/Ghrelina) es un factor a corto plazo secretado por el estómago justo antes de una comida esperada, y promueve fuertemente la toma de alimentos.

Recientemente se ha demostrado que las células que producen hipocreatina están inhibidas por la leptina( mediante el receptor de leptina), pero son activadas por la grelina y la [hipoglucemia](http://es.wikipedia.org/wiki/Hipoglucemia)( la [glucosa](http://es.wikipedia.org/wiki/Glucosa) inhibe la producción de orexina).

 LEPTINA

La leptina (del griego leptos delgado), también conocida como proteína OB, es una [hormona](http://es.wikipedia.org/wiki/Hormona) producida en su mayoría por los [adipocitos](http://es.wikipedia.org/wiki/Adipocitos) (células grasas) aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta.

Se cree que la leptina actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una señal ([retroalimentación](http://es.wikipedia.org/wiki/Retroalimentaci%C3%B3n) negativa) que informa al [hipotálamo](http://es.wikipedia.org/wiki/Hipot%C3%A1lamo) que el cuerpo tiene bastantes reservas y que debe inhibir el apetito. Cuando aumenta la masa de tejido adiposo más allá del punto de equilibrio, aumenta la síntesis y secreción de leptina por lo que se estimulan varios efectos compensadores en el hipotálamo: la disminución del apetito por estimulación de péptidos anorexigénicos (que producen perdida de apetito) y supresión de la producción de los péptidos orexigénicos (del griego orexis que significa apetito); aumento el gasto energético aumentando la tasa de metabolismo basal y la temperatura corporal además de la modificación del punto de equilibrio hormonal para reducir la [lipogénesis](http://es.wikipedia.org/wiki/Lipog%C3%A9nesis) (producción de grasas) y aumentar la lipólisis (uso de grasa acumulada para producir energía) en el tejido adiposo. La regulación de la secreción de leptina es a largo plazo, principalmente por variación del nivel de masa corporal y efectos estimulantes de la [insulina](http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina).

La secreción de leptina varía de acuerdo al [ritmo circadiano](http://es.wikipedia.org/wiki/Ritmo_circadiano), siendo secretada en forma pulsátil, y modulada por la [insulina](http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina) y otras hormonas. Su frecuencia es de aproximadamente un pulso cada 45 minutos. Su concentración aumenta paulatinamente durante el día y alcanza un pico durante la medianoche, para decrecer hasta el inicio de un nuevo ciclo. Este patrón depende también de la alimentación. De esta forma, las concentraciones circulantes de leptina aumentan en las primeras horas después de la ingesta y continúan su ascenso en caso de sobrealimentación.

Influye en la energía, homeostasis, función inmune y neuroendocrina. La restricción de la ingesta de alimentos durante días da como resultado la supresión de los niveles de leptina que puede ser invertida por realimentación o por insulina, por lo que los niveles circulantes de leptina se correlacionan con las reservas de energía y la ingesta de alimentos.

Su administración crónica en roedores supone una reducción en la ingesta, pérdida de peso corporal y masa magra. Además de sobre el apetito, en roedores también influye en los niveles de gasto de energía, el control hipotalámico de las gónadas y ejes gonadales, suprarrenales, tiroides y respuesta inmunológica.

Una mutación del gen ob (ausencia de leptina circulante) conduce a hiperfágicos que puede ser normalizado por la administración de leptina. Estas mutaciones en humanos causan además de obesidad severa, hipogonadismo, mejorable con terapia recombinante en adultos y niños.

El receptor, que un dominio transmembrana, miembro de la familia de las citoquinas, tiene múltiples formas resultantes del empalme alternativo de rnam y mecanismos posttraduccionales.

Mutaciones en el receptor de leptina dan como resultado obesidad mórbida, aunque menos severa que la observada con la ausencia de leptina.

La leptina circulante es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un proceso saturable. El hambre reduce este transporte mientras que la realimentación lo incrementa.

El área PVN, LHA y VMH preóptica medial pueden ser blancos directos de la señalización de la leptina así como los receptores de leptina se encuentra en estos núcleos. La sobrexpresión de leptina (utilizando un vector recombinante) da como resultado una reducción de la ingesta de los alimentos y energía de gastos.

En NTS y ARC, así como la administración de leptina en el cuarto ventrículo, produce una reducción en la ingesta de alimentos y en la ganancia de peso corporal. Así la leptina ejerce su efecto sobre el apetito en el hipotálamo y en el tronco cerebral.

A pesar de que un pequeño grupo de humanos obesos tienen disminuidas las cantidades de leptina, lo normal es que sea alta la proporción de leptina circulante, lo que sugiere resistencia a la leptina.

Estudios en roedores muestran que la leptina de los obesos tarda más en cruzar la barrera hematoencefálica que en los normales. Y además, la resistencia a la leptina puede deberse a defectos en la señalización o en el transporte. La resistencia a la leptina parece ocurrir como resultado de la obesidad, pero la falta de sensibilidad parece inducirla. Y puede que la dieta alta en grasas induzca a la resistencia de la leptina.

La leptina puede ser también importante en periodos de inanición.

La función fundamental de la leptina parece ser la regulación del apetito, para lo cual actúan sobre núcleos hipotalámicos. La leptina es secretada por los adipocitos de tal forma que la leptinemia es reflejo de las reservas grasas del cuerpo estableciendo entonces un circuito de retroalimentación negativa donde la leptina circulante inhibe en el núcleo arcuato del hipotálamo la producción de NPY. Las moléculas de leptina atraviesan la membrana hematoencefálica mediante transcitosis. También puede ser captada desde el líquido cefalorraquídeo.

En el núcleo arcuato hipotalámico se produce [NPY](http://es.wikipedia.org/wiki/NPY). NPY aumenta la ingesta y disminuye la termogénesis. El principal mecanismo por el que la leptina regula el apetito es, por lo tanto, inhibiendo la síntesis y secreción de NPY.

Existe una relación lógica entre leptina y hormonas tiroideas: la leptina aumenta la actividad simpática sistémica y en el tejido adiposo y el músculo produciendo un aumento de la termogénesis. Las hormonas tiroideas constituyen un factor principal en la regulación del metabolismo basal, de la termogénesis y de la actividad simpática.

**INSULINA.**

La insulina (del [latín](http://es.wikipedia.org/wiki/Lat%C3%ADn) insula, "isla") es una [hormona](http://es.wikipedia.org/wiki/Hormona) [polipeptídica](http://es.wikipedia.org/wiki/Polip%C3%A9ptido) formada por 51 [aminoácidos](http://es.wikipedia.org/wiki/Amino%C3%A1cido), producida y secretada por las [células beta](http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_beta) de los [islotes de Langerhans](http://es.wikipedia.org/wiki/Islotes_de_Langerhans) del [páncreas](http://es.wikipedia.org/wiki/P%C3%A1ncreas).

La insulina interviene en el aprovechamiento [metabólico](http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolismo) de los nutrientes, sobre todo con el [anabolismo](http://es.wikipedia.org/wiki/Anabolismo) de los [carbohidratos](http://es.wikipedia.org/wiki/Hidrato_de_carbono). Su déficit provoca la [diabetes mellitus](http://es.wikipedia.org/wiki/Diabetes_mellitus) y su exceso provoca hiperinsulinismo con [hipoglucemia](http://es.wikipedia.org/wiki/Hipoglucemia).

La insulina es una hormona "anabólica" por excelencia: permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía. De esta glucosa, mediante glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de [ATP](http://es.wikipedia.org/wiki/Adenos%C3%ADn_trifosfato). Su función es la de favorecer la incorporación de glucosa de la sangre hacia las células: actúa siendo la insulina liberada por las células beta del páncreas cuando el nivel de glucosa en sangre es alto. El [glucagón](http://es.wikipedia.org/wiki/Glucag%C3%B3n), al contrario, actúa cuando el nivel de glucosa disminuye y es entonces liberado a la sangre. Por su parte, la [Somatostatina](http://es.wikipedia.org/wiki/Somatostatina), es la hormona encargada de regular la producción y liberación tanto de glucagón como de insulina.

Al igual que la leptina los niveles de insulina variarán en plasma directamente con los cambios de adiposidad, de modo que aumenta en momentos de balance energético positivo y disminuye en negativo. Sin embargo, a diferencia de la leptina, los niveles de insulina aumentan drásticamente tras una comida.

La insulina penetra en la barrera hematoencefálica de forma saturable, a niveles proporcionales a la insulina circulante. Recientes hallazgos sugieren que apenas se produce insulina en el cerebro, pero actúa ahí como señal, produciendo una disminución de la ingesta y del peso corporal.

Una administración en el cuarto ventrículo de primates o tercero de roedores supone una disminución de la dependencia a la comida, y a la larga disminución del peso corporal. También provoca estos efectos inyecciones de insulina sobre el PVN hipotalámico, y consecuentemente la administración de anticuerpos a la insulina en el VMH aumenta la ingesta de alimentos y peso, por lo que PVN y VMH parecer estar involucrados en estos puntos.

Los ratones con deleciones en los receptores de insulina son obesos, con aumentos de niveles periféricos de insulina. La administración de insulina i.c.v. o vía oral (métodos miméticos) disminuyen estos efectos frente a una dieta rica en grasas.

La insulina provoca por tanto cambios en la conducta alimentaria a nivel del hipotálamo, aunque los estudios se han complicado ya que la administración de insulina sistémica produce aumento de insulina circulante e hipoglucemia que es un potente estimulador de ingesta alimenticia (estudios en roedores y babuinos); por lo que la insulina actúa como un potente controlador endógeno del apetito.

El receptor, con actividad tirosín quinasa, existe como dos variedades. El subtipo A, que tiene mayor afinidad para la insulina y cuya expresión es más generalizada. Y el subtipo B, con menor afinidad y presente en grasa, músculo o hígado.

Hay varios sustratos del receptor de insulina (irs1 e irs2) ambos en neuronas. En ratones modificados genéticamente, irs1 no afecta a la ingesta pero irs2 se asocia a un aumento de ingesta de alimentos, de reserva de grasas, e infertilidad. Irs2 es altamente expresado en ARC.

Los receptores de insulina se encuentran ampliamente distribuidos en hipotálamo, (en ARC como hemos comentado) y también en DMH y PVN así como núcleo supraquiasmático; lo que supone que los actos periféricos de la insulina controlan a partir del hipotálamo y demás regiones la homeostasis energética.

**ADIPONECTINA.**

Es una hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la [glucosa](http://es.wikipedia.org/wiki/Glucosa) y los [ácidos grasos](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cidos_grasos). Diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la [insulina](http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina) en diversos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al [índice de masa corporal](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%8Dndice_de_masa_corporal) (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad arterial coronaria.

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina rondan los 5-10 μg/mL y presentan [dimorfismo sexual](http://es.wikipedia.org/wiki/Dimorfismo_sexual), ya que las mujeres presentan niveles de esta hormona superiores a los hombres.

Existen 2 receptores conocidos de la adiponectina, llamados AdipoR1 y AdipoR2, que se expresan en tejidos sensibles a la insulina, como el músculo esquelético, hígado, páncreas o tejido adiposo.

La unión de la adiponectina a sus receptores aumenta la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMP (AMPK) y el receptor alpha activado por proliferador de peroxisoma (PPAR-alpha), favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y la entrada de glucosa en los tejidos.

Su papel es elemental en la homeostasis de la energía. La concentración plasmática de adiponectina es inversamente proporcional a la adiposidad en roedores, primates y humanos. Aumentando enormemente tras la restricción de alimentos y después de la pérdida de peso tras una dieta hipocalórica en roedores así como la cirugía de partición gástrica en seres humanos.

La administración periférica en roedores de adiponectina atenua el aumento de peso corporal sin afectar a la ingesta de alimentos. El efecto sobre el gasto energético parece estar mediado por el hipotálamo. A pesar de ello parece que una concentración de adiponectina reducida podría contribuir tal vez a la patogénesis de la obesidad.

Los estudios muestran que los niveles plasmáticos se correlacionan negativamente con la resistencia a la insulina, y el tratamiento con adiponectina puede reducir el aumento de masa corporal, aumentar la sensibilidad a la insulina, y disminuir los niveles de lípidos en roedores.

🡪Además de estos factores (leptina y adiponectina) el tejido adiposo produce más factores que influyen en el tejido graso. Estos son la resistina (derivado de adipocitos influye sobre la resistencia a la insulina).

**GRELINA.** (volveremos a hablar de ella brevemente en señales del tracto grastrointestinal)

Hormona sintetizada fundamentalmente por el estómago que se definió como el ligando natural del receptor de secretagogos de la [hormona del crecimiento](http://es.wikipedia.org/wiki/Hormona_del_crecimiento) (GHS-R). Además de estimular la secreción de [hormona del crecimiento](http://es.wikipedia.org/wiki/Hormona_del_crecimiento) (GH) en la [hipófisis](http://es.wikipedia.org/wiki/Hip%C3%B3fisis), la ghrelina favorece la regulación del metabolismo energético. La administración de ghrelina en roedores da lugar a un aumento del peso corporal y la adiposidad, ya que esta hormona estimula ciertas neuronas hipotalámicas provocando un aumento del apetito. También ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio y antifibrótico en modelos murinos con fibrosis pulmonar inducida.

GHS-R es el receptor de la ghrelina y los secretagogos de la hormona GH (ej. hexarelina). Existen dos isoformas de este receptor: GHS-R 1a, que consta de 366 aminoácidos y siete dominios transmembrana, y GHS-R 1b, que consta de 289 aminoácidos y 5 dominios transmembrana. GHS-R pertenece a la familia de receptores acoplados a [proteínas G](http://es.wikipedia.org/wiki/Prote%C3%ADnas_G).

Sintetizada por las células orexigénicas del estómago, también es producida en duodeno, yeyuno, ciego, colon,…

Marca las pautas normales de alimentación siendo por tanto sus niveles son elevados en ayuno, caen después de comer. Está regulada por la ingesta calórica ya que tras la ingestión de agua no aumentan sus valores, lo que sugiere que la distensión gástrica no supone un estímulo.

Un incremento de grelina puede producirse como consecuencia a la anticipación de la ingesta de alimento (papel fisiológico en la ingesta de alimento). Su administración, central o periférica, incrementa la ingesta de comida y peso corporal y disminuye la utilización de grasas en roedores.

Además, el empleo de anticuerpos antigrelina en roedores inhibe la respuesta de una alimentación normal después de un periodo de ayuno, lo que supone que la grelina es un regulador endógeno de estos alimentos.

En humanos, los que la toman por vía intravenosa sufren un incremento del 28% en la ingesta de alimentos, relacionándose a demás con las comidas que inician espontáneamente (no las normales diarias).

La hiperfagia severa en el síndrome de Prader-Willi está asociada con niveles altos de grelina, y la caída en la concentración plasmática tras una cirugía bariátrica se piensa que está relacionada con la pérdida de apetito y peso observadas tras este tipo de operaciones.

Como hemos apuntado, un estudio ha relacionado los altos niveles de grelina con las comidas espontáneas (fenómeno estudiado en experimentos realizados con la alimentación de las ovejas).

Por lo tanto su secreción podría ser una respuesta para preparar el metabolismo ante una ingesta de calorías; pero no regulando la ingesta ya que en animales sin grelina no se han observado notables diferencias en la talla o la ingesta respecto a animales con valores de grelina normales.

Las personas anoréxicas tienen elevados niveles plasmáticos de grelina que caen a normales al recuperar el peso. Mientras que los obesos tienen suprimida la grelina en el plasma que se normaliza tras seguir una dieta de pérdida de peso. A diferencia de individuos delgados, los obesos no muestran la misma velocidad en el descenso de grelina postprandial, siendo más lento este descenso.

Además de todo ello, variaciones en el gen de la grelina pueden contribuir a la obesidad o por el contrario tener un efecto protector contra la acumulación de grasas.

Como ya hemos apuntado, es el agonista de la GH a través de sus acciones sobre el recepto 1A. Estudios al respecto demuestran que esta relación no es tan lineal por lo que antagonista de la grelina no podría usarse como tratamiento efectivo en la obesidad.

**Vías importantes en la ingesta y la regulación del apetito.**

VMH (hipotálamo ventromedial).

El VMH ha sido durante mucho tiempo conocido por jugar un papel esencial en la homeostasis. Lesiones bilaterales producen hiperfagia y la obesidad. El VMH recibe proyecciones del núcleo arqueado, entre otros, y, a su vez proyecta neuronas a otros núcleos hipotalámicos (por ejemplo DMH) y en las regiones del tronco cerebral tales como el NTS. La expresión de NPY (neuropéptido Y) se altera en el VMH de los ratones obesos y la expresión MC4R es incrementada. (Un aumento en el número de receptores en la superficie de las células diana, haciendo que las células más sensibles a una hormona u otro agente.)

En el VMH de ratas con dietas que las inducen a la obesidad, trabajos recientes han demostrado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es altamente expresado en el VMH, donde su expresión supone una marcada reducción de la privación de alimentos. Los ratones con reducida expresión del receptor de BDNF o reducida la señalización de BDNF han incrementado significativamente la ingesta de alimentos y peso corporal. Por lo tanto, las neuronas del VMH que producen BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) pueden formar vías a través de las cuales regular el apetito y el peso corporal.

Las vías del tronco cerebral

Hay extensas conexiones recíprocas entre el hipotálamo y el tronco cerebral, en particular el NTS. Además de la interacción con el hipotálamo, el tronco del encéfalo también juega un papel principal en la regulación de la homeostasis energética. Al igual que el ARC, el NTS está en estrecha proximidad anatómica con la barrera hematoencefálica y por lo tanto en una posición ideal para responder a las señales de la circulación periférica, además de recibir aferentes vagales del tracto gastrointestinal.

También existe evidencia de un sistema de melanocortina en el NTS, separadas de la de la ARC. Los péptidos derivados de POMC sintetizan en el NTS de la rata, y en el bulbo raquídeo caudal de los seres humanos, y estas neuronas POMC se activan por la alimentación y por la administración periférica CCK. El MC4R está presente en el NTS. La ingesta de alimentos se reduce por la administración de un agonista MC3R/MC4R al cuarto ventrículo o al núcleo dorsal motor del nervio vago, mientras que antagonistas de MC3R/MC4R aumentan la ingesta.

Las vías de recompensa

La recompensa hacia los alimentos puede actuar como un estímulo a la alimentación, incluso en ausencia de un déficit de energía. La sensación de recompensa es, sin embargo, influenciado por la energía del mismo así como por la palatabilidad subjetiva de los alimentos.

El circuito de recompensa es complejo e involucra interacciones entre varios sistemas de señalización. Los opioides desempeñan un papel importante, como la falta de cualquiera de las encefalinas o beta-endorfinas en ratones suprime la propiedad de refuerzo de los alimentos, independientemente de la palatabilidad de los alimentos probados.

Este efecto de refuerzo se pierde en el estado de ayuno, lo que indica que los mecanismos homeostáticos pueden anular estos mecanismos fisiológicos. Los antagonistas de los opiáceos en el hombre se encuentran para reducir la palatabilidad de alimentos sin reducir el hambre subjetiva.

El sistema dopaminérgico es parte integral para inducir el comportamiento de recompensa hacia los alimentos. Ratones a los que la dopamina les falta, debido a la ausencia de la tirosina gen hidroxilasa, tienen una hipofagia fatal. La sustitución de dopamina, por la terapia génica, en el putamen caudado, restablece la alimentación, mientras que el reemplazo en el núcleo caudado putamen y núcleo accumbens restaura su preferencia por un sabrosa dieta.

El núcleo accumbens es un componente importante de los circuitos de recompensa. Las inyecciones de agonistas opiáceos y agonistas de la dopamina en esta región preferentemente estimulan la ingestión de alimentos muy palatales tales como sacarosa y grasa. A la inversa, los antagonistas de los receptores opioides inyectados en el núcleo accumbens reducen la ingestión de sacarosa en lugar de menos sustancias palatales. Las conexiones gabaérgicas recíprocas entre el núcleo accumbens y LHA puede mediar en la alimentación hedonista (búsqueda de placer) por la desinhibición de las neuronas LHA. Las neuronas del LHA recíprocamente pueden influir en todos estos circuitos de recompensa así como en el núcleo accumbens en un sitio que expresa receptores MCH.

Otros sistemas, incluidos los que están mediados por endocannabioides y la serotonina, también puede ser capaces de modular tanto los circuitos de recompensa como los mecanismos homeostáticos que controlan la alimentación. Los endocannabioides en el hipotálamo podrán mantener la ingesta de alimentos a través de los receptores CB1. La señalización defectuosa de la leptina se asocia con altos niveles de endocannabioides hipotalámicos en modelos animales. Los receptores CB1 también están presentes en adipocitos, donde parecen actuar directamente con el fin de aumentar la lipogénesis. Los antagonistas de los receptores CB1 se encuentran actualmente en ensayos clínicos fase III, y se ha encontrado que reducen el apetito y el peso corporal en los seres humanos. La serotonina puede influyen directamente en la vía de la melanocortina en el ARC a través de los receptores 5-hidroxitriptamina.

**Señales periféricas del tracto gastrointestinal**

Estas señales actúan como hormonas y son secretadas por diferentes tejidos. Circulan por el torrente sanguíneo hasta llegar a su receptor donde realizan su función.

Podemos dividir las señales en estimulantes del apetito **(orexígenas)** y inhibidores del apetito **(anorexígenas).**

Hablaremos de la Grelina, el PYY, Productos Proglucagón y la CCK (colecistoquinina).

1. La **grelina** es un **factor orexígeno** (estimulante del apetito) liberado principalmente a partir de las **células oxínticas** del estómago, pero también desde duodeno, íleon, ciego y el colon. El aumento de los niveles de grelina pre prandiales se correlacionan con las puntuaciones de hambre. Posee un patrón de picos de grelina en sangre. **Son elevados en las horas de ayuno y antes de comer y caen cuando uno se alimenta**. Se cree que están **regulados por la ingesta de calorías**. Los niveles de grelina **caen en respuesta a la ingestión de alimentos o glucosa, pero no de agua**.

Los sujetos humanos que reciben la grelina por vía intravenosa demuestran un aumento **potente en la ingesta de alimentos de 28%**.

El **síndrome de Prader-Willi** (alteración genética que cursa con un cuadro clínico de [obesidad](http://es.wikipedia.org/wiki/Obesidad), talla baja, hipogonadismo, [criptorquidia](http://es.wikipedia.org/wiki/Criptorquidia) y alteraciones en el aprendizaje tras una etapa de [hipotonía](http://es.wikipedia.org/wiki/Hipoton%C3%ADa) muscular pre- y posnatal, además de una discapacidad intelectual de leve a moderada) se asocia con niveles elevados de grelina.

**Los niveles plasmáticos de grelina están inversamente correlacionados con el índice de masa corporal**. Las personas anoréxicas tienen altos niveles de grelina, que cae a niveles normales después de la ganancia de peso. Los sujetos obesos tienen una supresión de grelina plasmática que se normaliza inducida por la pérdida de peso.

**La grelina es el agonista endógeno del receptor de la hormona del crecimiento (GHS-R), y estimula la hormona del crecimiento (GH) a través de sus acciones sobre el receptor tipo 1a en el hipotálamo.**

**2. PYY** (péptido YY o péptido tirosina tirosina) es secretado principalmente en la parte distal del tracto gastrointestinal, particularmente el colon íleon, y el recto **en proporción a la cantidad
de las calorías ingeridas en una comida**.

Los niveles de PYY suben rápidamente a una meseta después de 1-2 horas y permanecen en niveles elevados durante un máximo de 6 horas. Los niveles más altos se ven después de la ingesta de grasa en lugar de carbohidratos o las proteínas.

La liberación de PYY se produce antes de llegar los nutrientes
a las células del tracto distal, con lo que la liberación puede ser mediada a través de un reflejo neural, así como el contacto directo con los nutrientes.

La administración de PYY provoca un retraso en el vaciado gástrico, un retraso en las secreciones del páncreas y el estómago, y aumenta la absorción de líquidos y electrolitos del el íleon después de una comida.

La administración periférica del PYY3-36 a los roedores se ha demostrado que inhibe la ingesta de alimentos, reduce la ganancia de peso y mejora el control glucémico en modelos de roedores de la diabetes. La administración periférica del PYY reduce la ingesta de alimentos, de peso corporal y el gasto de energía, y mejora la resistencia a la insulina y la dislipidemia en modelos de roedores de la obesidad. La administración intravenosa de PYY3-36 de peso normal a seres humanos también tiene potentes efectos sobre el apetito, resultando en una **reducción** **del 30% en la ingesta de alimentos**. La reducción de calorías se acompaña por una reducción en el hambre subjetiva sin una alteración en el vaciamiento gástrico. Este efecto persiste hasta 12 horas después de que la infusión se termine, a pesar de que PYY3-36 vuelva a los niveles basales.

Los seres humanos obesos tienen una circulación relativamente baja de PYY. Los pacientes obesos tratados por la cirugía de bypass yeyuno-ileal tienen niveles elevados de PYY, que pueden contribuir a su pérdida del apetito.

Hay un ritmo circadiano, el PYY baja en las primeras horas de la mañana y alta en la noche.

**Una infusión de PP en humanos de peso normal demuestran la disminución del apetito y una reducción del 25% en la ingesta de alimentos durante las 24 h siguientes**.

PYY parece ser un tratamiento eficaz para la hiperfagia secundaria a síndrome de Prader- Willi.

 El PYY envía señales anoréxicas a través de las vías del tronco cerebral, neuropéptidos hipotalámicos y por la modulación de la expresión de otras hormonas intestinales tales como la grelina.

**3. Productos proglucagón** El producto del gen proglucagón se expresa en las células L del intestino delgado, páncreas, y el sistema nervioso central.

En el páncreas, el glucagón es el producto principal, mientras que en el cerebro y el intestino la oxintomodulina (OXM) y GLP-1 y GLP-2 son los productos principales. Todos r**educen la ingesta calórica aguda**.

**3A**.Los sujetos obesos, dado por vía subcutánea GLP-1 antes de cada comida, **reduce su ingesta de calorías un 15%** y **pierde 0.5 kg de** peso durante 5 días.

**Si disminuye la secreción de GLP-1 por lo tanto, podría contribuir a la patogénesis de la obesidad y la sustitución puede restaurar saciedad.**

La GLP-1 es una incretina hormonal, y potencia todas las medidas de la biosíntesis de la insulina. **Normaliza los niveles de glucosa en la sangre**. Aunque el GLP-1 puede ser útil en pacientes diabéticos tipo 2, se sabe que causa hipoglucemia en sujetos no diabéticos, lo que podría limitar su utilidad en la terapia de la obesidad.

**3B**. **OXM** **se libera de las células L del intestino delgado en proporción a la ingestión de nutrientes, y muestra una variación diurna, con valores más bajos por la mañana temprano, llegando a un pico en el por la noche**. Inhibe la ingesta de alimentos. También aumenta el gasto energético.

**4. CCK.** Se encuentra predominantemente en el duodeno y el yeyuno. CCK se libera rápidamente a nivel local y en la circulación en respuesta a los nutrientes, y se mantiene elevada durante más de 5 horas.

**CCK coordina la digestión, al estimular la liberación de enzimas de la vesícula biliar y páncreas, aumentando la motilidad intestinal y el vaciado gástrico**.

**Orientación futura**

**El cerebro integra las señales periféricas de la nutrición con el fin de mantener un peso corporal estable**. **Sin embargo, en algunos individuos, los factores genéticos y ambientales interactúan para regular la obesidad**.

Hay disponible agentes **farmacológicos**, como la **sibutramina (anorexígeno) y el orlistat (evita la absorción de grasas)**, tienen una eficacia limitada y se limitan a 1 o 2 años de tratamiento.

Actualmente, el tratamiento de la obesidad cirugía de bypass. Sin embargo, debido a sus complicaciones, este procedimiento se
restringe a pacientes con obesidad mórbida. La pérdida de peso post-quirúrgica no es causada por malabsorción, pero se debe a una pérdida de apetito, que puede ser secundaria a la elevación de PYY y OXM y / o los niveles de grelina suprimidos.

Esto sugiere que las terapias basadas en estas hormonas pueden ser eficaces a largo plazo, sin la necesidad de una intervención quirúrgica. Incluso puede reducir el riesgo de la diabetes, el cáncer y enfermedades cardiovasculares.