

Artículo de
revisión

Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético

MERCEDES ELVIRA GONZÁLEZ HITA, KAREN GABRIELA AMBROSIO MACIAS
Y SERGIO SÁNCHEZ ENRÍQUEZ

INTRODUCCIÓN

El hambre es la motivación que nos induce a ingerir alimentos, los cuales aportan los nutrimentos que requiere el organismo.

El proceso de la ingestión de alimento o alimentación, se puede dividir en las siguientes fases:

1. Fase de inicio. Se basa tanto en el estado interno del organismo, como en el valor incentivo de la meta alimenticia por alcanzar (alimento por consumir), lo cual origina cambios en la corteza cerebral que permiten la selección de

un programa motor óptimo para la fase de procuración de nutrimentos.

2. Fase de consumo. Se caracteriza por una acción estereotipada con movimientos rítmicos y ajustes autonómicos que incluyen la secreción de saliva, ácido clorhídrico, insulina y otras respuestas reguladoras.

3. Fase de término. Se explica principalmente por la acción de las diversas señales de llenado gástrico y de saciedad (1).

RESUMEN

El hambre, la saciedad y el balance energético, se regulan por un sistema neuroendocrino redundante, integrado a nivel del hipotálamo. El sistema consiste de una compleja red de circuitos neurohormonales, que incluyen señales moleculares de origen periférico y central, de corta y de larga duración; así como, otros factores de tipo sensorial, mecánico y cognoscitivo. El sistema minimiza el impacto de fluctuaciones de la ingesta y el gasto energético sobre la masa grasa y el peso corporal. Las señales de corta duración, en su mayoría hormonas del tracto gastrointestinal, regulan la cantidad de alimento consumida en cada tiempo de comida. Las señales de larga duración reflejan el tamaño de la reserva grasa. Los conocimientos de nuevas señales moleculares con efectos orexígenos o anorexígenos y de sus funciones en el mantenimiento de la homeostasis energética, serán de utilidad para diseñar mejores estrategias farmacológicas en el tratamiento de los trastornos de la alimentación.

Palabras clave: hambre, saciedad, regulación de la alimentación

ABSTRACT

Hunger, satiety and energy balance are regulated by a redundant neuroendocrine system located in the hypothalamus. The system includes central and peripheral signals and several messenger molecules with orexigenic and anorexigenic effects as well as sensory afferent inputs, behavioral and mechanical stimuli.

Coordinated function of all components of this appetite-regulatory system maintains the daily pattern of food intake and minimizes changes in fat mass and body weight.

Gastrointestinal hormones acting as short time signals regulate the size of food intake at each meal. Long time signals, reflecting body fat content, provide a feedback signal to the central nervous system.

Knowledge of the site and mode of action of signal-producing networks, hypothalamic pathways involved and the mechanisms participating in the control of energy homeostasis and eating behavior will provide new insights for designing better therapeutic strategies to treat appetite disturbances related to anorexia or obesity.

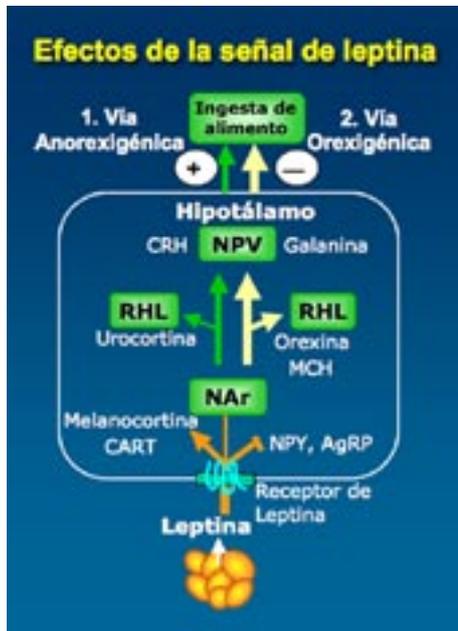
Key words: Hunger, satiety, control of food intake.



TABLA 1

MECANISMOS DEL SISTEMA DE REGULACIÓN NEUROENDÓCRINA DE LA ALIMENTACIÓN

Regulación	Sistema anabólico	Sistema catabólico
Corto plazo		
Regulación del inicio y término de cada alimento	Hambre Apetito	Llenado Saciedad
Largo plazo		
Regulación del peso corporal y la reserva de grasa	Péptidos orexígenos ↓ Gasto energético	Señales de adiposidad ↑ Péptidos anorexígenos Gasto energético



Si nos planteamos la pregunta ¿para qué sentimos hambre?, las respuestas son: cubrir las necesidades de nutrientes para sobrevivir, mantener la estructura y funciones celulares y proveer energía para realizar trabajo útil (1). Los mecanismos fisiológicos y moleculares de la ingestión de

alimentos son muy complejos y aún no bien comprendidos (2). Ahora si nos preguntamos ¿cómo se genera la sensación de hambre?, la respuesta no es simple, y se puede analizar desde los siguientes puntos de vista:

a) Psico-social y cultural. Los humanos a diferencia de otros seres vivos utilizan un reloj externo en la rutina diaria, incluyendo horario para dormir y comer, este tiempo externo dispara la sensación de hambre. Otros factores que influyen en la alimentación son la disponibilidad de alimentos, la oportunidad para ingerirlos y sus propiedades organolépticas como olor, sabor y textura. Las personas seleccionan sus alimentos con base a lo que han aprendido de las características de alimentos saludables o dañinos (1-4).

b) Biológico. Se han postulado diversas teorías basadas en aspectos biológicos, encaminadas a explicar cómo es que se origina la sensación de hambre.

Cannon y Washburn propusieron la “teoría de la contracción del estómago”, la cual postula que sentimos hambre cuando se contrae el estómago. La teoría se desechó debido

TABLA 2

SEÑALES MOLECULARES PERIFÉRICAS QUE MODIFICAN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

Efectos en la ingestión de alimentos	
Incrementa la ingesta	Disminuye la ingesta
Péptidos	
Hambre	<ul style="list-style-type: none"> • Ghrelina • Colecistocinina (CCK) • Enterostatina • Péptido similar a glucagón (GLP 1) • Somatostatina • Amilina • Péptido liberador de gastrina (GRP) • Péptido PYY₃₋₃₆ (Péptido YY)
Saciudad	
Hormonas	
<ul style="list-style-type: none"> • Hormona tiroidea • Glucocorticoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Leptina • Insulina
Citocinas	
	<ul style="list-style-type: none"> • interleucina 6 (IL6) • Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)
Metabolitos	
	<ul style="list-style-type: none"> • Cuerpos cetónicos: aceto-acetato y 3-hidroxi butirato • Oleiletanolamida

a que personas sin estómago manifestaban la sensación de hambre. La teoría glucostática de Mayer postuló que la sensación de hambre inicia cuando el nivel sanguíneo de glucosa desciende ligeramente (5). La teoría de la insulina. Afirma que sentimos hambre cuando los niveles circulantes de insulina sufren un incremento súbito. La teoría lipostática de Kennedy postuló la existencia de receptores hipotalámicos que detectan elevación del nivel plasmático de ácidos grasos y en respuesta se desencadena la señal de hambre. El hipotálamo detecta la cantidad de grasa corporal, que de ser abundante genera señales de inhibición del hambre (6). La teoría de producción de calor propone que sentimos hambre cuando baja la temperatura corporal (5). En la última década se ha generado abundante información acerca de los mecanismos involucrados en la regulación de la ingestión de alimentos, se ha postulado la existencia de un sistema neuroendocrino regulador del hambre y la saciedad. Los mecanismos que regulan la homeostasis y el balance energético en los organismos superiores incluyen señales moleculares centrales y periféricas, tales como hormonas gastrointestinales, citocinas, intermediarios metabólicos y nutrimentos (2, 7).

En el presente artículo se presenta una revisión de los diversos factores que participan en la regulación de la ingesta de alimentos desde un enfoque biológico. Con fines didácticos la regulación de la alimentación se dividirá en corto y largo plazo y en sistemas anabólico y catabólico, sin embargo cabe aclarar que existe una estrecha interrelación de todos los mecanismos que integran el sistema de regulación de la alimentación.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA DE REGULACIÓN DE HAMBRE Y SACIEDAD

El humano es un organismo heterótrofo, que obtiene sus alimentos del medio ambiente, por lo que requiere de un sistema muy bien organizado que regule la ingestión de alimentos, el mantenimiento del balance energético y la conservación del peso corporal (Figura 1). Cuando este sistema falla, se presentan patologías como son la desnutrición y la obesidad.

El hipotálamo es la región donde se integra una compleja red de vías neuronales que regulan el hambre y la saciedad. Cuando se dañan experimentalmente los núcleos hipotalámicos ventromedial y paraventricular se originan hiperfagia y obesidad, en tanto que el daño del hipotálamo lateral produce anorexia severa y pérdida de peso corporal. El núcleo hipotalámico ventromedial es el centro de la saciedad, en tanto que el hipotálamo lateral es considerado el centro del hambre (2).

El sistema nervioso central (SNC) recibe información del estado energético en que se encuentra el organismo y en consecuencia envía señales hacia los diversos órganos y sistemas periféricos para lograr un balance energético óptimo a corto y a largo plazo.

Las múltiples señales que integran el sistema de regulación neuroendocrina de la alimentación se han agrupado con base a criterios tales como el sitio donde se originan, ya sea en el SNC o en órganos y tejidos periféricos, dividiéndolas en dos grandes grupos: señales centrales y señales periféricas. Con base a la duración de su acción se clasifican en señales de corto plazo y de largo plazo. Así mismo, las señales molecu-

TABLA 3
SEÑALES MOLECULARES CENTRALES QUE MODIFICAN LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS

Efectos en la ingestión de alimentos	
Incrementa la ingesta	Disminuye la ingesta
Monoaminas	
<ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalina (receptores de alfa 2) • Ácido gama amino butírico (GABA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serotonina (5-hidroxitriptamina) • Noradrenalina (receptores de alfa 1 y beta 2) • Dopamina • Histamina
Péptidos	
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropeptido Y • Proteína relacionada a agouti (AgRP) • Galanina • Orexinas A y B (hipocretinas 1 y 2) • Ghrelina • Beta endorfinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema de melanocortinas (POMC) • Transcrito regulado por cocaína y anfetamina (péptido CART) • Péptido liberador de prolactina (PrRP) • Neurotensina
Homonas	
<ul style="list-style-type: none"> • Hormona concentradora de melanina (MCH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormona liberadora de corticotropina (CRH) • Proteína estimuladora del α melanocito (α MSH)
Otros compuestos	
<ul style="list-style-type: none"> • Endocannabinoides 	

lares pueden tener efectos orexígenos (hambre) que activan vías anabólicas, o bien efectos anorexígenos (saciedad) que activan vías catabólicas (tabla 1).

El sistema anabólico se encarga del mantenimiento o la ganancia de peso corporal a través de la estimulación de la ingestión de alimentos poniendo en marcha por un lado, los mecanismos que inducen el hambre (el deseo intrínseco de la ingestión de alimentos ó la necesidad de cualquier tipo de alimento) y el apetito (preferencia específica por algún alimento) y por otro lado, se activan los mecanismos que inhiben el gasto energético.

El sistema catabólico es el encargado del mantenimiento o de la pérdida de peso, a través de mecanismos que aumentan el gasto energético y disminuyen la ingesta alimenticia activando señales de llenado gastrointestinal y de saciedad (tabla 1). Los sistemas anabólico y catabólico funcionan concertadamente mediante una compleja red de comunicación, ya sea nerviosa (sináptica) y/o química (endocrina, paracrina y autocrina) (1-4). A continuación se describen las principales características de los mecanismos de regulación del hambre y la saciedad, así como el origen y la función de los factores y las señales moleculares participantes (figura 2).

REGULACIÓN A CORTO PLAZO DE HAMBRE Y SACIEDAD Sistema anabólico

Aproximadamente 10 a 15 minutos previos al inicio de cada alimento, participan múltiples factores que inducen la ingesta alimenticia, como son:

a) Factores neurosensoriales

El inicio de la alimentación implica la existencia de circuitos de comunicación neuronal entre el hipotálamo,

el tálamo, la amígdala, el hipocampo y varias áreas de la corteza cerebral que proyectan aferencias sobre neuronas productoras de señales moleculares centrales que integran la conducta alimenticia (4,8).

Receptores externos. Son receptores sensitivos que permiten la comunicación con el medio ambiente externo, son determinantes en la elección y consumo de alimentos. Participan tanto para estimular como para inhibir la ingesta de alimentos (9).

Visión. El aspecto y color de los alimentos induce a un individuo a consumirlos o no. Con base a conductas aprendidas y experiencias previas se ingieren los alimentos con buena apariencia, que se sabe son comestibles y no tóxicos.

Olfato. Es esencial para la conducta alimenticia, sirve para localizar la comida, valorar la palatabilidad, el estado de conservación, la presencia de toxinas y elementos extraños (9).

Gusto. Es el factor de mayor influencia sobre la conducta alimenticia. En general se prefieren los alimentos dulces, salados y agrios sobre los amargos, porque lo amargo se asocia con sustancias tóxicas como los alcaloides.

Los reflejos de salivación, masticación y deglución se encargan de favorecer la ingesta de alimentos, mientras que los receptores de las papilas gustativas detectan el sabor y consistencia de los mismos (4,8). Los receptores orales detectan la cantidad de alimento consumida y envían señales de inhibición a los centros hipotalámicos para que cese la ingesta.

b) Factores gastrointestinales

El factor gastrointestinal más importante que genera la sensación de hambre es la contracción rítmica gástrica.

c) *Factores metabólicos*

Nivel de glucemia. Existe un descenso de la glucemia del 12%(10-15 mg/dL) momentos previos al inicio de la sensación de hambre, al parecer ocasionado por incremento de la insulina plasmática, mediada por el nervio vago y en respuesta a una señal central originada en las células glucosensibles del hipotálamo lateral y del núcleo ventromedial, que al detectar el descenso de la glucemia inician descargas con mayor frecuencia (9,10).

Índice metabólico. Previo al inicio de la alimentación espontánea existe una disminución en la oxidación de carbohidratos detectada por las células glucosensibles hipotalámicas, que inducen la ingesta alimenticia y aumentan la oxidación de los carbohidratos (9). La inhibición del metabolismo de glucosa o de los lípidos, incrementa la expresión de la hormona concentradora de la melanina (MCH), un péptido orexígeno que se produce en el hipotálamo lateral (10-12).

d) *Señales moleculares periféricas*

Ghrelina. Es un péptido producido predominantemente en el estómago que estimula el apetito a corto y largo plazo. Los efectos de ghrelina se presentan en la sección de regulación a largo plazo.

Hormonas tiroideas (HT). Estimulan el metabolismo basal originando un balance energético negativo, asociado a la pérdida de grasa corporal y a la reducción de los niveles circulantes de leptina e insulina. En pacientes con hipertiroidismo o cuando se administran HT se observa hiperfagia y adelgazamiento. Por el contrario, los pacientes con hipotiroidismo presentan hipofagia y ganancia de peso.

Glucocorticoides (GC). Son hormonas que incrementan la ingesta de alimentos. Tienen efecto antagónico a la insulina y leptina sobre los péptidos anorexígenos hipotalámicos (13). Los GC tienen acción anabólica en el SNC y catabólica en órganos y tejidos periféricos (14).

La Enfermedad de Addison, con deficiencia de GC, cursa con anorexia. Por el contrario, el Síndrome de Cushing con sobreproducción de GC, se caracteriza por hiperfagia (15).

e) *Señales moleculares centrales: Neurotransmisores*

Serotonina. También conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT). Se produce en los núcleos caudales del tallo cerebral y tiene efectos anorexígenos en especial para alimentos ricos en carbohidratos. La 5-HT participa en la fase de término de la alimentación actuando de manera sinérgica con las señales periféricas postprandiales como es la elevación de colecistocinina en el hipotálamo (16).

Noradrenalina (NA). Se sintetiza en el tallo cerebral en las neuronas del complejo dorsal del vago (CDV) y del locus coeruleus (LC).

La NA tiene acciones anabólicas actuando sobre los receptores α_2 adrenérgicos contenidos en el NPV, que estimulan el apetito con preferencia hacia los carbohidratos. Por el contrario, la activación de los receptores α_1 y β suprimen el apetito y favorecen la actividad catabólica.

La leptina inhibe la liberación de NA en el NDV y el LC (17). El incremento de las señales noradrenérgicas en el NPV y otras áreas hipotalámicas contribuyen a la hiperfagia

que se observa en situaciones en las que existe deficiencia de leptina.

Endocannabinoides. El organismo humano produce los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonil glicerol, que son análogos del tetrahidrocannabinol presente en la marihuana. Los endocannabinoides se localizan en el hipotálamo e inducen el hambre actuando en su propio sistema de receptores (CB1) (18-20).

Sistema catabólico

El tamaño de la porción de alimento ingerida en cada tiempo de comida y la fase de término de la alimentación están controladas a corto plazo por las señales de llenado y saciedad y a largo plazo por la leptina que a su vez depende de los depósitos corporales de grasa. Cuando el SNC recibe señales de aumento en la reserva grasa (adiposidad), la señal de saciedad de colecistocinina se vuelve más efectiva para producir el término de la alimentación y disminuir la ingesta de alimentos, lo contrario sucede cuando el cerebro recibe señales de disminución de la adiposidad.

a) *Factores gastrointestinales postabsortivos*

En conjunto los receptores sensitivos localizados en las paredes del estómago y del intestino se encargan de limitar el tamaño de la porción durante cada tiempo de comida. La distensión de las paredes gastrointestinales es la señal intrínseca más importante para la terminación de la ingesta.

Receptores mecánicos. Cuando el bolo alimenticio ingresa al estómago y al intestino delgado, se activan los receptores de estiramiento o distensión lo cual genera un potencial de acción en el receptor que luego se transmite a través del nervio vago hacia el núcleo del tracto solitario (NTS), que a su vez hace relevos hacia el núcleo ventromedial (NVM) para generar la respuesta de saciedad.

Receptores químicos. Están presentes en el tracto gastrointestinal (TGI), responden a sustancias químicas que contactan la mucosa, por ejemplo, los productos de la digestión de los alimentos como: monosacáridos, ácidos grasos, aminoácidos y péptidos. Esto genera un potencial de acción en el receptor que se conduce a través de las aferencias del nervio vago para integrarse en el NTS y sus relevos hipotalámicos para producir el efecto de saciedad (10).

Concentración de nutrimentos. Las proteínas son los nutrimentos con mayor efecto de saciedad. El mecanismo inductor de la saciedad se asocia con los niveles de 5-HT, ya que en humanos cuando se infunde triptófano (precursor de 5-HT) se suprime la ingesta alimenticia. Además, los aminoácidos regulan la ingesta alimenticia mediante una acción directa en el SNC o a través de receptores localizados en el hígado y en la vena porta (10).

La regulación de la saciedad por los carbohidratos está relacionada con el aumento de la glucemia que inhibe el hambre a corto plazo. El mecanismo es mediado por la liberación de insulina dependiente de glucosa. La insulina a su vez inhibe a los péptidos orexígenos hipotalámicos (9). Finalmente, los lípidos tienen un efecto muy pobre sobre la saciedad (10).

b) Factores metabólicos

Índice metabólico. El incremento en la utilización de la glucosa es una señal de terminación de la alimentación (10).

Concentración de metabolitos. La oleiletanolamida (OEA), un análogo natural del endocanabinoide anandamida, produce una señal periférica potente y persistente para disminuir la ingesta de alimentos. La OEA suprime el apetito y reduce la actividad motora. La secreción de OEA se aumenta con la ingesta y se disminuye con el ayuno (18).

c) Señales moleculares periféricas

Al conjunto de moléculas señal que se producen en el TGI se les ha denominado colectivamente señales periféricas de saciedad (tabla 2). Muchas de estas moléculas y sus receptores también se secretan en las áreas hipotalámicas que regulan la conducta alimenticia.

Colecistocinina (CCK). Es el péptido inductor de saciedad mejor estudiado. Fue descubierta en 1936 por Ivy y Olberg, quienes acuñaron el término de colecistocinina debido a que estimulaba la contracción de la vesícula biliar. En 1963 Jorpes y Mutt descubrieron que la pancreozimina (PZ) estimulaba la secreción de enzimas pancreáticas y era idéntica a la CCK, por este motivo se le dio el nombre de CCK/PZ. En la actualidad el nombre oficial es CCK (21-23).

La CCK se secreta por las células "I" de la mucosa del duodeno y del yeyuno en respuesta a la presencia de grasas y carbohidratos parcialmente digeridos provenientes del estómago. Se produce como un péptido precursor de 33 aminoácidos, que se modifica postraduccionalmente para dar lugar a un péptido de tan solo 8 aminoácidos, actúa en sus receptores CCK-A localizados en las terminales nerviosas vagales y en el SNC.

La CCK produce contracción de la vesícula biliar, liberación de enzimas pancreáticas, inhibición moderada de la motilidad y vaciamiento gástrico, disminuyendo el tamaño de la porción alimenticia e induciendo la saciedad. La CCK disminuye el tamaño de la ingesta alimenticia en ratas, primates y seres humanos (24-26). Su efecto sobre la saciedad dura aproximadamente 90 minutos (22).

La secreción de CCK se activa por la presencia de productos de la degradación de grasas, péptidos, aminoácidos y en menor proporción por los carbohidratos de la dieta y se inhibe por la concentración intestinal de proteasas pancreáticas (tripsina y quimotripsina) y bilis después de un alimento.

La CCK produce contracción del píloro, ocasionando distensión gástrica que activa las aferencias vagales que hacen relevo en el NTS para finalmente estimular al centro de la saciedad (NVM). Además, la CCK se une directamente a las aferencias gástricas del nervio vago y a receptores localizados en el área postrema adyacente al NTS en la base del cuarto ventrículo, que producen un efecto similar (24,26).

Enterostatina. Es un pentapéptido producido en la luz intestinal que deriva de la escisión de la procolipasa mediante la tripsina. Sus efectos más conocidos son: inhibición selectiva de la ingesta de grasas y disminución del peso corporal cuando se administra crónicamente en animales.

Los alimentos ricos en grasa estimulan la secreción de enterostatina (10, 27, 28).

Péptidos similares al glucagón (GLP). Se sintetizan por las células "L" del íleon, tanto el GLP-1 y el GLP-2 son liberados mediante la actividad de la enzima proconvertasa 1 (PC1). El ARNm del receptor de GLP-1 se localiza en páncreas, pulmón, riñón, estómago, corazón y SNC (29,30).

Los principales efectos del GLP-1 son los siguientes: inhibir el vaciamiento gástrico en seres humanos y estimular la saciedad (31-33); inhibir la ingesta alimenticia actuando a través de sus receptores localizados en los nervios aferentes del hígado y del TGI y centralmente en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo de manera independiente a la leptina (34,35); estimula la secreción de la insulina e inhibe la secreción de glucagón pancreático, reduciendo la gluconeogénesis hepática.

Los factores que estimulan la secreción de GLP-1 son: presencia de nutrimentos en el intestino (en especial glucosa), el péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP), el péptido liberador de gastrina (GRP) y los que la inhiben son la somatostatina y la galanina.

Amilina. Es una hormona peptídica cosecretada con insulina en las células β pancreáticas, ejerce una acción complementaria a los efectos de la insulina sobre el nivel de glucosa. La amilina administrada periféricamente en ratas, suprime la ingesta alimenticia y tiene un efecto sinérgico con la CCK para inducir la saciedad. El mecanismo de regulación de la saciedad mediado por amilina parece ser central, ya que la vagotomía hepática y subdiafragmática no modifican el efecto anoréxico de la amilina. Por otro lado, la inyección intrahipotalámica de amilina ocasiona elevación de dopamina y 5-HT en el cuerpo estriado, núcleo acumbens y NTS, sugiriendo un papel importante de estos neurotransmisores en el efecto de saciedad de amilina (36).

Péptido liberador de gastrina (GRP). Es un péptido producido por células endocrinas en la mucosa gástrica. Es un péptido homólogo de la bombesina producida por glándulas localizadas en la piel de los anfibios (10,37). El GRP en humanos aumenta la liberación de gastrina y disminuye el vaciamiento gástrico. A nivel central disminuye el apetito y la ingesta (10,36).

REGULACIÓN A LARGO PLAZO DEL BALANCE ENERGÉTICO

El balance energético se mantiene por mecanismos que controlan tanto el consumo como el gasto energético. Gracias a esto el peso corporal se mantiene constante por periodos largos (meses o años). Esto ocurre a pesar de la existencia de situaciones fisiológicas o patológicas que favorezcan la ganancia o pérdida transitoria de peso.

Las señales moleculares participantes en los mecanismos de control de la homeostasis energética se han clasificado en orexígenas y anorexígenas.

Sistema anabólico

Neuropéptidos orexígenos (tabla 3)

Neuropéptido Y (NPY). Es un péptido de 36 aa que se sintetiza en el núcleo arqueado del hipotálamo (NAr). Los cuerpos neuronales que lo producen presentan proyecciones a diversas estructuras como el NPV, sitio principal de integración de vías neuronales que regulan la homeostasis energética (2).

La función biológica del NPY en la regulación del peso corporal requiere de la unión a sus receptores Y1 y Y5. Sus efectos consisten en incrementar la ingesta de alimentos (especialmente de carbohidratos), disminuir la termogénesis y estimular la síntesis de enzimas lipogénicas en el hígado y el tejido adiposo. Cuando se administra NPY en el SNC se observa un estado de balance energético positivo (38).

La pérdida de peso, la restricción alimenticia, la lactación, el ejercicio excesivo, la inanición, la diabetes descompensada, la insulina y los GC aumentan la tasa de transcripción y la síntesis de NPY en el NAr, NPV y núcleo dorsomedial (NDM) del hipotálamo, mientras que la leptina y los estrógenos tienen el efecto opuesto. La leptina inhibe la transmisión sináptica en las neuronas que contienen NPY y disminuye la respuesta de neuronas glucosensibles del NAr y del NVM (figura 3). Durante la inanición, cuando los niveles de leptina son muy bajos se estimula la secreción de NPY con la finalidad de favorecer la ingesta alimenticia y disminuir el gasto energético al inhibir al sistema nervioso simpático (39).

Proteína Agouti (AgRP). Es la molécula señal de mayor potencia orexigénica (2,9), constituida por 132 aa, se sintetiza principalmente en el NAr. Las neuronas que producen NPY también coexpresan AgRP, la cual tiene efectos orexígenos en especial para dietas ricas en grasa y sacarosa, compite con la α -MSH (hormona concentradora de melanina) por sus receptores MCR4 y MCR3 a los cuales antagoniza. Además, disminuye la termogénesis en el tejido graso pardo y condiciona una ganancia de peso.

La secreción de AgRP se eleva durante el ayuno y cuando las concentraciones de leptina son bajas. La AgRP inhibe la acción supresora del apetito de la leptina, lo cual aumenta la ingesta alimenticia por periodos de hasta una semana.

Galanina. Es un neuropéptido de 29 aa, con potente efecto orexígeno que aumenta la ingesta de lípidos preferencialmente. El consumo de una dieta rica en grasas incrementa la producción de galanina en la región parvocelular anterior del NPV. La expresión del gen de galanina se relaciona positivamente con los niveles séricos de glucosa y con el grado de adiposidad. La elevación de leptina disminuye su expresión (40).

Adicionalmente la galanina estimula la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), anorexígena, y de NPY (potente orexígeno) en células del NPV. Aunque estos efectos parecen contradictorios, la galanina actúa como un integrador de la conducta alimenticia ya que equilibra las acciones de dos sistemas opuestos.

Orexinas A y B (hipocretinas 1 y 2). Las orexina A (OXA) y B (OXB) son péptidos 33 y 28 aa, respectivamente. Se producen a partir de un precursor común denominado preproorexina en el hipotálamo lateral, el intestino y el páncreas (células alfa y beta). Las orexinas ejercen sus acciones en receptores localizados en el nervio vago, neuronas aferentes espinales primarias, neuronas entéricas y células endocrinas de intestino y páncreas. Por lo tanto, las orexinas se pueden comportar como hormonas endocrinas, paracrinas o incluso autocrinas (41-44). Las orexinas estimulan el hambre y la secreción de glucagón pancreático y disminuyen la secreción de insulina dependiente de glucosa. La secreción de orexinas se aumenta tanto con el ayuno como en presencia

de hipoglucemia (2.8 mmol/l ó 50.4 mg/dL), lo cual hace suponer que las neuronas que las producen pertenecen a una población de células glucosensibles.

Ghrelina. Antes de conocer la estructura química de la ghrelina, ya se conocían sus efectos y sus receptores, por lo que se incluyó en el grupo de los secretagogos de hormona del crecimiento (GHS). La ghrelina se produce principalmente en el estómago, aunque también se produce en el NAr del hipotálamo, en el pulmón y en el riñón. Se sintetiza como una preprohormona de 117 aa, tiene un péptido señal de 23 aa en la región N-terminal, el péptido activo solo contiene 28 aa. Es la única hormona que tiene un residuo de serina asilado, característica fundamental para su actividad biológica.

La ghrelina es un péptido altamente conservado, con una homología del 83% entre la ghrelina humana y la de rata. El receptor de la ghrelina (GHS-R) pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, localizado en el hipotálamo (NPV y NAr) y en la hipófisis, aunque también se encuentra en corazón, pulmón, páncreas, intestino y tejido adiposo, lo cual sugiere que la ghrelina puede tener efectos cardiovasculares y endocrinos (45-48). La secreción de ghrelina se activa por ayuno, la realimentación, la ingesta de carbohidratos y en personas delgadas. Por el contrario se inhibe por la presencia de nutrimentos en el estómago y en personas obesas.

Efectos de la ghrelina: estimula la ingesta alimenticia, eleva el peso corporal, disminuye la utilización de grasa; incrementa la expresión de NPY y AgRP en el NAr; aumenta el cociente respiratorio; disminuye la actividad del sistema nervioso simpático; bloquea la disminución de la ingesta alimenticia mediada por leptina y estimula la secreción de hormona del crecimiento (GH) en la hipófisis.

Hormona concentradora de melanina (MCH). Es un péptido de 19 aa con efecto orexígeno, se sintetiza en la zona incerta y lateral del hipotálamo, es un antagonista funcional de la melanocortina. Durante el ayuno se incrementa la expresión del ARNm de MCH (2).

Sistema catabólico

a) Hormonas

Leptina. Es una proteína de 16 kDa que se sintetiza principalmente en los adipocitos, además se ha identificado en la placenta, el epitelio gástrico, el cerebro, etc. La secreción de la leptina tiene un ritmo biológico circadiano alcanzando su secreción máxima durante la noche y la mínima durante la mañana (contrario al ritmo biológico de los GC). La secreción de leptina se estimula por GC y estrógenos, la infección aguda y las citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 6 (IL-6). Por el contrario, la secreción de leptina disminuye con el frío, la estimulación adrenérgica, los andrógenos y la melatonina. Las concentraciones de leptina son mayores en mujeres que en hombres, probablemente debido al tipo de hormonas y a la distribución de grasa característica de cada género (49,50).

La leptina se considera el principal regulador a largo plazo de la conducta alimenticia y del peso corporal. Los niveles circulantes de leptina tienen relación directa con los depósitos de grasa corporal y son reflejo del balance energé-

tico. Hay más leptina circulante conforme exista más grasa almacenada y viceversa (51).

La leptina penetra en el SNC atravesando la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo de transporte saturable. Se une a sus receptores presentes en las células endoteliales de los capilares cerebrales, llegando a alcanzar concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) similares a sus valores plasmáticos. Los efectos principales de la leptina son inhibición de la ingesta alimenticia e incremento del gasto energético, estos efectos están mediados por la reducción en la expresión de neuropéptidos orexigénicos como el NPY y el incremento de la expresión de los péptidos anorexigénicos, tales como la α MSH, la CRH y el transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART) (figura 3).

Se considera que la leptina tiene un papel más importante que la insulina en la regulación de la homeostasis energética, puesto que la deficiencia de leptina (mutación ob/ob en ratones) y mutaciones en sus receptores (mutación fa/fa y db/db en ratas) causan obesidad severa con hiperfagia que persiste aún con elevados niveles de insulina. Por el contrario, la deficiencia de insulina no induce obesidad. Se ha descrito un estado de resistencia a la leptina en pacientes obesos, quienes presentan hiperleptinemia, probablemente originada por deficiencia de la proteína transportadora en la barrera hematoencefálica o por defecto en la señalización intracelular de la leptina (49,50,52,53).

Insulina. Es una hormona peptídica de 51 aa secretada por las células beta del páncreas, tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo. Al igual que leptina, los niveles circulantes de insulina están en relación directa con la cantidad de tejido adiposo, por esta razón, leptina e insulina se consideran señales de adiposidad (49). La insulina penetra en el SNC atravesando la barrera hematoencefálica por medio de un mecanismo de transporte saturable, alcanzando concentraciones en LCR proporcionales a sus valores plasmáticos.

La insulina ayuda a la formación de tejido graso y aumenta la producción de leptina, tiene efecto anorexígeno al disminuir la expresión de NPY en el NAr; efecto similar al de leptina. La insulina activa la termogénesis al estimular la actividad del SNS. Así mismo, estimula la actividad de señales de saciedad con efectos catabólicos, como son la CCK y la CRH, por lo que constituye una conexión entre la regulación del apetito y del metabolismo energético a largo plazo (54).

Péptido PYY₃₋₃₆. Es el péptido de la saciedad que se libera en el tracto gastrointestinal en cantidad proporcional al contenido calórico de los alimentos, actúa como señal periférica de la vía de señalización intestino-hipotálamo, sus efectos fisiológicos en el humano son suprimir el apetito, inhibir la ingesta alimenticia y reducir la ganancia de peso (55,56). El mecanismo por el cual PYY₃₋₃₆ produce su efecto anorexígeno implica varios componentes: es agonista del receptor 2 del NPY (Y2R), el cual es un receptor presináptico inhibitorio sobre neuronas secretoras de NPY; inhibe la actividad eléctrica de las terminales sinápticas de neuronas productoras de NPY y finalmente activa las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC), las cuales son anorexigénicas (55).

b) Neuropéptidos anorexígenos (tabla 3)

Sistema de melanocortinas. La POMC se expresa en la

hipófisis, piel, sistema inmune y cerebro. En el cerebro se localiza principalmente en el NAr hipotálamico y en el NTS. La POMC se modifica postraduccionalmente dando origen a otros péptidos biológicamente activos que incluyen: ACTH, β -endorfinas y MSH α , β y γ . Estos péptidos ejercen sus efectos a través de los receptores para melanocortina (MCR), de los cuales se han descrito cinco.

Los receptores MC3R y MC4R son los que participan en la regulación del hambre y la saciedad, su estimulación produce efecto anorexígeno central. Además, son mediadores de la termogénesis en el SNS, por lo cual inducen la pérdida de peso. MC4R se expresa exclusivamente en el sistema neuroendocrino y es activo en las regiones que regulan la ingesta alimenticia como el NPV, hipotálamo dorsomedial y el área hipotalámica lateral (57).

La α -MSH es agonista del MC3R y MC4R, por lo tanto es una señal anorexigénica muy importante. La expresión de α -MSH se incrementa por la presencia de leptina en las neuronas de POMC del NAr, al mismo tiempo que inhibe a las neuronas de AgRP (58).

Transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART). El CART fue descrito originalmente como un factor que aumentaba hasta siete veces su concentración con la administración de cocaína y anfetaminas. El ARNm para CART se encuentra en neuronas del NAr, NPV y del núcleo dorsomedial, la traducción del CART da origen a un péptido de 129 aa con una secuencia señal de 27 aa. El péptido sufre modificaciones postraduccionales antes de su secreción celular, lo cual da origen a dos variantes del CART el 1-52 y el 55-102, siendo fisiológicamente más potente el péptido 55-102 cuya conformación consiste en una estructura secundaria con 3 puentes disulfuro, fundamentales para sus efectos biológicos (59,60).

El péptido CART ejerce acciones catabólicas, la administración en los ventrículos cerebrales de las ratas, disminuye la ingesta alimenticia al inhibir la respuesta orexigénica inducida por el NPY (61,62).

Hormona estimuladora de la corticotropina (CRH) y Urocortina. Ambas hormonas tienen efectos anorexígenos y termogénicos. Cuando se administra en los ventrículos cerebrales, la CRH reduce la expresión de NPY y la ingesta de alimentos ocasionada por éste. La leptina reduce la expresión de CRH en el NPV (63,64).

Péptido liberador de prolactina (PrRP). Fue identificado en 1999 y está constituido por 31 aa. El PrRP se localiza principalmente en el bulbo raquídeo y en el hipotálamo. Se observa una mayor expresión del ARNm de PrRP en los núcleos: dorsomedial del hipotálamo, el núcleo comisural del tracto solitario y el núcleo reticular ventrolateral del tallo cerebral. La expresión del receptor para PrRP (PrRP-R) es mayor en los núcleos hipotalámicos dorsomedial y paraventricular.

El PrRP tiene múltiples efectos entre los que destacan el aumento de la secreción de prolactina, gonadotropinas, ACTH y oxitocina. La inyección de PrRP en los ventrículos cerebrales disminuye la ingesta alimenticia al activar varios péptidos anorexígenos como α -MSH y neurotensina. Por otro lado, PrRP inhibe la liberación de CART (65).

Citocinas. La IL-6 y el TNF α inhiben el apetito y modifican la sensibilidad de los tejidos a la insulina y/o la

leptina. Estas dos citosinas se consideran señales de saciedad. Los efectos biológicos del TNF α incluyen anorexia y una severa acción catabólica en el tejido adiposo, lo que disminuye la adiposidad y conduce a la pérdida de peso corporal (66,67).

CONCLUSIONES

Desde hace muchos años ya se tenía conocimiento de que los organismos superiores regulan la ingestión de sus alimentos con la participación del hipotálamo. Las teorías propuestas para explicar la regulación de las sensaciones de hambre y saciedad, basaron sus postulados en los efectos de una sola molécula a la que consideraron con un papel central, como es el caso de la glucosa o de la insulina. Así mismo, cambios inducidos por un proceso metabólico crucial en la producción o utilización de energía en el organismo, como la liberación de calor, también se señalaron como factores importantes.

En la última década, los postulados teóricos sobre la regulación de hambre y saciedad se ampliaron y modificaron. Hallazgos tales como la identificación de la estructura del gen de la leptina y la función de la proteína como una señal de adiposidad, fueron relevantes, ya que atrajeron la atención de prestigiados grupos de investigadores a nivel mundial, quienes interesados en conocer las bases moleculares de la obesidad, generaron importantes conocimientos sobre la existencia de nuevas moléculas señal, mismas que han sido descritas en la presente revisión.

Aunque los resultados acerca de los mecanismos que regulan hambre y saciedad se han obtenido en gran medida con estudios en modelos animales, que no siempre pueden ser extrapolados a los seres humanos; la evidencia experimental generada soporta la existencia de un sistema neuroendocrino complejo, compuesto de múltiples factores y señales redundantes. Este sistema es capaz de mantener la homeostasis energética en los organismos superiores, mediante la regulación de las sensaciones de hambre y saciedad.

El conocimiento del sistema de regulación de la alimentación nos permite vislumbrar la complejidad de su naturaleza y a considerar que el origen de las patologías asociadas a las alteraciones de la alimentación, como obesidad y anorexia, sea más bien por desequilibrios neurológicos, que por desarreglos metabólicos.

Actualmente estas patologías son un problema de salud pública en muchos países. En México, la obesidad es una condición que afecta a un amplio sector de la población y es el factor de riesgo de otras patologías crónicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food Intake and the Regulation of Body Weight. *Annual Reviews of Psychology*, 2000; 51:255-277.
2. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. "Central nervous system control of food intake". *Nature*, 2000; 404(6778):661-671.
3. De Araujo IE, Gutierrez R, Oliveira-Maia AJ, Pereira AJr, Nicoletis MA, Simon SA. "Neural ensemble coding of satiety states". *Neuron* 2006; 51(4): 483-494.
4. Blundell JE, Stubbs RJ. *Diet composition and the control of food intake in humans*. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York: Marce Dekker, 1998.
5. Mayer J. "Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic and lipostatic hypothesis". *Ann NY Acad Sci*, 1955; 63: 14-42
6. Kennedy GC. "The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in rat". *Proc R Soc Lond Biol Sci*, 1953; 140:578-592.
7. Fisler JS, Egawa M, Bray GA. "Peripheral 3-hydroxybutyrate and food intake in a model of dietary fat-induced obesity: effect of vagotomy". *Physiol Behav*, 1995; **58**:1-7.
8. Rolls ET. "Brain mechanisms underlying flavour and appetite". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1471):1123-1136.
9. Lebowitz SE. "Neurochemical-neuroendocrine system in the brain controlling macronutrient intake and metabolism". *Trends Neurosci* 1992; 15:491-497.
10. Hill AJ, Blundell JE. "Macronutrients and satiety: the effects of a high-carbohydrate meal on subjective motivation to eat and food preference". *Nutr Behav*, 1986; 3:133-144.
11. Schwartz MW, Porte D. "Diabetes, obesity and the brain". *Science* 2005; 307:375-379.
12. Lam TKT, Schwartz GJ, Rossetti L. "Hypothalamic sensing of fatty acids". *Nat Neurosci* 2005; **8**:579-584.
13. Strack AM, Sebastian RJ, Schwartz MW, Dallman MF. "Glucocorticoids and insulin: reciprocal signals for energy balance". *Am J Physiol*, 1995; **268**:R142-R149.
14. Tempel DL, McEwen BS, Leibowitz SF. "Effects of adrenal steroid agonists on food intake and macronutrient selection". *Physiol Behav*, 1992; **52**:1161-1166.
15. Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. "Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans". *Am J Physiol*, 1996; **271**:E317-E325.
16. Smith GP, Gibbs J. "Satiating effect of cholecystokinin". *Ann NY Acad Sci*, 1994; 713: 236-241.
17. Brunetti L, Michelotto B, Orlando G, Vacca M. "Leptin inhibits norepinephrine and dopamine release from rat hypothalamic neuronal endings". *Eur J Pharmacol*, 1999; 372:237-240.
18. De Fonseca RF, Navarro M, Gomez R, Escudero L, Nava F, Fu J, et al. "An anorexic lipid mediator regulated by feeding". *Nature*, 2001; 414 (6860):209-212.
19. Cota D & Woods CS. "The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis". *Curr Opin Endocrinol Diabetes*, 2005; 12: 338-351.
20. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz D & Pasquali R. "The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance". *Endocrine Reviews* 2006; 27:73-100.
21. Gibbs J, Young RC, Smith GP. "Cholecystokinin decreases food intake in rats". *J Comp Physiol Psychol*, 1973; 84:488-495.
22. Liddle RA, Morita ET, Conrad CK, Williams JA. "Regulation of gastric emptying in humans by cholecystokinin". *J Clin Invest*, 1986; **77**:992-996.
23. Hayes MR, Chory FM, Gallagher CA, Covasa M. "Serotonin type-3 receptor mediate cholecystokinin-induced satiation through gastric distention". *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2006; 291(1):R115-123.
24. West DB, Fey D, Woods SC. "Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats". *Am J Physiol*, 1984; 246: R776-R787.
25. Murahain N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. "Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man". *Physiol Beba*, 1988; **44**:645-649.
26. Liu M, Shen L, Tso P. "The role of enterostatin and apolipoprotein AIV on the control of food intake". *Neuropeptides*, 1999; **33**:425-433.
27. Erlanson-Albertsson C, York D. "Enterostatin: a peptide regulating fat intake". *Obes Res*, 1997; **5**:360-372.
28. Drucker DJ. "Glucagon-like peptides". *Diabetes*, 1998; **47**:159-169.
29. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. "Glucagon-like peptide 1 pro-

- motes satiety and suppresses energy intake in humans". *J Clin Invest*, 1998; **101**:515-520.
30. Valverde I, Cancelas J, y Villanueva-Penacarrillo ML. "El GLP-1: Acción biológica y posibles efectos terapéuticos". *Endocrinol Nutr* 2006; 53(4):256-262
 31. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. "Prandial subcutaneous injection of glucagons-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects". *Br J Nutr* 2004; 91: 439-446.
 32. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. "A role for glucagon-like peptide 1 in central regulation of feeding". *Nature* 1996; 379:69-72.
 33. Kreyman B, Gbatei MA, Burnet P, Williams G, Kanse S, Diani AR y cols. "Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in the hypothalamus". *Brain Res*, 1989; 502:325-331.
 34. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP. "Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats". *Am J Physiol*, 1996;**271**: R848-R856.
 35. Egan JM, Meneilly GS, Habener JF, Elahi D. "Glucagon-like peptide-1 augments insulin-mediate glucose uptake in the obese state". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3768-3773.
 36. Gutzwiller JP, Drewe J, Hildebrand P, Rossi L, Lauper JZ, Beglinger C. "Effect of intravenous human gastrin-releasing peptide on food intake in humans". *Gastroenterology*, 1994; **106**:1168-1173.
 37. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, y Benani A. "Brain glucose sensing: a subtle mechanism". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:458-462.
 38. Bray GA & Greenway FL. "Current and potential drugs for treatment of obesity". *Endocrine Reviews*, 1999; 20(6):805-875.
 39. Van den Top M, Spanswick D. "Integration of metabolic stimuli in the hypothalamic arcuate nucleus". *Prog Brain Res* 2006; 153:141-154.
 40. Leibowitz SF, Hoebel BG. *Behavioral neuroscience of obesity*. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT eds. *Handbook of obesity neuroscience of obesity*. New York: Marce Dekker, 1998.
 41. Kirchgessner AL. "Orexins in the brain-gut axis". *Endocrine Rev*, 2002; 23:1-15.
 42. Malacara H. JM. "Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos al fin untratamiento a la vista?". *Rev.de Endocrinología y Nutrición*, 2004; 12(4):188-198.
 43. Gibson EL, Wainwright CJ, Booth DA. "Disguised protein in lunch after low-protein breakfast conditions food-flavor preferences dependent on recent lack of protein intake". *Physiol Behav*, 1995; **58**:363-371.
 44. Sergeev V, Broberger C, Gorbatyuk O, Hokfelt T. "Effect of 2-mercaptoacetate and 2-deoxy-D-glucose administration on the expression of NPY, AGRP, POMC, MCH and hypocretin/orexin in the rat hypothalamus". *Neuroreport*, 2000; **11**:117-121.
 45. Van Der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML & Ghigo E. "Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin". *Endocrine Reviews*, 2004; 25:426-457.
 46. Valera Mora ME Scarfone A, Valenza V, Calvini M, Greco AV, Gasbarini G, y Mingrone G. "Ghrelin does not influence gastric emptying in obese subjects". *Obes Res* 2005; 13(4):739-744.
 47. Milke Garcia MdLP. "Ghrelin: beyond hunger regulation". *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70(4):465-474.
 48. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. "Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity". *Diabetes* 2001;50:707-709.
 49. Kieffern TJ & Habener JF. "The adiposinular axis: effects of leptin on pancreatic α -cell". *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000; 278:E1-E14.
 50. Blundell JE, Goodson S & JCG Halford. "Regulation of appetite: Role of leptin in signaling system for drive and satiety". *Int J Ob* 2001; 25 Suppl 1:S29-S30.
 51. Sahu A. "Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin". *Endocrinology* 2004; 145:2613-2620.
 52. Moschos SJ, y Mantzoros CS. "The emerging clinical significance of leptin in humans with absolute or relative leptin deficiency". *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2005; 12:332-337.
 53. Akio I & Meguid MM. "Cachexia and obesity: two sides of one coin". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003; 6:395-399.
 54. Pliquett RU, Fuhrer D, Falks S, Zysset S, Von Cramon DY, Stumvoll M. "The effects of insulin on the central nervous system focus on appetite regulation". *Horm Metab Res* 2006; 38(7):442-446.
 55. Guo YMa I, Enriori PJ, Franks PW, Brookhire T, Cowley MA, Salbe AD, Delparigi A, Tataranni PA. "Physiological evidence for the involvement of peptide YY in the regulation of energy homeostasis in humans". *Obesity* 2006; 14(9):1562-1570.
 56. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Gbatei MA, Cone RD, Bloom SR. "Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake". *Nature*, 2002; 418(6898):650-654.
 57. Korner J & Aronne J L. "The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment". *J Clin Invest*, 2003; 111:565-570.
 58. Pritchard LE, Turnbull AV & White A. "Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signaling and obesity". *J Endocrinol*, 2002; 172:411-421.
 59. Kristensen P, Martin EJ, Thim L, Ribel U, et al. "Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin". *Nature*, 1998; 393:72-76.
 60. Thim L, Nielsen P, et al. "Purification and characterization of a new hypothalamic satiety peptide, cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), produced in yeast". *FEBS Letters*, 1998; 428:263-268.
 61. Challis BG, Yeo GSH, Farooqi S, et al. "The CART Gene and Human Obesity". *Diabetes*, 2000; 49(5):872-875.
 62. Okumura, Toshikatu; Yamada, Hiroto; Motomura, Wataru; Khogo, Yutaka. "Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript (CART) acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via brain corticotropin-releasing factor system". *Endocrinology*, 2000; 14(8):2854-2860.
 63. Uehara Y, Shimizu H, Ohtani K, Sato N, Mori M. "Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin". *Diabetes*, 1998; 47:890-893.
 64. Lawrence BC, Turnbull AV, Rothwell NJ. "Hypothalamic control of feeding". *Curr Opin in neurobiology*, 1999; 9:778-783.
 65. Seal LJ, Small CJ, Dhillo WS, Stanley SA, Abbot C, Gbatei MA, Bloom SR. "PRL-releasing peptide inhibits food intake in male rats via the dorsomedial hypothalamic nucleus and not the paraventricular hypothalamic nucleus". *Endocrinology*, 2001; 142:4236-4243.
 66. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ & Burell MA. "The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation". *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 280:E827-E847.
 67. Meguid MM, Pichard C. "Cytokines: the mother of catabolic mediators". *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6:383-386.

MERCEDES ELUIRA GONZÁLEZ HITA

Doctorado en Bioquímica Nutricional. Profesor Investigador Titular "B" Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
mhita@hotmail.com

KAREN GABRIELA AMBROSIO MACÍAS

Licenciado en Nutrición, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
karenga@hotmail.com

SERGIO SÁNCHEZ ENRÍQUEZ

Maestría en Farmacología. Profesor Docente Titular "B" Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Correspondencia a: Dr. Sergio Sánchez Enríquez
 Laboratorio de Bioquímica, Dpto. de Biología Molecular y Genómica CUCS, U de G. Sierra Mojada No. 950, col. Independencia
 Guadalajara, Jalisco, México 44340. Teléfono/Fax 10585287 y 10585200 ext. 3644
serlucis@hotmail.com
serlucis@yahoo.com