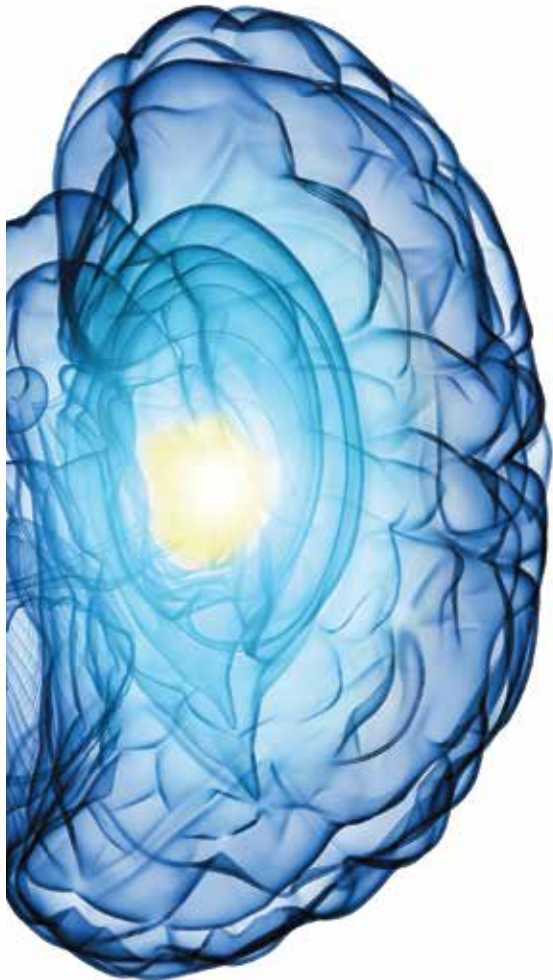


Programación del desarrollo del apetito, la adipogénesis y la **OBESIDAD**

Carlo Casco M., Ismael Campos N.



INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial que involucra factores genéticos, ambientales y conductuales que contribuyen a su aparición, desarrollo y progresión.

La alimentación generalmente ocurre posterior a que se presenta el apetito y durante este están asociados tres procesos:

- a) El hambre, que induce a la ingestión de alimentos,
- b) La satisfacción, que es un estado de plenitud que obliga a dejar de comer y
- c) La saciedad, que es la sensación de plenitud y se vuelve a presentar hasta el inicio de la siguiente señal de hambre.

La interacción de estos procesos con factores como las emociones, la cultura y el ambiente, pueden afectar tanto la calidad como la cantidad de alimentos ingeridos.

La ingestión de alimentos

Esta se produce por la presencia de péptidos y hormonas producidas por órganos como el cerebro, páncreas y estómago, así como por el intestino delgado y el tejido adiposo (**Tabla 1**). Las anomalías o un balance energético positivo/negativo puede modificar la homeostasis energética provocando enfermedades nutricionales como la obesidad y desnutrición.



Tabla 1. Hormonas y péptidos reguladoras de la ingesta, peso corporal y gasto energético.

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

El hipotálamo

Es un área especializada del cerebro conformada por núcleos que controlan la homeostasis energética y regulan la ingesta de alimentos.

La regulación neuroendócrina de la alimentación la constituyen múltiples señales que se han agrupado según el sitio donde se originan (señales centrales y periféricas) y según la duración de su acción (señales de corto y largo plazo). Las señales moleculares pueden tener efectos anabólicos o catabólicos. Igualmente, aquellos estímulos aferentes del sistema nervioso central de naturaleza vagal o catecolaminérgica, estímulos hormonales (como la insulina, leptina, colescistoquinina y los glucocorticoides)

u hormonas provenientes del tracto gastrointestinal (como la ghrelin y el péptido YY), que llegan hasta el hipotálamo y regulan la ingesta de alimentos.

Los núcleos hipotalámicos permanecen en constante comunicación, controlando múltiples funciones corporales mediante secreciones de diversas sustancias y la producción de hormonas. Los componentes hipotalámicos que intervienen en estas funciones son los núcleos arqueado, ventromedial (centro de saciedad), paraventricular, dorsomedial, supraóptico, supraquiásmico y el área hipotalámica lateral (centro del apetito) (**Figura 1**).

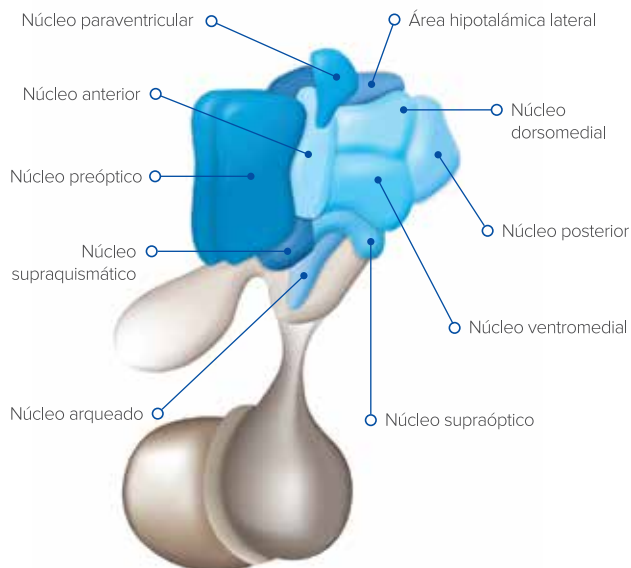


Figura 1. Ubicación de núcleos hipotalámicos.

El sistema anabólico

Cuando exponemos al organismo a una menor ingesta calórica, se producen cambios adaptativos.

Ante esta situación, el organismo pone en marcha la movilización de sustratos almacenados provocando pérdida de peso. Dichas adaptaciones producen un aumento de las señales orexígenas periféricas y centrales, que a menudo provocan un aumento regulatorio en el apetito y la ingesta de alimentos, teniendo como resultado una escasa pérdida de peso.

Señales orexígenas periféricas

Ghrelina

Esta hormona es un péptido acilado de 28 aminoácidos que se sintetiza en el estómago, cerebro e intestino, y es el ligando endógeno del receptor de liberación de la hormona de crecimiento (GH). Los niveles de ghrelina incrementan en el ayuno y durante la restricción energética, pero disminuyen en las personas con obesidad y después de la sobrealimentación. La acción orexigénica de la ghrelina se produce por medio de dos vías: del sistema circulatorio produciendo un efecto directo sobre las neuronas orexigénicas situadas en el núcleo arqueado, y a través del nervio vago.

Señales orexígenas centrales

Neuropéptido Y (NPY)

El NPY es un neurotransmisor de 36 aminoácidos y se localiza en el núcleo arqueado (ARC). Además de ser un potente agente orexigénico, también está involucrado en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y la regulación del crecimiento. El NPY actúa disminuyendo el gasto energético y la actividad del sistema simpático en el adipocito, aumentando la acumulación de grasa por la estimulación en la expresión de enzimas lipogénicas del tejido adiposo blanco.

Proteína relacionada con agouti (AGRP)

El AGRP es un neuropéptido de 132 aminoácidos, que se expresa principalmente en el núcleo arqueado y en las glándulas suprarrenales; ahí actúa paralelamente con el NPY estimulando el apetito. Los niveles de este neuropéptido se encuentran elevados en las personas obesas, provocando un aumento en la ingesta de alimentos.

Hormona concentradora de melanina (MCH)

La MCH es una molécula orexigénica de 19 aminoácidos, que se sintetiza principalmente en el área hipotalámica lateral (LH). Las neuronas de MCH reciben prolongaciones desde el núcleo arqueado estimulando el apetito, presentando gran cantidad de conexiones con otras regiones cerebrales involucradas en la regulación del sentido del gusto, el olfato y las sensaciones viscerales. El MCH tiene aparentemente un papel más importante como regulador del gasto energético y la actividad, que dé la ingesta.



Galanina

Este péptido de 29 aminoácidos se sintetiza en intestino delgado y se ve distribuido por todo el hipotálamo. La galanina posee un efecto estimulador sobre apetito independiente de señales producidas por el NPY, AGRP, MCH y leptina sugiriendo un sistema selectivo, que regula el apetito y el metabolismo energético en relación con el consumo de grasas.

Orexinas

Las orexinas A (OXA) y B (OXB) son péptidos de 33 y 28 aminoácidos, respectivamente. Se producen en el hipotálamo lateral, el intestino y el páncreas a partir de un precursor común denominado preproorexina. Las orexinas estimulan el hambre y la secreción de glucagón pancreático, y disminuyen la secreción de insulina dependiente de glucosa. La secreción de orexinas aumenta tanto en el ayuno como en hipoglucemia, lo cual hace suponer que las neuronas que las producen pertenecen a una población de células glucosensibles.

Efectos metabólicos y fisiológicos

Los adipocitos sintetizan adipocinas (proteínas de señalización celular) y hormonas, cuyas tasas de secreción se ven influenciadas por la distribución y la cantidad de tejido adiposo presente. La secreción excesiva de adipocinas proinflamatorias por adipocitos y macrófagos dentro del tejido adiposo conduce a un estado inflamatorio sistémico de bajo grado en algunas personas con obesidad. Si se presenta un exceso de adiposidad, los liposomas presentes en los hepatocitos pueden aumentar de tamaño (esteatosis) formando grandes vacuolas que se acompañan de una serie de estados patológicos como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, la esteatohepatitis y la cirrosis.

Estudios relevantes

Generalmente se asume que la hiperfagia se debe a una leptina e insulina-resistencia central, provocando una ganancia de peso corporal. El NPY es el péptido orexigénico más potente, su administración intraperitoneal con dexametasona disminuye el NPY en el núcleo arqueado y la ingestión de alimento. Si se inyecta dexametasona centralmente en el tercer ventrículo, aumenta el NPY y se produce hiperfagia, desencadenándose un fenotipo obeso. A nivel hipotalámico, la insensibilidad a la leptina no sólo limita sus acciones anorexigénicas sino que también incrementa la sensibilidad a la ghrelina, exacerbando alteraciones sobre el balance energético.

En resumen, las señales nutricionales, nerviosas, endócrinas y metabólicas producidas por los diferentes órganos y sistemas antes descritos, se liberan en respuesta a la situación nutricional y metabólica en que se encuentra el organismo, teniendo como objetivo preservar la homeostasis energética. Dicha integración contribuye al mantenimiento del peso y a la composición corporal a través de la regulación del balance energético (ingesta y gasto), donde interactúan el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central mediante señales nerviosas específicas.

Bibliografía

Wadikar DD, Premavalli KS. Appetite control and obesity. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(10):949-56
 González ME, Ambrosio MK, Sanchez E.S. Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en salud* 2006; VIII (3):191-200
 Zilberber T. Appetite, reward, and obesity: the causes and consequences of eating behaviors. *Front. Psychol.* 2015;6:411
 Carranza LE. Fisiología del apetito y el hambre. <http://enfermeriainvestig.uta.edu.ec/index.php/enfermeria/rt/printerFriendly/10/85> Consultado en feb 2018
 Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376:254-66.
 Zakrzewska KE, Cusin I, Stricker-Krongrad A, et al. Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes.* 1999 48(2):365-70.
 Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: From anorexia to obesity-the yin and yang of body weight control. *Endocrinology.* 2003 144(9):3749-56.