

Artículo de revisión

Fisiología del apetito y el hambre.

Physiology of appetite and hunger.

PhD. Luis Emilio Carranza Quispe.

Resumen

El proceso de la alimentación inicia por el apetito que a su vez engloba tres conceptos: hambre, satisfacción y saciedad. El hambre induce a la ingesta de alimentos; la satisfacción es un estado de plenitud que obliga a dejar de comer y la saciedad es la sensación de plenitud existente hasta el inicio de la próxima señal de hambre, generalmente determinada, por la hipoglucemia (descenso en los niveles de glicemia). Este ciclo está regulado por la presencia de hormonas neuronales e intestinales, entre otros elementos como la presencia de glucosa y otros combustibles en la sangre, etc, pero también de factores ambientales, tales como los horarios de las comidas y la apariencia de los alimentos implicándose de esta manera también los sentidos. Las anomalías o el descontrol de las ingestas de alimentos puede modificar la homeostasis energética y por lo tanto un aumento del peso corporal, es importante conocer este aspecto porque puede conllevar a un grado de obesidad 2 como consecuencia del aumento de las reservas energéticas en forma de triglicéridos. En esta revisión, se estudiarán las hormonas que intervienen en el control del apetito para mantener los niveles energéticos adecuados del organismo.

Palabras Claves: Apetito, hambre, fisiología, control hormonal.

Abstract

The feeding process begins by appetite which, in turn, encompasses three concepts: hunger, satisfaction and fullness. Hunger leads to intake of food; satisfaction is a State of fullness that requires to stop eating and satiety is the feeling of fullness existing until the start of the next signal of hunger, usually determined by hypoglycemia (decrease in blood sugar levels). This cycle is regulated by the presence of neuronal and intestinal hormones, among other elements such as the presence of glucose and other fuels in the blood, etc, but also environmental factors, such as meal times and appearance of food involving this way also the senses. Anomalies or the lack of control of the intake of food can change the energy homeostasis and therefore an increase in body weight, it is important to know this aspect because it may lead to a degree of obesity 2 as a result of the increase of energy reserves in the form of triglycerides. In this review, we will study the hormones involved in appetite control to maintain adequate energy levels of the organism.

Keywords: Appetite, hunger, physiology, hormonal control.

Introducción

Comer es un conjunto de formas complejas y diferentes de comportamiento. La regulación del apetito y la ingesta de energía se ve influenciada por numerosas señales hormonales y neuronales, incluyendo comentarios de los cambios en la dieta y el ejercicio^{1,2}. Una de las regiones claves en la fisiología del apetito es el hipotálamo porque posee conexiones recíprocas entre los centros corticales superiores, tales como vías límbicas relacionadas con la recompensa, y el tronco cerebral. Su regulación se basa en dos componentes: la homeostasis y el control hedonista³.

Es fundamental definir el hambre, apetito y saciedad, es así que a la necesidad fisiológica de ingerir alimentos se le denomina hambre mientras que el apetito es el deseo psicológico de comer ya que se encuentra asociado a experiencias sensoriales, y al freno de la alimentación cuando se produce el alto del aparato digestivo se considera como saciedad⁴.

El hipotálamo es un área clave debido a que integra un número de señales periféricas que modulan la ingesta de alimentos y el gasto energético posee varias conexiones recíprocas entre los centros corticales superiores, hormonas, tales como el péptido YY, polipéptido pancreático, péptido similar al glucagón-1, oxintomodulina, y la grelina³.

El sistema que controla el balance energético posee, a su vez, dos componentes: uno a largo plazo y otro a corto plazo. El sistema, en el corto plazo, se encarga de regular el apetito o inicio y finalización de comidas individuales. El sistema a largo plazo involucra la regulación del balance energético del organismo a través de la liberación de factores de adiposidad como la leptina e insulina⁵.

La ingesta de alimentos es el inicio de un proceso complejo que al parecer se da desde señales cerebrales en respuesta a estímulos externos, el proceso de ingestión o alimentación se inicia por un incentivo de alcanzar la meta alimenticia, mediante las siguientes fases:

1. Fase de inicio: Origina cambios en la corteza cerebral permite la selección un programa motor óptimo para la fase de procuración de nutrimentos.
2. Fase de consumo: Acción de secreción de saliva, ácido clorhídrico, insulina y otras respuestas reguladoras
3. Fase de término: Acción de las señales de llenado gástrico y saciedad².

La interacción entre la ingesta y gasto de energía involucra mecanismos fisiológicos complejos es así que el cuerpo almacena energía como una comprensión de balance de energético en un determinado periodo⁶. Por tal razón como objetivo principal en esta revisión de varios artículos es

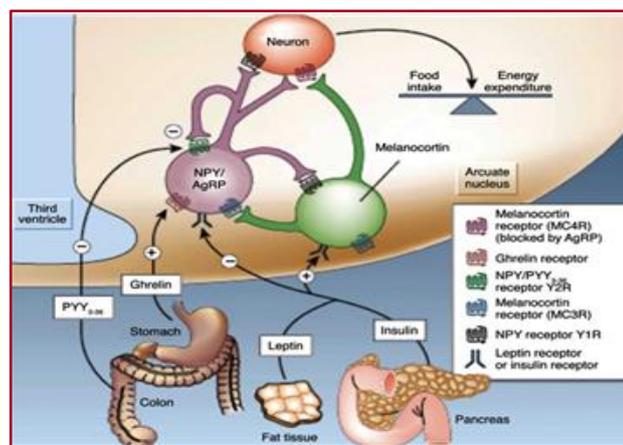
analizar estudios recientes sobre el papel del hipotálamo en la fisiología del hambre y el apetito con el fin de entender mejor los mecanismos del organismo y el probable desorden hormonal en enfermedades como la anorexia y la obesidad.

Desarrollo

Intervención del hipotálamo

El hipotálamo es una región nuclear del cerebro que se encuentra por debajo del tálamo junto a las paredes del tercer ventrículo y está conectado por un tallo a la hipófisis, es responsable de la homeostasis integral de funciones sistémicas vitales incluyendo el metabolismo global de energía, el apetito, la sed⁷.

Figura 1. Control hipotalámico del balance energético global.



El apetito es regulado por un complejo sistema de realimentación que implica señales endocrinas originado en los tejidos periféricos y péptidos intrahipotalámicos. La leptina y la insulina inhiben el NPY orexigénico / neuronas AgRP (púrpura) y estimulan las neuronas de melanocortinaanorexígenos (verde), lo que resulta en una reducción de la ingesta de alimentos. La grelina o PYY-36 activan o inhiben las neuronas NPY / AgRP resultantes en las respuestas orexigénicas o anorexígenas, respectivamente.

Dentro del hipotálamo se han descrito regiones importantes en la regulación de la ingesta de alimentos: la región ventromedial (VMH), denominada centro de la saciedad ya que su estimulación inhibe el deseo de comer y su ablación provoca un apetito insaciable. La VMH está formado por el núcleo ventromedial y el NArq región clave donde se integran las señales periféricas del estatus energético y la cantidad de tejido adiposo del organismo⁸.

Como ya se mencionó el hipotálamo al ser una región del cerebro con funciones esenciales para el metabolismo y la energía homeostasis⁹, es así que tiene varias regiones como la región lateral del hipotálamo (LH) que es considerada el centro del apetito, su estimulación eléctrica genera hambre voraz y su eliminación evita los deseos de comer hasta llevar la completa desnutrición, como se indica en la figura 1 las señales periféricas del intestino incluyen principalmente el péptido YY (PYY), oxintomodulina (OXM), grelina, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), y colecistocinina (CCK) en el tejido adiposo, páncreas, y los péptidos derivadas del intestino influyen en el circuito hipotalámico proporcionando el hambre o la saciedad señales a corto plazo y que resulta en el largo plazo en anabólico (-) o efectos catabólicos (+) en el gasto de energía,

aumentando o disminuyendo el peso corporal. En particular, estos mediadores modulan la activación de la arqueada (ARC), paraventricular (PVN), los núcleos dorsomedial (DMN), y los núcleos ventromedial (VMN) del hipotálamo que controlan la ingesta de alimentos a través de un delicado equilibrio de las vías orexigénicas y anorexígenas operados por neuronas y neuropéptidos específicos⁷.

Adicionalmente los ocho órganos circumventriculares (OCVs), localizados alrededor del tercero y cuarto ventrículo, carecen de barrera hematoencefálica y son considerados el puente de comunicación entre el flujo sanguíneo, el fluido cerebroespinal y el parénquima cerebral. Dentro de los OCVs, el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP) expresan el receptor GHS-R, son sensibles a grelina y proyectan terminales nerviosas al núcleo paraventricular y el NArq del hipotálamo. El NArq del hipotálamo, también carece de barrera hematoencefálica, por lo que se facilita la llegada de diversas señales presentes en la circulación sistémica. Las neuronas localizadas en la zona ventromedial del NArq son orexigénicas (generan señales que promueven la ingesta de alimentos), mientras que las neuronas que se encuentran en la parte ventrolateral son anorexígenas (provocan señal de saciedad)¹⁰.

Dentro de los neurotransmisores más importantes implicados en la producción de hambre y saciedad se encuentran el neuropéptido Y (NPY) que junto con la proteína relacionada con aguti (AgRP), son los principales neuropéptidos orexigénicos. El más abundante es el NPY, pertenece a la familia de los polipéptidos pancreáticos (PP), activa una gran cantidad de neuronas orexigénicas y anorexígenas; en el tejido adiposo disminuye la expresión de enzimas lipogénicas, aumenta la acumulación de grasa y disminuye el gasto energético. Por otro lado, el aumento de leptina y colesistocinina, estimulan a las neuronas anorexígenas del NArq y estimulan la producción de melanocortinas, péptidos derivados de la molécula pro-opiomelanocortina (POMC), con lo cual se inhibe el apetito y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, lo que reduce la secreción basal de insulina y como consecuencia se controla el peso corporal⁸.

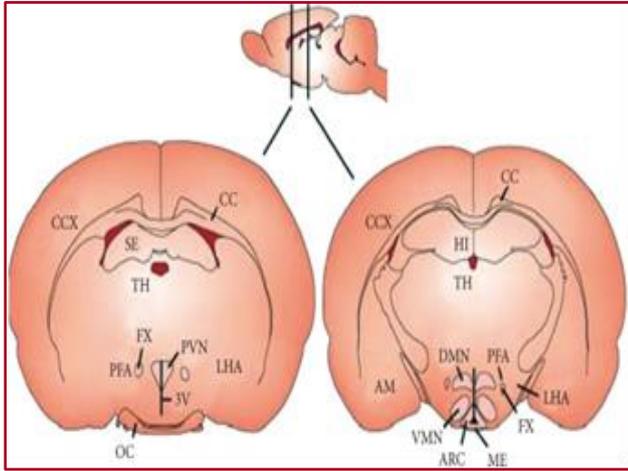
El cerebro es capaz de detectar los cambios en los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo por lo tanto la insulina y amilina son co-secretada por las células B y proporcionan una señal que refleja tanto la energía que circula en la forma de la glucosa y la energía almacenada en forma de tejido adiposo visceral¹¹.

Sistema de regulación de hambre y saciedad

A nivel cerebral se encuentra el hipotálamo donde se produce la regulación del hambre y saciedad, en el arco, hay dos poblaciones neuronales distintas: uno es un grupo de neuronas que coexpresan neuropéptidos orexigénicos y el otro es un subconjunto de neuronas que expresan neuropéptidos anorexígenos. La 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 corporal⁹.

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 plazo⁸.

Figura 2. Núcleos hipotalámicos implicados en la regulación del apetito.



ARC, núcleo arqueado; AM, la amígdala; CC, cuerpo calloso; CCX, la corteza cerebral; DMN, el núcleo dorsomedial; FX, fondo de saco; HI, el hipocampo; LHA, área hipotalámica lateral; ME, eminencia media; OC, quiasma óptico; PFA, área perifornical; PVN, núcleo paraventricular; SE, septum; 3V, tercer ventrículo; TH, el tálamo; VMN, núcleo ventromedial. (Ji Hee Yu, 2012)

Regulación a largo plazo

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 anorexígenas¹².

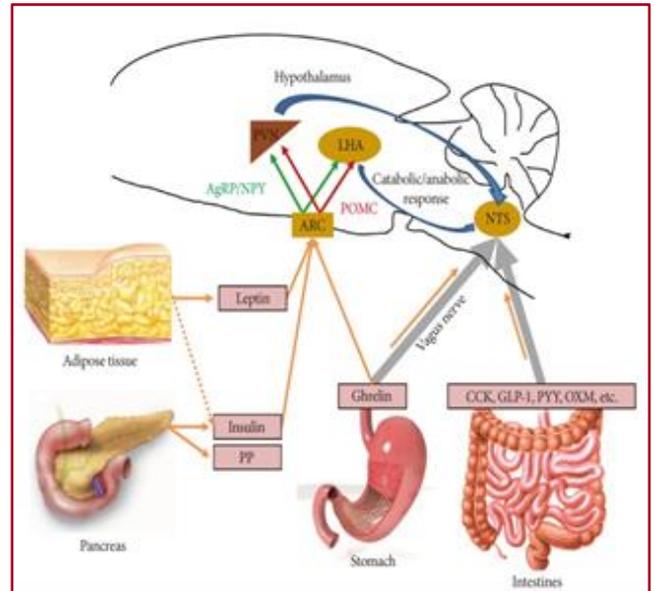
Sistema anabólico

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 o la necesidad de cualquier tipo de alimento) y el apetito (preferencia específica por algún alimento) y por

energía. Está constituida por 132 aa, se sintetiza principalmente en el NAr. Las neuronas que producen NPY también coexpresan AgRP, compite con la α -MSH (hormona concentradora de melanina) por sus receptores MCR4 y MCR3 a los cuales antagoniza. Fuente especificada no válida. 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. AgRP se comporta como un antagonista del receptor de melanocortina potente, y en algunos informes, un agonista inverso, que promueve el balance energético positivo. Ambos neuronas son dianas

otro lado, se activan los mecanismos que inhiben el gasto energético¹.

Figura 3. Representación esquemática de los múltiples sistemas de regulación del apetito.



AgRP, péptido relacionado agouti; ARC, núcleo arqueado; CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón 1; LHA, área hipotalámica lateral; NPY, neuropéptido Y; NTS, el núcleo del tracto solitario; OXM, oxintomodulina; POMC, proopiomelanocortina; PP, polipéptido pancreático; PVN, núcleo paraventricular; PYY, péptido YY. (Ji Hee Yu, 2012)

Neuropéptido Y (NPY)

El neuropéptido Y (NPY) es un potente orexígeno que se produce tanto a nivel central y periférico. Es un péptido de 36 aminoácidos que a pesar de que está ampliamente distribuido en todo el cerebro, en los estudios de hibridación in situ revelan que el NPY se sintetiza en el núcleo arqueado del hipotálamo (NAr). Los cuerpos neuronales que lo producen presentan proyecciones a diversas estructuras como el NPV. (Gonzalez M, 2006) NPY disminuye con la leptina o los niveles de insulina elevados y aumenta con la Grelina elevada, hormona del crecimiento, o niveles de glucocorticoides. Fuente especificada no válida. NPY contribuye controlar el comportamiento de alimentación diaria y la homeostasis de la energía¹⁰.

Agouti (AgRP)

Agouti (AgRP) es un potente péptido orexigénico considerado un importante modulador de balance de

para la leptina y la insulina y pueden integrar una variedad de señales neuronales nutricionales y para regular el equilibrio de energía^{11,12}.

Galanina

Es un neuropéptido de 29 aminoácidos, con potente efecto orexígeno. Al igual que muchos otros neuropéptidos del SNC, galanina está implicado en diversas funciones. Sin embargo, un papel coherente e interesante en particular es en la regulación del comportamiento alimentario. El consumo de una dieta rica en grasas incrementa la producción de galanina en el 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. Adicionalmente la galanina estimula la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), anorexígena, y de NPY (potente orexígeno) en células del NPV¹³.

Grelina

La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos implicada con el apetito y la ingesta de alimentos. Se produce principalmente en el estómago, aunque también se produce en el NAr del hipotálamo, en el pulmón y en el riñón¹³.

La secreción de grelina se activa por ayuno, la realimentación, la ingesta de carbohidratos y en personas delgadas. La grelina se presenta en dos formas principales aciladas y no aciladas. Se correlaciona negativamente con la masa grasa corporal, y es sensible a la dieta y los cambios inducidos por el ejercicio en la masa corporal¹².

Hormona concentradora de Melanina (MCH)

La hormona concentradora de melanina (MCH) es un neuropéptido hipotalámico demostrado que regulan el apetito y el balance energético. Es un péptido de 19 aminoácidos con efecto orexígeno, se sintetiza en la zona lateral del hipotálamo, es un antagonista funcional de la melanocortina¹³. La administración de MCH aumenta la ingesta de alimentos y el tratamiento crónico con un agonista del receptor de MCH-1 o transgénico sobre-expresión de MCH promueve hiperfagia, aumento de peso, y la lipogénesis. Por último, la infusión de MCH disminuye la temperatura corporal central^{11,12}.

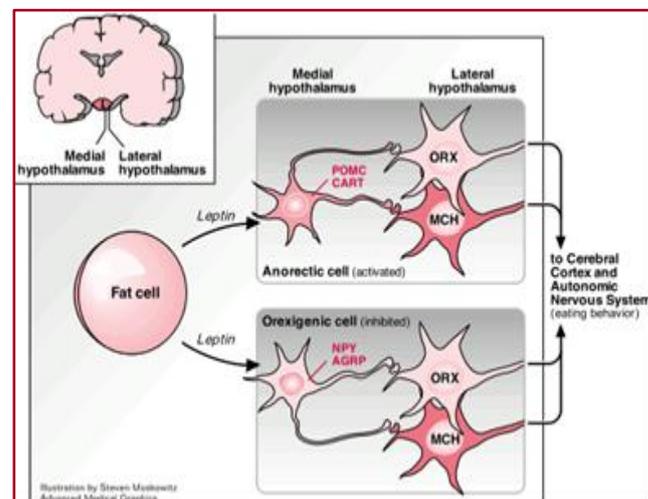
Sistema catabólico, hormonas

Leptina. Es una proteína que se expresa como un péptido ácido 167-amino con un haz de cuatro hélices similar a la de una citoquina, que se sintetiza principalmente en los adipocitos pero también se expresa en varios tejidos, incluyendo la placenta, ovarios, epitelio mamario, médula ósea, y tejidos linfoides regulando la homeostasis y las funciones metabólicas¹⁴. Los efectos de la leptina son inhibición de la ingesta alimenticia e incremento del gasto energético, que están mediados por la reducción en la expresión de neuropéptidos orexigénicos como el neuropéptido Y (NPY) y el incremento de la expresión de

Péptido PYY. Es en si un péptido que emite una señal de saciedad derivada del intestino en respuesta a la ingesta de nutrientes y está implicada en la regulación de la homeostasis energética. Es sintetizado y liberado por células enteroendocrinas especializados llamados células L que se encuentran predominantemente en el tracto GI distal 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 el peso. El mecanismo por el cual PYY 3-36 produce su efecto anorexígeno implica varios

los péptidos anorexigénicos, tales como la α - hormona estimulante de melanocitos (α MSH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART)(figura 5)¹⁵.

Figura 4. Efectos de la Leptina.



Fuente: (ALTMAN.D, 1997)

Se ha descrito en artículos científicos sobre la leptina en la fisiología humana ensayos clínicos utilizando la leptina humana recombinante en pacientes con deficiencia congénita de leptina (hypoleptinemia) asociado con déficit de energía, e hiper leptinemia asociado con obesidad demostrando que la leptina contribuye a la regulación de la homeostasis energética¹⁴. En cuanto a la señalización de endocannabinoides y la regulación del metabolismo en estudios en ratones ob/ob (obeso) con un receptor cannabinoide 1 (CNR1) antagonista reduce la ingesta de alimentos, lo que sugiere un papel para la señalización endocannabinoide en acción de la leptina^{14,15}.

Insulina. Es una hormona polipeptídica cuyos receptores en el cerebro se encuentran distribuidos en el hipotálamo, la liberación de insulina a partir de las células- β del páncreas estimula la captación de glucosa por los tejidos dependientes de la insulina¹⁴. Tiene un papel fundamental en la regulación del metabolismo. 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 NAr¹⁵.

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^{12,14,16}.

Sistema catabólico, Neuropéptidos anorexígenos

Sistema de melanocortinas. Son neuronas que juegan un papel importante en la integración de muchas entradas aferentes con las respuestas de comportamiento que ajustan

la ingesta de alimentos y el gasto energético con el fin de mantener la homeostasis de energía, a través de efectos sobre la salida autonómica a una variedad de tejidos, así como los efectos sobre la ejes. Los receptores MC3R y MC4R son los que participan en la regulación del hambre y la saciedad, su estimulación produce efecto anorexígeno central¹⁶.

Trascrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART).

El péptido fue descrito originalmente como un factor que aumentaba hasta siete veces su concentración con la administración de cocaína y anfetaminas ahora es evidente que el CART es un neurotransmisor clave implicado en la regulación de diversos procesos biológicos, incluyendo la ingesta de alimentos, el mantenimiento del peso corporal, acciones catabólicas, en ensayos clínicos se pone en evidencia que la administración en los ventrículos cerebrales de las ratas, disminuye la ingesta alimenticia al inhibir la respuesta orexigénica inducida por el NPY^{15,16}.

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 NPV².

Péptido liberador de prolactina (PrRP).

En estudios encontrados se demuestra que las neuronas en el núcleo del tracto solitario del tronco cerebral que expresan el péptido liberador de prolactina (PrRP) se activan rápidamente por la ingestión de alimentos es así que ratones PrRP deficientes muestran obesidad y adiposidad de inicio tardío³. 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 (PrRPR) 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 oxitocina¹².

Regulación a corto plazo

Sistema anabólico

El aumento de la ingestión de alimentos después de un período de ayuno es un ejemplo de la regulación del aporte de energía. Tradicionalmente, se ha mantenido que el deseo de comer se iniciaba cuando la glucemia o los lípidos descendían y la saciedad se producía cuando se reponían sus valores. Todos estos cambios serían regulados por el hígado y el cerebro^{17,18}.

Se demostró la existencia de «factores de saciedad», péptidos secretados por el tracto gastrointestinal como la colecistocinina (CCK), los miembros de la familia de la bombesina (bombesina, péptido liberador de gastrina, neuromedina B) y el glucagón. El bloqueo de estos péptidos endógenos con antagonistas específicos aumenta la ingesta de comida. Su acción se combina con otras señales como la distensión gástrica que actúa sinérgicamente^{17,19}.

Los péptidos de la saciedad informan al cerebro a través de los nervios periféricos (fibras vagales aferentes) y de los

receptores del propio cerebro. Esta información es transmitida al núcleo del tracto solitario, un área del tronco del encéfalo que integra señales aferentes que llegan desde la lengua (gusto) y del sistema gastrointestinal. La información pasa entonces al hipotálamo y otras áreas del cerebro^{17,20}.

Se sabe que el circuito neuronal necesario para la acción de los factores de la saciedad está localizado en el tronco encefálico, ya que la administración de CCK a animales descerebrados con interrupción de las conexiones entre el tronco del encéfalo y el cerebro, reduce el apetito^{17,20}.

Regulación del balance energético

Las características organolépticas de los alimentos influyen sobre los factores sensoriales del organismo. El sistema de corto plazo se encarga de regular el apetito o inicio y finalización de comidas individuales, contribuyendo durante el proceso final de la ingesta^{21,17}.

Factores neurosensoriales

Los diversos estudios realizados indican que al comenzar la alimentación existe la interacción entre circuitos de comunicación neuronal entre el hipotálamo, el tálamo, la amígdala, el hipocampo al igual que en varias áreas de la corteza cerebral que proyectan aferencias sobre neuronas productoras de señales moleculares centrales que integran la conducta alimenticia^{17,20}.

- **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^{18,19}.
- **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^{17,19}.
- **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^{18,21}.
- **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^{18,21}.

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. Los receptores orales detectan la cantidad de alimento consumida y envían señales de inhibición a los centros hipotalámicos para que cese la ingesta^{17,18}.

Factores gastrointestinales.

El factor gastrointestinal más importante que genera la sensación de hambre es la contracción rítmica gástrica^{22,23}.

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^{17,23}.
- 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. 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^{20,23}.
- 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^{20,23}.

La UCP3 se expresa predominantemente en músculo regula la acción termógena de las hormonas tiroideas (que se han intentado utilizar como tratamiento de la obesidad, apoyado en este mecanismo). La tiroxina incrementa su síntesis (y también UCP2). El músculo esquelético es importante lugar para regular la termogénesis, después del período neonatal, donde la disipación del gradiente de protones mitocondriales puede alcanzar hasta el 50% de la tasa metabólica en reposo^{24,25}.

Señales moleculares periféricas.

- Ghrelina. Único ejemplo en la biología de péptido de 28 aa. Unido a un ácido graso, el ácido N-octanoico, indispensable para su acción biológica. Se sintetiza en las células X/A de la submucosa gástrica, y su tasa plasmática está alrededor de 100-120 fmol^{21,17}.

El ghrelin es un posible candidato como señal de una feedback entre función motoragástrica, ingreso de nutrientes y SNC. Sus tasas plasmáticas guardan correlación con el estado de vaciamiento gástrico medido con técnicas no invasivas. Sería una señal apetito-estimuladora que parte desde el estómago, parecida a la motilina. Su expresión se incrementa por el ayuno y el balance energético negativo, y se regula a la baja tras la ingesta, o el balance energético positivo por ello muestra un patrón diurno con incremento preprandial y disminución posprandial^{19,22}.

- 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^{17,21}.
- Noradrenalina (NA). Se sintetiza en el tallo cerebral en las neuronas del complejo dorsal del vago (CDV) y del locus coeruleos (LC). La NA tiene acciones anabólicas actuando sobre
- Noradrenalina (NA). Se sintetiza en el tallo cerebral en las neuronas del complejo dorsal del vago (CDV) y del locus coeruleos (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^{17,19}.

La leptina interactúa con vías neuronales hipotalámicas que tienen efectos antagónicos sobre la homeostasis energética: La "vía anabólica", promueve el ingreso alimentario y

- Glucocorticoides (GC). Son hormonas que incrementan la ingesta de alimentos. Los glucocorticoides son componente clave del sistema eferente. Incrementan la ingesta y, en su ausencia, la leptin-deficiencia, o las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo, no causan obesidad^{19,23}.

Tienen efecto antagónico a la insulina y leptina sobre los péptidos anorexígenos hipotalámicos. Los GC tienen acción anabólica en el SNC y catabólica en órganos y tejidos periféricos. 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^{22,24}.

Señales moleculares centrales.

Los neurotransmisores (serotonina 5-HTA, dopamina DA y nora drena lina NA) tienen un papel decisivo en las sinapsis de todo el sistema nervioso. Actuando sobre ellos se puede modular la respuesta alimentaria (p. ej., la sibutramina)^{20,25}.

disminuye el gasto energético, mientras que la activación de la "vía catabólica" produce exactamente los efectos opuestos. El resultado neto de la acción mantenida de la leptina sobre el cerebro es la anorexia y la pérdida de peso, solamente en situaciones de ayuno o pérdida de peso ocurre lo contrario^{22,25}.

- Endocannabinoides. El organismo humano produce los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonoil glicerol, que son análogos del tetrahidrocanabinol presente en la marihuana. Los endocannabinoides se localizan en el hipotálamo e inducen el hambre actuando en su propio sistema de receptores^{23,25}.

Al existir concentraciones Δ THC (tetrahidrocanabinol) son suficientes en el organismo para provocar la hiperfagia que conlleva al adelgazamiento o hipofagia induciendo cambios como latencia reducida para alimentación y aumento de la comida son comportamientos que fueron analizados en estudios realizados a bajas concentraciones Δ THC por Farrimond es así que en estudios se mostraron que un

extracto de cannabis que contiene muy poca Δ THC para estimular el apetito puede inducir hiperfagia^{19,25}.

Conclusiones

La regulación del apetito es un proceso extraordinariamente complejo que sólo en la actualidad comienza a ser dilucidado. Las recientes investigaciones demuestran se puede actuar sobre los múltiples factores que lo afectan y que dichas actuaciones deben estar interconectadas con otras como son el control de la ingesta calórica, el control del índice glucémico, la composición de los alimentos, los hábitos y el estilo de vida y la práctica de ejercicio. Las teorías propuestas para explicar la regulación de las sensaciones de hambre y saciedad, se basan en los efectos 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 señalan como factores importantes. 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; es evidente la existencia de un sistema neuroendocrino complejo, compuesto de múltiples factores y señales redundantes. 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 desórdenes metabólicos.

Referencias

1. González M, A. K. (2006). Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Artemisa*, Vol. III . p. 191-199.
2. Vázquez M, U. G. (2010). Regulación del peso corporal y del apetito. *Acta Médica Universidad de Costa Rica*. p. 79-80.
3. Yoshihiro Suzuki, K. N. (2014). Changes in mRNA expression of arcuate nucleus appetite-regulating peptides during lactation in rats. *Journal of Molecular Endocrinology* , 52(2): 97-109.
4. Blundell, J. (1991). The biology of appetite. *Clin appl Nutre* , 21-23.
5. Arluison M, Q. M. (2004). Immunocytochemical localization of the glucose transport 2 (GLUT2) in the adult rat brain. *Chem Neuroana* , 28:143-146.
6. James O. Hill, P. H. (2013). Energy Balance and Obesity. *National Institute of Health* , 126(1): 126-132.
7. Blanca Lizarbe, A. B.-M.-L. (2013). Hypothalamic metabolic compartmentation during appetite regulation as revealed by magnetic resonance imaging and spectroscopy methods. *Front Neuroenergetics* , 5-6.
8. Murphy KG, B. S. (2006). Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature PUBMED* , 854-859.
9. Gonzalo Álvarez-Bolado, F. A. (2012). Sonic hedgehog lineage in the mouse hypothalamus: from progenitor domains to hypothalamic regions. *Neural Development* , 7-4.
10. Wang R, L. X.-M. (2004). The regulation of glucose-excited neurons in the hypothalamic arcuate nucleus by glucose and feeding-relevant peptides. *Diabetes* , 1959-1965.
11. Stephen C Woods, T. A. (2006). Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philosophical Transactions of The Royal Society* , 361(1471): 1219-1235.
12. Nava E. (2008). Regulación intestinal del apetito. *Bases fisiológicas* .
13. Haghshenas, R. J. (2014). El efecto de ocho semanas de entrenamiento de resistencia y la dieta alta en grasas en las hormonas que regulan el apetito en el plasma de la rata. *Irinian Journal of Basic Medical Sciences* , 237-243.
14. Stephanie M. Howe, T. M. (2014). Exercise-Trained Men and Women: Role of Exercise and Diet on Appetite and Energy Intake. *Pubmed* , 6(11): 4935-4960.
15. Christos, S. (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Physiological Society* , 301.
16. Eftimia Karra, K. C. (2008). El papel del péptido YY en la regulación del apetito y la obesidad. *PMC* .
17. M. José Santi Cano, A. B. (2001). Bases moleculares de la obesidad: regulación del apetito y control del metabolismo energético. *Medicina Clínica* , 463-676.
18. Vivencio Barrios Alonso y Alberto Calderón Montero. (2010). Índice de masa corporal como factor pronóstico en pacientes tras un primer infarto de miocardio. *Medicina Clínica* (647-649).
19. Emilio Gonzales Jimenez, M. (2010). Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos. *Endocrinología y Nutrición* (321-329).
20. Torres, R. y. (2005). Mecanismos que aceleran el envejecimiento: relación de la resistencia a la leptina
21. con la insulínica. *Servicio de Endocrinología y Nutrición* (178-183).
22. E. Borrajo. (2002). Aspectos actuales de la obesidad. *Anales Españoles de Pediatría* , 56-67.
23. Paula Álvarez Castro, S. S. (2011). Función Endócrina en la Obesidad. *Función Endócrina* (420-432).
24. Caixas, A. (2006). Mecanismo de Regulación del Apetito y Síndrome de Prader Willi. *Unitat Diabetis Endocrinología* (172-180).
25. Mayte Álvarez Crespo, L. C. (2009). Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de los alimentos. *Endocrinología Nutricional* (313-330).

El autor

Luis Emilio Carranza Quispe, biólogo-microbiólogo graduado de la Universidad Nacional de Trujillo, maestro en ciencias mención en fisiología y biofísica y doctor en ciencias. Email: luisemilio36@gmail.com. Docente de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Trujillo. Perú.

Recibido: Abril 21, 2016

Aprobado para publicación: Agosto 11, 2016

Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión-Vol. 1 No. 3 2016 (Jul-Sep)