

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 12
Volume

Número 4
Number

Octubre-Diciembre 2004
October-December

Artículo:

Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿al fin un tratamiento a la vista?

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Artículo de revisión

Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿al fin un tratamiento a la vista?

Juan Manuel Malacara H*

* Instituto de Investigaciones Médicas.
Universidad de Guanajuato.

Correspondencia:
Juan Manuel Malacara H.
20 de Enero 729. León, Gto.
Tel: 477-716-8354
Fax: 477-716-7623

Fecha de recepción: 17-Julio-2004
Fecha de aceptación: 30-Septiembre-2004

Resumen

La regulación de la ingesta de alimentos tiene profundas implicaciones para la obesidad y la anorexia, y problemas relacionados. Esta función depende de señales energéticas, ponderales, gastrointestinales, sensoriales, hedónicas y de condicionamiento. Un centro dual en diversos núcleos hipotalámicos y otros del tallo cerebral controlan apetito-saciedad. Hay diversas señales moleculares involucradas en esta regulación, las orexigénicas de mayor jerarquía son neuropéptido Y, así como el péptido relacionado con el agutí. En la saciedad predominan proopiomelanocortina (POMC) y el tránsito regulado por cocaína anfetamina (CART). Las señales periféricas más estudiadas son leptina y grelina. La leptina es producida por el tejido adiposo y es una señal de saciedad a largo plazo. Recientemente se ha encontrado que periféricamente la leptina, favorece el consumo de grasas y protege contra la lipotoxicidad en hígado y músculo. La grelina fue descubierta en la búsqueda de una hormona liberadora de somatotropina, sin embargo la somatotropina es producida por el estómago en ayuno y se suspende con la alimentación. La grelina tiene también efectos periféricos ya que favorece el consumo de glucosa y se asocia negativamente con la insulina de ayuno. Otras sustancias modifican el sistema apetito-saciedad como péptido Y_{3-36} , insulina, citocinas y algunas otras hormonas gastrointestinales. Además, hay señales metabólicas centrales que actúan en el sistema como algunos metabolitos de las grasas y la cinasa proteica sensible a AMPc, considerado el sensor maestro del gasto energético. Las perspectivas sobre la intervención farmacológica de esta regulación, son múltiples y de gran interés para el futuro cercano.

Palabras clave: Apetito, saciedad, leptina, grelina, neuropéptido Y, proteína relacionada al agutí, melanocortina.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(4)Octubre-Diciembre. 188-198.

Abstract

The regulation of food intake has profound implications for obesity, anorexia and related clinical conditions. This control is modulated by changes in energy, body weight, as well as gastrointestinal, sensorial, hedonic and conditioned signals. The central regulation is considered to be a dual hypothalamic appetite - satiety center, involving diverse nuclei, with the participation of other regions located at the brain stem. Multiple neurotransmitters participate in this function. The main orexigenics are neuropeptide Y and the Agouti related protein. For appetite suppression, proopiomelanocortin (POMC) and cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), are the main agents. The most well known peripheral signals are, leptin and ghrelin. Leptin is produced by the adipose tissue and is considered as a long term satiety signal. In recent years the role of Leptin has emerged like peripheral regulator of metabolism, it stimulates fat consumption and fat removal of liver and muscle, and protects them from lipotoxicity. Ghrelin was found in the search of a growth hormone - releasing substance. However, its main site of production is the stomach. It increases in fast and decreases with food intake. Ghrelin has also peripheral actions, as it enhances glucose consumption, and is probably associated with insulin action. Other peripheral hormones modify the appetite - satiety signal such as the insulin, peptide Y_{3-36} and some other gastrointestinal hormones. There are also important central metabolic signals in the system, among them lipid metabolites and the AMPc sensible protein kinase, considered by some authors as the master sensor of energetic consumption. Based on the above knowledge, the perspectives for a more effective pharmacologic intervention in food intake are expected for the near future.

Key words: Appetite, satiety, leptin, ghrelin, neuropeptide Y, agouti related protein, melanocortin.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(4)October-December. 188-198.

En años recientes ha surgido una verdadera avalancha de información sobre los mecanismos que regulan la ingesta de alimentos y el peso corporal. Ahora se necesita hacer un recuento de las evidencias más importantes y valorar sus posibles repercusiones para la salud. Desde el decenio de los años cincuenta se sabe que la ingesta de alimentos es un proceso estrechamente regulado y por lo tanto difícil de modificar por la voluntad. Las consecuencias son muy importantes para problemas de relevancia creciente como la obesidad y la diabetes, que son una pandemia en muy diversos países del mundo. Por su parte la anorexia nerviosa es la otra cara de la alteración de este proceso y también es una preocupación del mundo moderno.

REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

La regulación de la ingesta de alimentos es muy compleja y depende de múltiples aferentes. Se trata de función dual, integrada por impulsos opuestos: el *apetito* y la *saciedad*. La búsqueda de alimento y la terminación de la ingesta dependen de muy diversas variables fisiológicas. La más elemental es la **disminución de nutrientes** en la sangre, como glucosa en el hipotálamo, tal vez en sitios receptores clave como el tallo cerebral. La existencia de una **señal ponderal** ha sido discutida por muchos años. Recientemente Adams y cols.¹ implantaron pesas en el abdomen de ratones, lo que produjo una disminución proporcional de la grasa corporal. Los autores proponen que la vía de información ponderal no es de naturaleza hormonal, pero no proponen cuál es su naturaleza. El señalamiento sobre la **cantidad de reservas de grasa** se acepta es conducida por los niveles de leptina. Hay **señales gastrointestinales**, originadas en sensores del llenado gástrico y en otros sitios. Una vía es conducida presumiblemente por la grelina, aunque desde hace muchos años hay evidencias de una vía vagal. Las aferentes **sensoriales** tienen una influencia importante en el apetito. Tanto el *olfato*, el *sabor* y la *vista* de los alimentos tienen componentes orexigénicos demostrados desde hace varios decenios, pero que no han sido explorados recientemente. La influencia de estos estímulos se ve claramente con el paradigma de la "rata de cafetería" planteado hace muchos años, que es la obesidad de las ratas alimentadas con restos de comida humana, proceso que se puede constatar en los animales domésticos. Los estudios recientes, han dado poca atención a los aspectos **hedónicos** de la alimentación. Desde los años treinta se hacía la distinción de la respuesta alimentaria buscando calorías, de aquella que busca placer. El **condicionamiento** es otro elemento aferente al sistema conocido desde hace muchos años y que se ilustra por la repugnancia a alimentos ingeridos antes o durante una enfermedad.

EL HIPOTÁLAMO CENTRO REGULADOR DEL APETITO Y DEL GASTO ENERGÉTICO

Los experimentos clásicos en ratas y otros modelos animales demostraron que la lesión del *núcleo ventromedial* del hipotálamo induce obesidad,² con aumento del consumo de alimento y disminución de la actividad física; por otra parte se encontró que la lesión del *área remota lateral* del hipotálamo conduce a la anorexia e inanición.³ Ello consolidó la idea de que la ingesta de alimentos y el consumo calórico resultan de un balance de la actividad dual de la regulación saciedad - apetito, mediante la interacción de dos centros nerviosos regulando funciones opuestas, núcleo ventromedial - área remota lateral. En aquellos años, los resultados experimentales y clínicos del uso de las anfetaminas para disminuir el apetito, apoyaron la idea de que las catecolaminas y la serotonina son los neurotransmisores que regulaban la función. La importancia de las hormonas producidas en sitios periféricos fue demostrada con estudios efectuados hace más de 50 años, en ratas normales en parabiosis con otra lesionada en el núcleo ventromedial⁴ que induce pérdida de peso en la primera. Los modelos genéticos de animales obesos como los ratones *ob/ob*, llevó a la identificación de la leptina y el modelo del ratón *db/db* permitió la identificación del receptor de leptina.

Recientemente se reconoció que el *núcleo arcuato* del hipotálamo, que regula la hipófisis anterior, participa como un integrador de las funciones de apetito-saciedad.⁵ Este sitio es de especial importancia porque carece de barrera hemato-encefálica y por lo tanto puede recibir señales periféricas, de moléculas de gran tamaño como las proteínas. Otros centros neurales, tal vez de menor importancia, son el núcleo dorsomedial, el núcleo paraventricular y el hipotálamo perifornical en los que se han demostrado aferentes hacia el núcleo ventromedial con neurotransmisores involucrados en la función de ingesta de alimentos. Además el *núcleo supraquiasmático* es el centro que regula los ciclos circadianos. Ello es importante porque la ingesta de alimentos se relaciona estrechamente con los periodos de activación de la atención.⁶ De hecho se ha demostrado un patrón circadiano en la generación de los neurotransmisores del núcleo ventromedial involucrados en esta función.⁷

Hay nueva información sobre la influencia de otros sitios neurales como el *tallo cerebral* y el *locus coeruleus*, que tienen comunicación amplia con los sitios reguladores del hipotálamo.⁸ En esta área está aumentada la expresión del receptor de melanocortina-4. En particular el núcleo dorsal del vago, el núcleo lateral parabraquial y el núcleo del haz solitario, son la sede del control adrenérgico que se ha propuesto estimula la lipólisis y el gasto calórico en el tejido adiposo. El mecanismo de este

proceso sería aumentando la expresión de la proteína desacopladora-1 en las mitocondrias del adipocito.⁹

Los datos anteriores, derivados principalmente de la investigación en roedores, dan un panorama útil, pero la información no se considera completa, especialmente cuando se extrapola a los mamíferos superiores y al humano. Las alteraciones morfológicas que llevan a la obesidad, o por lo contrario a la anorexia e inanición no han mostrado un patrón constante. Utilizando técnicas de tomografía de emisión de positrones se ha reportado que con el apetito se activan además del hipotálamo, la corteza insular y áreas límbicas y paralímbicas auxiliares (corteza orbitofrontal, cíngulo anterior y las formaciones hipocámpales y parahipocámpales). En cambio con la saciedad se activan: la corteza prefrontal ventromedial, la corteza prefrontal dorsolateral, y el lóbulo inferior parietal.¹⁰

INGESTA DE ALIMENTOS Y GASTO ENERGÉTICO

Las lesiones del núcleo ventromedial y otras estructuras neurales, que causan obesidad en los roedores, con mucha frecuencia producen hiperfagia, pero *no siempre*. Haya hiperfagia o no, la obesidad resultante se asocia con reducción de la actividad simpática, disminución de la termogénesis, retraso de la saciedad, y actividad parasimpática aumentada.¹¹ Aunque las condiciones son diferentes esto nos recuerda la situación de pacientes que son obesos a pesar de una ingesta calórica relativamente baja, y en quienes se considera tienen un gasto calórico bajo.

El sistema nervioso simpático y gasto energético

El sistema nervioso simpático es segmentado y multifuncional. Su efecto en el consumo de energía se integra con otros aspectos de la regulación metabólica y visceral, cuyo sentido funcional es entendida parcialmente. Claudio Bernard describió la glucosuria transitoria que ocurre al dañar el piso del 4º ventrículo. En el marco de la regulación metabólica, la epinefrina circulante tiene los efectos más claros pues estimula la producción de glucosa en el hígado, vía glucogenólisis. Este mecanismo también funciona en el músculo esquelético.

En otro aspecto de la adaptación metabólica, a las 24 horas del ayuno disminuye claramente la actividad simpática. Los efectores del sistema sobre el gasto calórico no son bien conocidos. En los roedores hay aferentes sobre el tejido adiposo pardo que controlan el gasto calórico a través de receptores β_3 . Sin embargo, este tejido es muy escaso en el humano adulto. Por otra parte la actividad del sistema simpático afecta la ingesta de alimentos, cerrando un circuito retroalimentario. Un área

poco estudiada es la influencia adrenérgica en la termogénesis.¹² Hay evidencias de que la termogénesis y la utilización de lípidos estimulada por el sistema β_2 adrenérgico está alterada en los pacientes obesos.¹³

Se ha señalado la influencia de la actividad física no relacionada con el ejercicio en la termogénesis y la menor ganancia de tejido adiposo en el humano.¹⁴ Más recientemente se ha insistido en que el estímulo β adrenérgico está relacionado con la termogénesis y la obesidad resistente a tratamiento. Otro elemento de integración del sistema, es la relación sistema adrenérgico - leptina. Información experimental revela que el flujo simpático es estimulado por la leptina.¹⁵ Es evidente que quedan muchos huecos del conocimiento sobre la regulación del gasto calórico, iniciando en los sitios neurales superiores, hasta el nivel celular, en las mitocondrias de los tejidos periféricos.

LOS ACTORES MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

La regulación energética del hipotálamo se lleva a cabo mediante la interacción de neurotransmisores que actúan en los núcleos funcionales de manera dual. Algunas sustancias estimulan el apetito y otras lo inhiben.

Estimulación del apetito

El péptido considerado más importante en la estimulación del apetito es el **neuropéptido Y (NPY)** proteína de 36 aminoácidos, miembro de la familia del polipéptido pancreático, con funciones múltiples tanto en el sistema nervioso central como en órganos periféricos. Como un ejemplo notable, esta sustancia participa en la regulación de la secreción de las gonadotropinas, en los ritmos circadianos, en la ansiedad, en la respuesta al estrés, en la resistencia vascular periférica y en el ritmo cardíaco. La información acumulada en los últimos años indica que es un elemento primordial en la vía final común de la regulación de la ingesta de alimentos.⁵ Además, el NPY proporciona el señalamiento sobre la preferencia por los carbohidratos y participa en la regulación del gasto calórico. Al administrar NPY en sitios centrales del cerebro, se induce la ingesta alimentaria bajo distintas circunstancias y con una estrecha relación dosis-respuesta. Se han identificado diversos receptores al NPY, de los cuales el NPY-R₁ se considera el más relevante para el control de la función de ingesta de alimentos.

Las neuronas del hipotálamo que contienen NPY, coexpresan otro agente estimulador: el **péptido relacionado con el agutí (AgRP)**, este compuesto fue descubierto gracias a modelos genéticos de hiperpigmentación amarilla del agutí.¹⁶ Algunos genotipos de este roedor tienen hi-

perpigmentación y obesidad extrema. La proteína relacionada con estos fenómenos, el AgRP junto con la **melanocortina** (MC) funcionan además como neuroreguladores. El AgRP es antagonista de los receptores MC, principalmente de MC4-R, y cuando se sobreexpresa induce hiperfagia y obesidad de instalación tardía. La infusión repetida de NPY y AgRP induce obesidad. Pero el *knockout* de NPY no induce cambios genotípicos, lo que sugiere que la información es redundante. Las neuronas donde se localizan tanto NPY como AgRP, se consideran integradas en un sistema que es conocido como NPY/AgRP, que responde a los cambios de nutrientes en la circulación y a diferentes hormonas relacionadas con el control metabólico.¹⁷ Se han reportado niveles aumentados de AgRP en el humano obeso, lo cual amerita estudios más detallados para conocer su papel en la patología humana.¹⁸

Los opioides endógenos: Son estimulantes del apetito. La β -endorfina proviene del precursor pro-opio-melanocortina, que junto con dinorfina y encefalinas se encuentran en el hipotálamo. Estos compuestos estimulan el apetito, aunque el efecto tiene corta duración. Pero, se consideran elementos importantes en el sistema.

La galanina: Es un péptido de 29 aminoácidos, con efecto oréctico al inyectarse en distintos núcleos del hipotálamo y la amígdala, pero con menor intensidad y duración que el NPY, por tanto se considera un aferente secundario al sistema principal.

Las hipocretinas/orexinas: Son dos péptidos aislados simultáneamente por dos grupos de investigadores, se localizan principalmente en el hipotálamo lateral. Estimulan el apetito, aunque con menor potencia que NPY.¹⁹ Tienen un importante papel en la activación cerebral, pues modelos murinos y caninos con deficiencia genética de orexinas, sufren catalepsia. La catalepsia humana es esporádica, y en ella también pueden participar las orexinas.

Los aminoácidos excitatorios como el **glutamato** y el ácido γ -aminobutírico (**GABA**) son los neurotransmisores más abundantes en el hipotálamo y también tienen efecto orexigénico inyectados en el hipotálamo lateral. Se consideran neurotransmisores de aferentes del sistema oréctico.

Inhibición del apetito

El POMC es un péptido de gran tamaño, precursor de corticotropina, de péptidos relacionados con el control del dolor, la homeostasis energética y la pigmentación de la piel (melanogénesis). En contraste con el NPY, las neuronas PMOC reducen la ingesta de alimentos y el peso corporal, mediante la liberación de **melanocortina**, que es procesada por **las prohormona convertasa** (PC-1 y PC-2) a α -MSH, y se une con gran afinidad a los receptores de melanocortina MC3/MC4. Los dos receptores MC son

complementarios. MC4-R afecta la ingesta de alimentos y el MC3-R regula los almacenes de grasas por una vía metabólica exclusiva.²⁰ El *knockout* o la mutación del receptor MC4 causa obesidad. Se han encontrado mutaciones del MC4-R en 5% de los niños con obesidad severa.²¹ Sobre este sistema es importante mencionar que se ha sintetizado un antagonista selectivo de MC-4R que reduce la ingesta de alimentos en forma importante en los animales de experimentación.²²

En el núcleo arqueado, las neuronas POMC también expresan el **péptido relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART)**. Este péptido fue identificado en el tejido nervioso por sustracción del marcaje direccional de amplificación con PCR.²³ La infusión de CART en el hipotálamo actúa como un poderoso inhibidor del apetito. Hay evidencias recientes de que este compuesto tiene también acción en el cerebro posterior, donde bajo algunas condiciones puede también estimular el apetito. Algunos consideran a CART como un mediador clave en la señal de saciedad, mediación con interacción directa sobre NPY.

La **hormona liberadora de la corticotropina (CRH)**, se expresa extensamente en diversos sitios del sistema nervioso, lo que significa que ejerce muchas otras funciones, además de estimular la secreción de corticotropina. Por ejemplo tiene un efecto activador y ansiogénico. Además esta hormona induce anorexia severa. Aparentemente CRH puede ser un mediador corriente abajo de la vía de melanocortina. Aunque hay muchas evidencias de su efecto, algunos dudan de su influencia bajo circunstancias fisiológicas.²⁴ Pero, es posible que su efecto anorexigénico se manifieste predominantemente bajo condiciones de estrés.

El **péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)** tiene 42 aminoácidos, pertenece a la familia de glucagón/secretina, y es procesado del proglucagón producido en las células L del íleo distal y del colon.²⁵ Además se localiza en distintos sitios del cerebro, con origen aparente en la región caudal del núcleo del haz solitario.²⁶ GLP-1 producido en la región visceral ha despertado mucho interés porque es una incretina, con efecto trófico sobre las células beta, donde estimula la secreción y producción de insulina, y disminuye la de glucagón. Además disminuye el vaciamiento gástrico.²⁷ Actualmente se ensaya la utilidad clínica de varios análogos sintéticos de GLP-1 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. El GLP-1 en el diencefalo inhibe el apetito, y notablemente, exendina, un antagonista del receptor de GLP-1 estimula el apetito, lo cual indica que el efecto de GLP-1 es fisiológica. Tal efecto parece haberse iniciado por inhibición del señalamiento post-sináptico de NPY. GLP-1 puede ser uno de los mediadores de la señal anoréctica de la leptina. Es interesante que esta sustancia tiene también un efecto trófico y antiapoptótico en diversos tipos de neuronas.

En el área hipotalámica lateral, se produce la **hormona concentradora de melanina** (MCH) péptido de 19 aminoácidos que juega un papel significativo en la homeostasis energética. Estimula la ingesta alimentaria, y su expresión es recíproca en respuesta al ayuno y la alimentación. Los ratones con nocaout del gen MCH o con la ablación de su receptor son delgados e hipofágicos. Sin embargo, en algunas situaciones puede inducir anorexia. MCH es un antagonista funcional de la melanocortina. Las neuronas MCH interactúan tanto con las neuronas POMC/CART como con las NPY/AgRP. Aunque su papel puede ser modulador bajo diferentes circunstancias, debe esperarse mayor información para conocer el papel preciso de MCH.²⁸

Otras sustancias centrales que afectan el apetito

La **neurotensina** es otro péptido que inhibe el apetito, y hay aferentes al hipotálamo con actividad de neurotensina. Otros compuestos de naturaleza muy diversa afectan el sistema apetito-saciedad, como el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), el péptido liberador de prolactina (PrRP), el péptido similar a la galanina (GALP) y otras.²⁸

SEÑALES PERIFÉRICAS DE APETITO-SACIEDAD

La existencia de señales hormonales con información sobre las reservas calóricas ha sido sospechada desde hace cerca de cincuenta años. En condiciones experimentales, algunos péptidos gastrointestinales como la colecistocinina-pancreozimina inducen anorexia, pero no se ha demostrado su relevancia fisiológica. En años recientes ha despertado gran expectativa el descubrimiento de hormonas periféricas involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos, las principales son: la leptina, la grelina y el neuropéptido Y₃₋₃₆, además de la misma insulina, algunas hormonas gastrointestinales y varias citocinas.

LA LEPTINA

En 1994 el grupo de Friedman descubrió la **leptina** (nombre derivado del griego leptos = delgado) mediante clonación posicional en la cepa de ratas con obesidad genética *ob/ob*.²⁹ La hormona tiene 167 aminoácidos y se produce casi exclusivamente en el tejido adiposo. La leptina actúa a través de un receptor, del cual se han identificado 5 isoformas. Las más importantes es una larga, que tiene un dominio hidrofóbico transmembranal, y una corta, que es soluble, y probablemente funciona como transportador.

La leptina es un miembro de la familia de las citocinas y, como ellas, ejerce su efecto a través de la **vía de señalamiento**

Jak/Stat.²⁸ Se le ha dado importancia a una vía de señalamiento adicional, la de fosfatidil-inositol-3 cinaasa - fosfodiesterasa-3B - AMPcíclico. Esta última vía podría ser responsable de la resistencia a la leptina causada por sobreexposición a la hormona.³⁰ La producción de leptina está bajo el control negativo del supresor de señalamiento de citocinas-3 (SOCS3).

Los **niveles circulantes de leptina** se relacionan estrechamente con la cantidad de tejido adiposo, y por lo tanto con el índice de masa corporal y el por ciento de grasa. Sus niveles muestran una variación circadiana (con mayores niveles en la noche), pero varían poco con la ingesta de alimentos. Sólo con el ayuno prolongado disminuyen lentamente. La insulina estimula la producción de leptina, pero el efecto parece estar mediado por cambios en el metabolismo, en particular de las hexosaminas. Se ha encontrado que UDP-N-acetilglucosamina, el producto final de la vía de la hexosamina aumenta notablemente el mRNA de leptina.³¹ Este sistema se considera un sensor celular de la disponibilidad de energía. Con estos datos experimentales se ha inferido que la producción de leptina por el adipocito responde a la disponibilidad de energía.³²

Pero, la perspectiva actual sobre el **papel fisiológico de la leptina** es compleja, a la luz del hallazgo de que responde a estímulos aparentemente no relacionados con la ingesta alimentaria. Por ejemplo leptina aumenta con el estrés inflamatorio³³ y las endotoxinas³⁴ lo que sugiere que tiene un papel en la regulación de los procesos inmunológicos.

La complejidad de la función de la hormona se ilustra porque parece haber distintos **compartimentos de producción de leptina**. Su producción difiere en el tejido adiposo subcutáneo y el tejido omental. El primero produce mayor cantidad de la hormona,³⁵ y ambos compartimentos responden a distintos estímulos. En el tejido subcutáneo la expresión del mensajero de leptina se asocia con la glucosa de ayuno y con los niveles de estrógenos, mientras que en el tejido omental se asocia con los niveles de andrógenos suprarrenales. Entre otros estímulos la producción de leptina disminuye en la menopausia y aumenta con los estrógenos.³⁶ Pueden visualizarse dos pozos de producción de leptina, una con acción central, originada principalmente en el tejido adiposo subcutáneo, y otra visceral que tendría su acción principal en el hígado con efecto en el metabolismo de los lípidos (ver más adelante).

Los **efectos de la leptina** han sido estudiados ampliamente en el hipotálamo porque existen abundantes receptores del tipo largo, principalmente en los núcleos arcuato, ventromedial y el área lateral. Esto apoya el concepto de que la leptina es un modulador importante del metabolismo energético. Definiendo su efecto de manera más precisa, reduce la actividad neuronal de las

neuronas NPY/AgRP, y aumenta la de las neuronas POMC/CART. La acción parece estar mediada por la liberación de GABA y CART.²⁶ Se ha propuesto que la acción de la leptina en el hipotálamo, inicia al estimular el consumo de los ácidos grasos por la activación de la AMPK (proteína cinasa activada por AMP).³⁷

Además, se propone que la leptina tiene un efecto trófico sobre las neuronas del hipotálamo que regulan la alimentación.³⁸ De acuerdo con este concepto, la leptina sería necesaria para el desarrollo del núcleo arcuato del hipotálamo en una ventana de desarrollo prenatal. En tal caso, las alteraciones perinatales de la nutrición podrían tener consecuencias permanentes sobre la regulación de la ingesta de alimentos.³⁹

El efecto de la leptina en la regulación de la ingesta de alimentos se apoya clínicamente en que la deficiencia completa de leptina por defectos genéticos reportada en dos familias, coinciden con obesidad extrema, que cede con el tratamiento con leptina recombinante.⁴⁰ Sin embargo, en la forma común de obesidad hay exceso de leptina, y el tratamiento con esta hormona es en gran medida inefectiva para inducir reducción de peso.⁴¹ Esto se ha explicado en base a que en la obesidad común hay un estado de resistencia a la leptina. El trasfondo de este fenómeno no se conoce, pero se atribuye a cambios en el señalamiento intracelular que pueden ser revertidos por el factor neurotrófico ciliar (CNTF), compuesto efectivo para tratar la esclerosis lateral amiotrófica, que además produce anorexia y pérdida de peso.⁴²

La visión de un papel fisiológico central de la leptina como regulador de la alimentación se ha modificado con el hallazgo de **efectos periféricos** en distintos tejidos. El estudio de la diabetes lipoatrófica severa, modelo de deficiencia de leptina, dio información muy importante. El elemento central de esta enfermedad es la falta de desarrollo del tejido adiposo, la fuente casi exclusiva de leptina. En el cuadro clínico se encuentran hipertrigliceridemia severa, resistencia a la insulina, diabetes y esteatosis hepática. Notablemente, al administrar leptina a estos pacientes se revierten estas alteraciones.⁴³ Con éstos y otros datos experimentales se concluye que la hormona es importante para el manejo de las grasas en el hígado y para preservar la sensibilidad a la insulina. También hay evidencia de que la leptina es un potente estimulante del consumo de grasas en el músculo.³⁷ De acuerdo con esto se propone que la hiperleptinemia que ocurre con el excesivo almacenamiento calórico protege contra la esteatosis y la lipotoxicidad en las células no adiposas, aumentando la oxidación de los ácidos grasos.⁴⁴

Los estudios en una familia turca con deficiencia genética de leptina, muestran claramente otros efectos periféricos de la leptina. Los afectados tenían disfunción simpática, con hipotensión postural y alteración del sistema

renina-angiotensina. También se encontró disfunción del sistema inmune. Esto es congruente con efectos de leptina encontrados experimentalmente sobre el sistema inmunológico: estimula la proliferación de células CD4⁺ y la síntesis de citocinas. En los afectados también se encuentran alteraciones en la secreción de FSH, LH y hormona del crecimiento.⁴⁵ Estos pacientes tienen además disminuida la densidad ósea y con apoyo en otros estudios se sugiere que la hormona influye en la regulación de la masa ósea.⁴⁶

Podemos resumir que, con la información acumulada en los últimos 10 años, no hay duda de que leptina es una señal importante sobre el metabolismo energético, pero no puede concluirse que la hormona *producida en el tejido adiposo* sea una señal importante de saciedad a corto plazo. Las principales razones son: 1) los niveles circulantes de leptina varían poco con la ingesta de alimentos; 2) los niveles de leptina en el ayuno son bajos y; 3) la leptina parece ser un factor muy importante para el señalamiento periférico, direccionando el consumo metabólico. Sin embargo, a largo plazo, puede ser una señal significativa, ya que los pacientes con alteraciones constitutivas de la leptina, padecen obesidad severa. En contraparte, la leptina parece tener efectos periféricos importantes que se han relacionado con el consumo energético, y la protección contra la excesiva acumulación de grasas.

LA GRELINA

El descubrimiento de la grelina, como el de las endorfinas, es un caso típico de farmacología invertida: Primero se descubrieron agonistas, luego el receptor y finalmente el ligando endógeno. En el decenio de los ochenta el grupo de Bowers⁴⁷ describió algunos péptidos de 5 a 8 aminoácidos de tipo opioide con actividad liberadora de somatotropina, que fueron denominados *secretagogos de la hormona del crecimiento* (GHS). En 1996 fue identificado y clonado el receptor de los GHS⁴⁸ y en 1999 Kojima identificó el ligando endógeno de los receptores GHS. A este péptido de 28 aminoácidos octonillado, se le nombró grelina, palabra derivada de *ghre* que es la raíz proto-indo-europea de la palabra "crecimiento".⁴⁹

Sorpresivamente se encontró que su **principal sitio de producción** es el estómago. Los receptores a grelina se localizan preferentemente en el hipotálamo y la hipófisis, en el primero localizados en las neuronas NPY/AgRP. La hormona estimula la ingesta alimentaria y produce obesidad. A diferencia de la leptina, los niveles de grelina oscilan en el curso del día según el estado alimentario,⁵⁰ aumentan con el progreso del ayuno y disminuyen rápidamente después de la ingesta de alimento. Así, las evidencias apuntan a una función orexigénica y sus re-

ceptores se localizan en neuronas NPY/AgRP. También hay receptores en neuronas aferentes vagales. La dimensión de la participación de la grelina en la ingesta de alimentos no se ha establecido con certeza. La administración de grelina exógena induce sólo un moderado aumento de peso en los roedores.⁵¹ Además, los niveles de grelina están reducidos, en lugar de elevados, en los humanos obesos.^{52,53} Algunas mutaciones del gen grelina/preprogrelina se asocian con obesidad de inicio temprano en el humano.⁵⁴ El papel crítico de la grelina en el crecimiento o la ingesta de alimentos ha sido puesto en duda porque en ratones genéticamente deficientes de la hormona tienen crecimiento y patrones de alimentación normal. Pero, hay explicaciones para este hallazgo negativo. La primera es que la conducta de alimentación está controlada por señales redundantes que impiden observar el efecto de algunas de ellas bajo condiciones específicas. Otra razón importante, es que el receptor de grelina tiene una actividad constitutiva, es decir, se encuentra en estado de activación aun en ausencia de la hormona.⁵⁵ La existencia de este fenómeno permite pensar que se podría desarrollar un antagonista del receptor que contrarreste la acción de grelina. Es interesante que el receptor de grelina, que es homólogo al de motilina, responde a un derivado de la sustancia P como un débil agonista, aunque funciona también como un fuerte modulador agonista inverso, es decir puede funcionar como inhibidor en el sistema. Esto da una nueva dimensión en el sistema de señalamiento.

En lo que se refiere al papel de grelina en la secreción de hormona del crecimiento, el consenso prevalente es que modula la amplitud de los pulsos de somatotrofina. Los ratones con ausencia de receptor de grelina tuvieron niveles de IGF-1 reducidos y una modesta reducción del peso corporal.⁵⁶ Sin embargo, este modelo animal apoya sugerencias previas de que la hormona modula el consumo preferente para algunos sustratos metabólicos. La disminución de grelina, como se observa en el obeso,^{51,52} favorece el consumo de grasas bajo condiciones de alta ingesta de estos productos metabólicos. Este concepto es congruente con un hallazgo de Monteleone y cols⁵⁷ de una mayor supresión de los niveles de grelina después de la ingesta de un alimento rico en carbohidratos que después de una ingesta de grasas. Esto indicaría un circuito de retroalimentación entre la secreción de la hormona y la disposición de nutrientes. En pacientes operados con cirugía de by-pass gástrico, inicialmente se reportó disminución de grelina.⁵⁸ Sin embargo, posteriormente Holdstock y cols no encontraron cambios después de esta cirugía, pero sí una estrecha asociación inversa entre grelina e insulina, lo que sugiere un papel importante de la grelina en la homeostasis de glucosa.⁵⁹ En apoyo de este concepto se reportó que la infusión de insulina disminuye

la grelina⁶⁰ y, en contraparte, la infusión de grelina disminuye los niveles de insulina.⁶¹

Hay evidencias adicionales de **efectos metabólicos de la grelina**, o sea de un papel fisiológico diferente a la regulación de la ingesta de alimentos y la secreción de hormona del crecimiento. Sus niveles se asocian negativamente con la insulina de ayuno, y las presiones arteriales sistólica y diastólica. A menores niveles basales hay mayor resistencia a la insulina y prevalencia de diabetes.⁶² Algunos sugieren que la grelina disminuida favorece el desarrollo de la diabetes, ya que se encuentran disminuidos en los adolescentes obesos,⁶³ en las mujeres con ovarios poliquísticos⁶⁴ y en los hijos sanos de pacientes diabéticos.⁶⁵ En los pacientes obesos hay una notable reducción de la respuesta de la hormona del crecimiento a la grelina.⁶⁶

El péptido YY₃₋₃₆

El péptido YY₃₋₃₆, es producido en el tubo digestivo y liberado después de la ingesta de alimentos en proporción al contenido calórico de los alimentos. Tiene una acción potente en el receptor 2 de NPY, disminuye la expresión del mensajero de NPY, y además ejerce un tono inhibitorio sobre las neuronas que expresan POMC. Su administración periférica en la rata inhibe de manera potente la ingesta de alimentos e induce pérdida de peso. También se ha reportado que disminuye el apetito en el hombre.⁶⁷ Sin embargo, otros grupos, en modelos experimentales diferentes han encontrado un efecto opuesto, o sea aumento del apetito. En la actualidad no hay información suficiente sobre el mecanismo de acción y las condiciones en las cuales podría ser de utilidad el péptido YY₃₋₃₆ o sus análogos para el control del apetito.⁶⁸

La insulina

El hipotálamo tiene receptores de insulina, y se piensa que participa en la regulación de la ingesta de alimentos y en el crecimiento y diferenciación neuronal. Las evidencias recientes son muy convincentes de su participación en la saciedad. Brunning y cols encontraron que la ausencia de receptores para insulina inducida por manipulación genética en el ratón lleva a obesidad sensible a dieta, con aumento de leptina e insulina, hipertrigliceridemia y moderada resistencia a la insulina, además de defectos de la función gonadal.⁶⁹

Las citocinas y el TNF- α

El TNF- α , como la leptina, es una citocina producida por el tejido adiposo que induce saciedad actuando en el hipotálamo. Además, sus efectos también están mediados por

receptores que utilizan como mensajeros moléculas del sistema Jak/Stat. La interleucina-6 también se ha considerado otra señal de saciedad procedente del tejido adiposo.⁷⁰ Recordemos que al TNF- α se le denominó inicialmente "caquectina", y se consideró mediador de la anorexia de enfermedades como el cáncer y las infecciones.

SEÑALES METABÓLICAS CENTRALES DE APETITO-SACIEDAD

Estudios de vanguardia sobre la regulación del sistema apetito-saciedad postularon que el sistema nervioso central tiene sensores del estado metabólico para regular la ingesta alimentaria. El candidato más lógico ha sido la **glucosa** actuando en glucostatos del hipotálamo. Pero, la señal parece ser más compleja y los sensores del estado del metabolismo obtienen información más completa de la disponibilidad energética del organismo. Con el tiempo se ha mantenido la teoría del sensor glucostático central, pero no se conocen los detalles de este mecanismo. Se propone que las fluctuaciones de la energía derivada de la glucosa son percibidas en receptores centrales.⁷¹

La **teoría lipostática**, toma como un elemento pivote el metabolismo de los ácidos grasos en la regulación del apetito. Al utilizar inhibidores de la sintasa de ácidos grasos como la cerulenina y el compuesto sintético C75 por vía intracerebrovascular a ratones obesos, se produce una dramática disminución de peso. El efecto se explica por inhibición de la señal profágica de neuropéptido Y de manera independiente a la leptina.⁷² Sin embargo, el mecanismo de acción no es claro porque estos compuestos también bloquean la acilación de las proteínas.⁷³ La importancia del señalamiento dado por la oxidación de las grasas en las neuronas hipotalámicas se ha reafirmado por el hecho de que la inhibición de la enzima carnitina-palmitoil-transferasa (CPT1), que regula la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria reduce la ingesta alimentaria. La inhibición de CPT1 genética o bioquímica por vía del tercer ventrículo, disminuye la ingesta de alimentos y la producción endógena de glucosa.⁷⁴ Además la oleiletanolamida, un lípido natural, induce saciedad y pérdida de peso mediante su unión al receptor activado del proliferador peroxisomal- α (PPAR- α). Este receptor nuclear es clave para la regulación del metabolismo de los lípidos.⁷⁵

Recientemente se ha prestado atención al sistema de la **cinasa proteica sensible a AMP (AMPK)** al que se ha llamado *sensor maestro* del gasto energético. La AMPK es sensible a los niveles del balance AMP/ATP, y secundariamente puede ser activada por el estrés celular, adiponectina y por agonistas α - y β -adrenérgicos. Además puede ser inhibido por leptina y resistinas.⁷⁶ Al inyectar glucosa en el tercer ventrículo disminuye la actividad hi-

potalámica de AMPK, y el bloqueo de la utilización de glucosa con 2-deoxiglucosa aumenta la actividad de AMPK y la ingesta alimentaria. También es interesante que muy recientemente se ha reportado que el ácido α -lipoico, un cofactor de enzimas mitocondriales, disminuye la actividad hipotalámica de AMPK y causa profunda pérdida de peso en los roedores.⁷⁷

PERSPECTIVAS

La sobrealimentación es uno de los problemas de salud más importante de la actualidad, por sus implicaciones para la obesidad, la diabetes, las dislipidemias y los problemas cardiovasculares. La anorexia sea primaria o secundaria presenta retos importantes para la salud. Considerando los avances más recientes sobre la regulación de la ingesta alimentaria y el gasto energético podemos preguntar ¿estamos al fin en el umbral de un tratamiento que permita controlar con éxito el peso corporal?

A pesar del desencanto producido por el conocimiento a fondo de los efectos de la leptina, tenemos razones para ser optimistas. Se busca una sustancia que produzca saciedad, de preferencia que no se requiera administrar permanentemente como las anfetaminas y, por supuesto, sin riesgos. También es factible pensar en una sustancia con efecto de larga duración. Hay varios candidatos preliminares. Al parecer los agonistas inhibidores de la grelina o sus antagonistas ofrecen posibilidades. Los datos actuales permiten pensar que inhibidores metabólicos similares al ácido lipoico, la oleiletanolamina, C75, YY₃₋₃₆, agonistas de MC-4R, análogos de GLP-1, los análogos opioides y el factor neurotrófico ciliar ya están siendo estudiados por la industria farmacéutica y pronto conoceremos los resultados. Prácticamente cada actor del número importante de sustancias que intervienen en el sistema, sobre todo en el nivel central como AgRP y melanocortina, es un potencial candidato para el diseño de una manipulación farmacológica efectiva.

Sin embargo, debe reconocerse que en los últimos años se han efectuado pocos avances en la búsqueda de una solución a fondo del problema. El área tal vez más importante es la **regulación del gasto energético** tanto en el sistema simpático como en los tejidos meta a nivel mitocondrial. Si se lograra aumentar de manera inocua el gasto calórico en el paciente obeso, sería factible diseñar un tratamiento de reducción de peso sin una restricción calórica severa. Los mecanismos de **orexigenesis por vía sensorial** no han sido atendidos por los grupos de investigación, y al parecer son responsables del exceso de consumo calórico de la vida moderna. Dicho de otra forma ¿podemos definir y resolver acertadamente el factor dado por excesivo **consumo de grasas y condimentos** como base del problema? Finalmente la influencia del

condicionamiento y los factores psicológicos y sociales en las costumbres alimentarias han sido estudiados sólo tangencialmente, y sin un enfoque metodológico novedoso. Si se lograra avanzar en este punto las opciones para el futuro serían realmente excitantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams CS, Korytko AI, Blank JL. A novel mechanism of body mass regulation. *Journal of Experimental Biology* 2001; 204: 1729-1734.
- Hetherington AW, Ranson SW. Hypothalamic lesions and obesity in the rat. *Anat Rec* 1940; 78: 149-172.
- Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med* 1951; 24: 123-146.
- Hervey GR. The effect of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol* 1958; 145: 336-352.
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting Appetite-Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. *Endocrine Reviews* 1999; 20: 68-100.
- Kalra SP. Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 1997; 19: 227-230.
- Jhanwar-Uniyal M, Beck B, Bulet C, Leibowitz SF. Diurnal rhythm of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the suprachiasmatic, arcuate and paraventricular nuclei and other hypothalamic sites. *Brain Res* 1990; 536: 331-334.
- Chronwall BB. Anatomical distribution of NPY and NPY messenger RNA in the brain. In: Mutt V, Fuxe K, Hökfelt T, Lundberg JD (eds). *Neuropeptide Y*. Raven Press, New York, 1988: 51-60.
- Takahashi K. The Brainstem Is a Key Target for Neuroendocrine Research on Obesity. *Endocrinology* 2003; 144: 4690-4691.
- Tataranni A, Gautier JF, Chen K, Band D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Ravussin E. Neuroanatomical correlates of hunger and satiety in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 4569-4574.
- Bray GA, York DA. The MONA LISA hypothesis in time of leptin. *Rec Prog Horm Res* 1998; 53: 95-114.
- Bachman ES et al. β AR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297: 843.
- Schiffelers SLH, Saris WHM, Boomsma F, van Baak MA. β 1- and β 2-Adrenoceptor-Mediated Thermogenesis and Lipid Utilization in Obese and Lean Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2191-2199.
- Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999; 283: 212-214.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278.
- Kesterson RA, Huszar D, Lynch CA, Simerly RB, Cone RD. Induction of neuropeptide Y gene expression in the dorsal medial hypothalamic nucleus in two models of the Agouti obesity syndrome. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 630-637.
- Seoane LM, López M, Tovar S, Casanueva FF, Señaris R, Diéguez C. Agouti-Related Peptide, Neuropeptide Y, and Somatostatin-Producing Neurons Are Targets for Ghrelin Actions in the Rat Hypothalamus. *Endocrinology* 2003; 144: 544-551.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y. Plasma Levels of Agouti-Related Protein Are Increased in Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1921-1924.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
- Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan X-M, Yu H, Rosenblum CI, Vongs A, Feng Y, Cao L, Metzger JM, Strack AM, Camacho RE, Mellin TN, Nunes CN, Min W, Fisher J, Gopal-Truter S, MacIntyre DE, Chen HY, Van der Ploeg LHT. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nature Genetics* 2000; 26: 97-102.
- Santini F, Maffei M, Ceccarini G, Pelosini C, Scartabelli G, Rosellini V, Chiellini C, Marsili A, Lisi S, Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, Mammoli C, Vitti P, Pinchera A. Genetic Screening for Melanocortin-4 Receptor Mutations in a Cohort of Italian Obese Patients: Description and Functional Characterization of a Novel Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 904-908.
- Schioth HB, Kask A, Mutulis F, Muceniece R, Mutule I, Mandrika I, Wikberg JE. Novel selective melanocortin 4 receptor antagonist induces food intake after peripheral administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 399-405.
- Gautvik KM, de Lecea L, Gautvik VT, Danielson PE, Tranque P, Dopazo A, Bloom FE, Sutcliffe JG. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNA, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8733-8738.
- SP, Young EA, Morano I, Watson SJ, Akil H. Diurnal corticotropin-releasing hormone mRNA variation in the hypothalamus exhibits a rhythm distinct from that of plasma corticosterone. *Neuroendocrinology* 1992; 55: 74-78.
- Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995; 16: 390-410.
- Turton MD, O'Shea D, Gunn IN, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
- Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in pancreas gut and the nervous system. *Endocrinology* 2004; 145: 2653-2659.
- Sahu A. Minireview. Hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613-2620.

29. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Freidman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
30. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1977; 40: 1371-1379.
31. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-688.
32. Considine RV, Cooksey RC, Williams LB, Fawcett RL, Zhang P, Ambrosius WT, Whitfield RM, Jones R, Inman M, Huse J, McClain DA. Hexosamines regulate leptin production in human subcutaneous adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3551-3556.
33. Mastronardi CA, Yu WH, Srivastava VK, Dees WL, McCann SM. Lipopolysaccharide-induced leptin release is neurally controlled. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 14720-14725.
34. Landman RE, Puder JJ, Xiao E, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Endotoxin Stimulates Leptin in the Human and Nonhuman Primate. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1285-1291.
35. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist F et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998; 47: 913-917.
36. Fajardo ME, Malacara JM, Martínez-Rodríguez HG, Barrera-Saldaña HA. Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre- and postmenopausal women. *Steroids* 2004; 69: 425-430.
37. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-343.
38. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304: 108-114.
39. Bouret SG, Simerly RB. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 145: 2621-2626.
40. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack GM, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamishi, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in children with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 884-897.
41. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults: A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575.
42. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hijarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. From the Cover: Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 4652-4657.
43. Oral EA, Simha V, Ruia E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePauli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin-replacement therapy for liposotrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-578.
44. Unger RH, Zhou Y-T, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2327-2332.
45. Ozata M, Ozdemir IG, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance for the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686-3695.
46. Eleftheriou F, Takeda S, Ebihara K, Magre J, Patano N, Ae Kim C, Ogawa Y, Liu X, Ware SM, Craigen WJ, Robert JJ, Vinson C, Nakao K, Capeau J, Karsenty G. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 3258-3263.
47. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the *in vitro* and *in vivo* activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984; 114: 1537-1545.
48. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Van Der Ploeg LH. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-977.
49. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
50. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630.
51. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
52. English PJ, Ghatel MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JPH. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2984-2987.
53. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
54. Hinney A, Hoch A, Geller F, Schäfer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Remschmidt H, Hebebrand J. Ghrelin Gene: Identification of Missense Variants and a Frameshift Mutation in Extremely Obese Children and Adolescents and Healthy Normal Weight Students. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2716-2724.
55. Holst B, Cygankiewicz A, Jensen TH, Ankersen M, Schwartz TW. High Constitutive Signaling of the Ghrelin Receptor-Identification of a Potent Inverse Agonist. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2201-2210.
56. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 4679-4684.
57. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5510-5514.
58. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Human plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss and gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-1630.

59. Holdstock C, Engstrom BE, Obrvall M, Lind L, Sundborn M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3177-3183.
60. Saad MF, Bernaba B, Hwu C, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3997-4000.
61. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
62. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low Plasma Ghrelin Is Associated With Insulin Resistance, Hypertension, and the Prevalence of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553.
63. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51: 3408-3411.
64. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5625-5629.
65. Ostergard T, Hansen TK, Nyholm B, Gravholt CH, Djurhuus CB, Hosoda H, Kangawa K, Schmitz O. Circulating ghrelin concentrations are reduced in healthy offspring of type 2 diabetic subjects, and are increased in women independent of a family history of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 134-136.
66. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-457.
67. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY₃₋₃₆ physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
68. Coll AP, Challis BG, O'Rahilly. Peptide YY₃₋₃₆ and satiety: Clarity or confusion. *Endocrinology* 2004; 145: 2582-2584.
69. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, MüllerWieland D, Kahn CR. The role of brain insulin receptor in the control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122-2125.
70. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue is an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity* 1998; 22: 1145-1158.
71. Seeley RJ, Woods SC. Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4: 901-909.
72. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid inhibitors. *Science* 2000; 288: 2379-2381.
73. Makimura H, Mizuno TM, Yang X-J, Silverstein J, Beasley J, Mobbs CV. Cerulenin mimicks effects of leptin on metabolic rate, food intake and body weight, independent on the melatonin system, but unlike leptin, cerulenin fails to block neuroendocrine effects of fasting. *Diabetes* 2001; 50: 733-739.
74. Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med* 2003; 9: 756-761.
75. Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Verme JL, Serrano A, Rodriguez De Fonseca F, Rosengarth A, Luecke H, Di Giacomo B, Tarzia G, Piomelli D. Oleyethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- α . *Nature* 2003; 425: 90-93.
76. Kahn B. Role of AMP-activated protein kinases. A 'master fuel gauge' in hypothalamic regulation of food intake and energy balance. *Program and Abstract ENDO 2004*. L7-2.
77. Kim M-S, Park J-Y, Namkoong C, Jang P-G, Ryu J-W, Song H-S, Yun J-Y, Namgoong I-S, Ha J, Park I-S, Lee I-K, Viollet B, Youn JH, Lee H-K, Lee K-U. Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2004; 10: 727-733.