



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

Factores y mecanismos reguladores de la ingesta,  
apetito y saciedad

Factors and mechanisms regulating the intake,  
appetite and satiety.

Autor

Lydia del Val Martínez

Tutor académico: Raquel Moreno Loshuertos

27 de septiembre de 2018

## Índice

1. Resumen.....	3
2. Abreviaturas .....	4
3. Introducción .....	5
3.1 ¿Por qué comemos? .....	5
3.2 Factores que influyen en la ingesta.....	7
3.3 Homeostasis nutricional.....	9
3.3.1 Definición.....	9
3.3.2 Centros reguladores.....	9
3.3.3 Depósito de reservas.....	11
3.3.4 Gasto energético .....	12
3.4 Desórdenes del equilibrio.....	13
4. Objetivos.....	15
5. Metodología .....	16
6. Resultados y discusión:.....	17
6.1 Clasificación factores de ingesta y saciedad:.....	17
6.2 Señales ingesta-saciedad:.....	19
1. Señales cognitivas: .....	19
2. Señales gastrointestinales:.....	20
3. Señales del Sistema nervioso central:.....	27
4. Señales del estado nutricional y metabólico.....	33
5. Papel de los nutrientes:.....	37
6. Microbiota:.....	40
7. Relación sueño-ingesta: .....	40
8. Factores no fisiológicos:.....	41
7. Conclusiones.....	44
Bibliografía.....	45
ANEXO 1.....	49

# 1. Resumen.

En la alimentación intervienen un conjunto de procesos complejos que permiten al organismo mantener el suministro energético necesario. Todo ello está controlado por mecanismos reguladores de la ingesta y el gasto energético. El comienzo de la ingesta comienza o, bien por deseo o, por necesidad fisiológica y están implicadas diferentes moléculas y rutas. Unas, las orexígenas, generan hambre y otras, las anorexígenas, señalan la finalización de la ingesta. Estas moléculas están reguladas por el hipotálamo y se secretan por la presencia de alimentos en el estómago o por señales del estado metabólico del organismo.

Al comer se generan diferentes tipos de señales: estímulos cognitivos, donde entran en juego los sentidos y el placer; las señales preabsortivas, que son aquellas que se generan en el estómago; y las postabsortivas, cuando los nutrientes pasan al torrente sanguíneo, generando señales de saciedad. Además de estas señales, los nutrientes producen saciedad dependiendo de su naturaleza bioquímica, siendo unos más saciantes que otros.

El acto de comer no solo comienza por una necesidad fisiológica, sino también participan aquellos factores no fisiológicos que nos producen apetito.

La regulación de la ingesta y la saciedad actualmente está siendo muy estudiada debido a que la obesidad, por su estrecha vinculación con las principales causas de morbimortalidad, se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. La relación obesidad-resistencia insulínica-diabetes mellitus-hipertensión arterial adquiere cada día mayor importancia, por el papel cada vez más relevante de la obesidad en el desarrollo de cada una de ellas.

Por todo ello en este trabajo de fin de grado se han estudiado los mecanismos que regulan este complejo proceso.

## 2. Abreviaturas

**AG**-Ácidos grasos.  
**AgRP**- proteína relacionada con agouti  
**CART**- Transcrito regulado por cocaína y anfetamina  
**CCK**- Colecistoquinina  
**CRH**-Hormona liberadora de corticotropina  
**GABA**- Ácido gamma aminobutírico  
**GALP**- Péptido análogo de galanina  
**GH**- Hormona del crecimiento  
**GLP-1**- Péptido similar a glucagón  
**GRP**-Péptido liberador de gastrina  
**HdC**- Hidratos de Carbono  
**IL6**-Interleucina  
**IS**-Índice de saciedad.  
**MCH**- Hormona concentradora de melanina  
**Nt**- Neurotransmisor  
**NYP**-Neuropéptido Y  
**POMC**- Proopiomelanocortina  
**PP**-Polipéptido pancreático  
**PrPR**- Péptido liberador de prolactina.  
**PYY**-Péptido YY  
**SNC**-Sistema nervioso central  
**TNF**- Factor necrosis tumoral  
 **$\alpha$ -MSH**- Proteína estimuladora de  $\alpha$ -melanocito

## 3. Introducción

### 3.1 ¿Por qué comemos?

La acción de comer suele estar vinculada a la supervivencia, es decir, a la necesidad de comer, generalmente por la sensación de hambre que se genera por una depleción de depósitos, aunque, otras veces, se come aunque no exista esa sensación. La ingesta alimentaria es el proceso a partir del cual obtenemos carbohidratos, grasas, aminoácidos, vitaminas y minerales. El hambre es la motivación que nos induce a ingerir alimentos, los cuales aportan los nutrientes que requiere el organismo, mientras que la saciedad es la señal de finalizar el acto de comer.<sup>1</sup>

El proceso de alimentación, compuesto por un conjunto de mecanismos complejos que permiten al organismo mantener el suministro energético necesario, se controla mediante la regulación tanto de la ingesta como del gasto energético<sup>2</sup>. Al alimentarnos introducimos en nuestro organismo moléculas necesarias para la construcción de nuevas moléculas y que servirán como combustible de nuestras células. El alimento es combustible<sup>3,RW5</sup>.

La regulación de la ingesta es un proceso esencial ya que gracias a él hay un equilibrio entre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y la utilización de ésta<sup>4</sup>. El sistema nervioso central (SNC) recibe información del estado energético y, en respuesta a dicha información, envía señales a los diversos órganos y sistemas periféricos, para lograr un balance energético adecuado a corto y largo plazo. Estas señales se clasifican según el lugar donde se han originado, que pueden ser el SNC u órganos y tejidos, y se denominan señales centrales o periféricas y, atendiendo a su duración, señales de corto y largo plazo. Estas señales moleculares pueden tener efectos orexígenos, es decir, que generen hambre, y efectos anorexígenos, que activan vías catabólicas produciendo saciedad<sup>1</sup>.

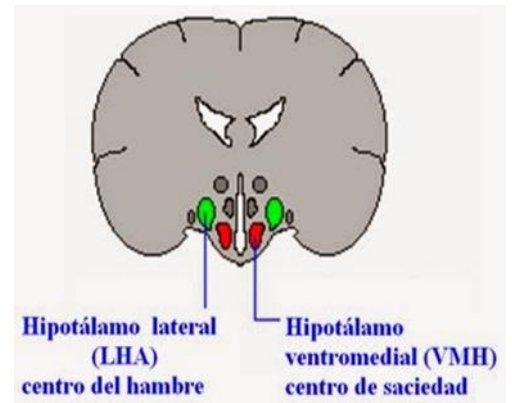


Figura 1. Ubicación en el hipotálamo de los centros de hambre y saciedad.<sup>RW1</sup>

La regulación de la ingesta es posible gracias a la coordinación entre diferentes estructuras nerviosas y alcanza la unidad funcional última del tejido adiposo, el adipocito. Esta regulación se produce en el SNC, en el hipotálamo, centro regulador del comportamiento alimentario o también conocido como el centro del bienestar, que está dividido en diferentes núcleos. En el núcleo lateral se origina el hambre y en el núcleo ventromedial el manejo y control de la saciedad durante la ingesta (Figura 1), para generar una respuesta nerviosa.

Además de estar regulada por estas señales, la ingesta también es controlada por factores fisiológicos, en los que participan numerosos péptidos que generan acciones sinérgicas o antagónicas, y no fisiológicos, como los ambientales y cognitivos, es decir, no solo se reciben señales fisiológicas sino también señales hedónicas y

cognitivas. Estas diferentes señales conducen la información hasta diferentes núcleos, donde se emitirán las señales de comienzo o finalización de la ingesta o el aumento o inhibición del gasto calórico.

La sensación de hambre puede originarse por una depleción en los depósitos energéticos o por necesidades nutricionales. Existen diferentes teorías para explicar las causas del hambre:

- La teoría glucostática, argumenta que el hambre se inicia cuando los niveles de glucosa disminuyen<sup>1,4</sup>.
- La teoría de la insulina propuesta por Mayer postula que la sensación de hambre se produce cuando los niveles de insulina aumentan<sup>1,4</sup>.
- Teoría lipostática: según Kennedy, los receptores hipotalámicos que son los encargados de regular la concentración de moléculas de composición grasa como ácidos grasos, glicerol o 3-hidroxibutirato, detectan la cantidad de grasa presente y, en el caso de ser abundante, generan señales de inhibición del hambre<sup>1,4</sup>.
- La teoría del calor propone que la sensación de hambre viene motivada por un descenso de la temperatura corporal<sup>1</sup>.
- La teoría energostática acepta que la disminución en la oxidación de nutrientes se correlaciona con el hambre y el aumento de la saciedad<sup>4</sup>.

Al tener sensación de hambre, comemos. Este acto está controlado por señales preabsortivas, que son aquellas que se generan antes de la absorción de nutrientes y en las que está implicado el tubo digestivo, que es el responsable de enviar información al hipotálamo para indicar la cantidad de alimento que hemos de ingerir, y señales postabsortivas, que son producidas por la entrada de los nutrientes al torrente sanguíneo. En este proceso también participan los estímulos hedónicos o cognitivos y las reservas de nutrientes. Cuando las señales fisiológicas de saciedad sustituyen a las señales de hambre, la ingesta finaliza<sup>2,4,5</sup>.

En conclusión, el control de la ingesta tiene lugar mediante una serie de procesos coordinados y conectados en los que intervienen señales relacionadas con el hambre, el apetito y la saciedad, factores fisiológicos, sociales y ambientales que repercuten en el hambre, el apetito y la saciedad y que, a su vez, influyen en la regulación de la ingesta, en lo que podríamos denominar el circuito ingesta-saciedad<sup>2,6</sup>.

Todo esto se regula por un sistema neuroendocrino a nivel del hipotálamo, mediante una red de neurohormonas y señales periféricas y centrales de corta y larga duración y otros factores sensoriales<sup>1</sup>.

## 3.2 Factores que influyen en la ingesta.

En el tracto gastrointestinal se origina una amplia gama de señales de control del hambre, la ingesta de comida, y la saciedad<sup>7,8</sup> que se resumen en la tabla 1. La ghrelina es el factor clave en la regulación del apetito<sup>9</sup>. Es una hormona que sintetiza a nivel del estómago<sup>10</sup> y promueve la sensación de hambre debido a su interacción con el núcleo hipotalámico<sup>11</sup>. Los incrementos de las concentraciones de ghrelina antes de comer y su descenso tras la ingesta de la comida<sup>12</sup> sugieren que sus concentraciones tienen un papel importante en el inicio de la ingesta. Así mismo, existen otras hormonas como es el caso de la insulina o la leptina que juegan un papel importante en la regulación del efecto saciante de diferentes alimentos. Recientemente se valora también la relación existente entre la producción de diversos péptidos en el tracto gastrointestinal, como el péptido inhibidor gástrico (GIP), el glucagón tipo I (GLP), el polipéptido pancreático (PP) o el péptido YY (PYY).

Además, en el proceso de elección de los alimentos, la palatabilidad es un factor importante<sup>13</sup> habiendo así mayor predisposición a la ingesta de comidas más palatables frente a otras de menos palatabilidad<sup>14</sup>. Por esta razón, será importante que la ganancia de poder saciante de un producto esté relacionada con una buena relación sabor-textura del mismo. Desafortunadamente, en general, el poder saciante de un producto está inversamente relacionado con su palatabilidad<sup>15</sup>.

**Tabla 1: factores fisiológicos implicados en la ingesta-saciedad.**

FACTOR REGULADOR	AUMENTO INGESTA	DIMINUCIÓN INGESTA
Péptidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ghrelina</li> <li>• NYP</li> <li>• Galanina</li> <li>• AgRP</li> <li>• Orexinas A y B</li> <li>• B-endorfinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCK</li> <li>• Enterostatina</li> <li>• GLP-1</li> <li>• Somatostatina</li> <li>• Amilina</li> <li>• GRP</li> <li>• PYY</li> <li>• POMC</li> <li>• Péptido CART</li> <li>• PrRP</li> <li>• Neurotensina</li> <li>• PP</li> <li>• Urocortina</li> <li>• Bombesina</li> <li>• GIP</li> </ul>
Hormonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormona tiroidea</li> <li>• MCH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRH</li> <li>• <math>\alpha</math>-MSH</li> <li>• Glucagón</li> <li>• Oxintomodulina</li> <li>• Leptina</li> <li>• Insulina</li> <li>• Obestanina</li> <li>• Oxitocina</li> <li>• TRH</li> <li>• Gastrina</li> </ul>
Monoaminas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noradrenalina(<math>\alpha</math>-2)</li> <li>• GABA</li> <li>• Adrenalina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotonina</li> <li>• Noradrenalina (<math>\alpha</math>-1 y <math>\beta</math>-2)</li> <li>• Dopamina</li> <li>• Histamina</li> </ul>
Metabolitos		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuerpos cetónicos</li> <li>• Oleiletanolamida</li> </ul>
Otros	Endocannabinoides	Citocinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL6</li> <li>• TNF<math>\alpha</math></li> </ul>



## 3.3 Homeostasis nutricional.

### 3.3.1 Definición.

La homeostasis es el conjunto de fenómenos de autorregulación que conducen al mantenimiento de la constancia de las propiedades y de la composición del medio interno de un organismo. También se habla de homeorresis frente a homeostasis, ya que la estabilidad es una forma de equilibrio dinámico que se hace posible gracias a una red de sistemas de control realimentados, que constituyen los mecanismos de autorregulación de los seres vivos y no de forma estática<sup>RW2</sup>.

Por ello podemos definir la “Homeostasis nutricional” como el conjunto de procesos fisiológicos implicados en la digestión, absorción y almacenamiento de nutrientes, además de su utilización y consumo con el objetivo de mantener un equilibrio adecuado y un peso más o menos constante<sup>2</sup>.

El proceso se inicia con la ingestión de los alimentos y continúa con la digestión y absorción, donde participan numerosas enzimas y hormonas gastrointestinales. Tras estos procesos se genera la distribución y llenado de depósitos, que serán utilizados durante la fase de ayuno. En esta fase, las señales energéticas y los nutrientes ejercen un control que permite utilizar los depósitos almacenados en la fase de distribución para la generación de energía mediante diferentes procesos metabólicos como la lipólisis que induce la descomposición de triacilgliceroles en ácidos grasos, la glucogenólisis, que es un proceso catabólico mediante el cual el glucógeno se degrada a glucosa y la gluconeogénesis que es una vía anabólica que tiene lugar en el hígado durante la fase de ayuno para sintetizar glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos, lactato, piruvato y glicerol y que pueda ser utilizada como combustible por otros tejidos, especialmente el cerebro<sup>2,4</sup>.

Es un ciclo donde todo está relacionado, un sistema de control por el cual logramos mantener un estado nutritivo relativamente constante a pesar de las grandes variaciones en la ingesta y actividades ejercidas, según Daniel Bunout<sup>5</sup>.

### 3.3.2 Centros reguladores.

La sensación de hambre y saciedad es controlada por diferentes factores. Los factores fisiológicos regulan centros concretos del encéfalo, particularmente el hipotálamo.<sup>RW3</sup>

En el hipotálamo se encuentran los centros del hambre y de la saciedad. Estos centros contienen numerosos receptores de neurotransmisores y de las hormonas que regulan la conducta alimentaria.<sup>RW3</sup>

Los núcleos laterales del hipotálamo actúan como centro de la alimentación, pues cuando se estimulan se produce hiperfagia y si se destruyen se produce una inanición

progresiva que provoca adelgazamiento, debilidad muscular y reducción del metabolismo.<sup>RW3</sup>

El centro lateral produce estímulos motores de búsqueda de alimento y señales anabólicas como el aumento de insulinemia, síntesis hepática de glucógeno y secreción gástrica de ácido<sup>5</sup>.

El núcleo ventromedial, en cambio, es el centro de saciedad. Su estimulación induce la saciedad completa, genera rechazo a alimentos apetitosos y produce respuestas catabólicas, es decir, glucogenólisis, disminución de la secreción gástrica y aumento de niveles de ácidos grasos y glucagón<sup>5</sup>. Si éste se destruye se desarrolla una ingesta voraz.<sup>RW3</sup>

Los núcleos paraventriculares, dorsomediales y arqueados también contribuyen en la ingesta de distintas formas:

- Núcleos paraventriculares: determinan una alimentación exagerada<sup>RW3</sup>
- Núcleos dorsomediales: modifican la conducta alimentaria disminuyendo la ingesta.<sup>RW3</sup>
- Núcleos arqueados: centros donde se unen numerosas hormonas liberadas en el tubo digestivo y el tejido adiposo que regulan la ingestión de alimentos y consumo energético<sup>RW3</sup>. Hay una gran comunicación entre las neuronas hipotalámicas y dichos centros que coordinan los procesos que regulan el comportamiento alimentario.<sup>RW3</sup>

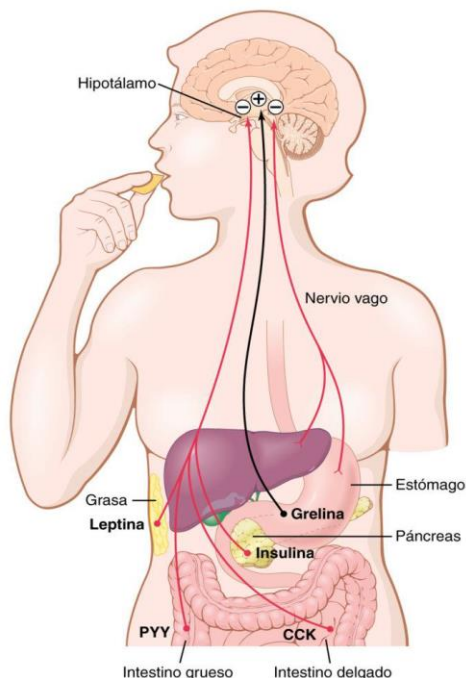


Figura 2: las diferentes procedencias de las señales que llegan al hipotálamo.

Fuente: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

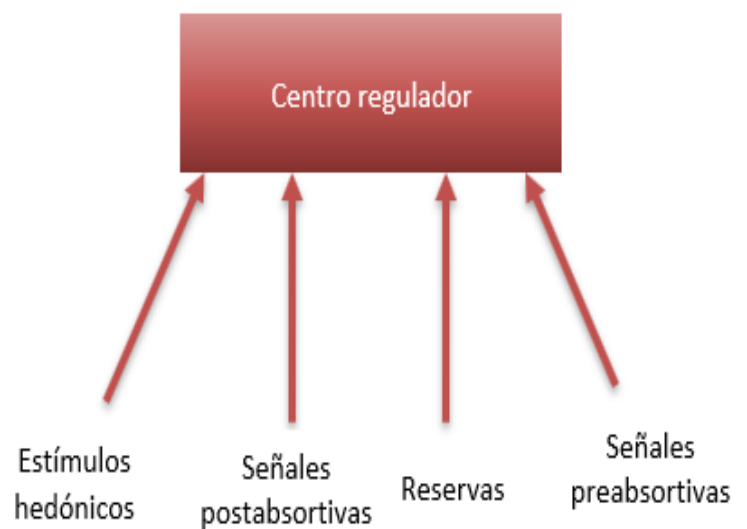


Figura 3: Los diferentes estímulos que llegan al hipotálamo.

Imagen adaptada de Daniel Bunout<sup>5</sup>.

El hipotálamo recibe numerosas señales (figura 3):

- Señales preabsortivas: señales nerviosas del tubo digestivo que favorecen el llenado gástrico.
- Señales postabsortivas: señales químicas de nutrientes en sangre (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) para controlar la saciedad.
- Hormonas gastrointestinales: Secretadas en estómago e intestino estimulando saciedad o ingesta, como en el caso de la ghrelina.
- Hormonas liberadas por el tejido adiposo: Leptina e insulina indican el estado nutricional del organismo.
- Señales de la corteza cerebral (vista, olfato y gusto) <sup>RW3</sup>.

Pero, además, el hipotálamo secreta hormonas como las tiroideas y las suprarrenales que son importantes para el equilibrio y el metabolismo <sup>RW3</sup>.

### 3.3.3 Depósito de reservas.

Fase de inicio: Comienza con la ingesta, bien por necesidad fisiológica o por los estímulos recibidos por el alimento.

Fase de consumo: Se inicia tras la ingestión y se caracteriza por el paso del bolo y por el desarrollo de todos los mecanismos implicados en la digestión del alimento, como son la secreción de saliva, secreción de ácido clorhídrico, la insulina y demás respuestas.

Fase de término: En esta etapa entran en juego diversas señales de llenado gástrico y de saciedad <sup>1</sup>.

Al levantarnos nuestro tubo digestivo se encuentra vacío y requerimos alimentarnos para poner en funcionamiento el SNC, pero incluso sin ingerir alimentos nuestro cerebro y organismo tendrán energía suficiente gracias a los depósitos a corto plazo, es decir, los hidratos de carbono (HdC) almacenados en forma de glucógeno. <sup>RW5</sup>

Al comer, el páncreas segrega insulina, una hormona que promueve el paso de glucosa a glucógeno, para ser almacenado en hígado y músculo como depósito de reserva. En la fase de ayuno la concentración de glucosa en sangre disminuye, lo que provoca que el páncreas deje de secretar insulina y se estimule la liberación de glucagón, cuya acción es inversa, es decir, convierte el glucógeno en glucosa. El cerebro utiliza casi exclusivamente la glucosa, pero, durante la fase de ayuno, el resto de los tejidos pueden utilizar otro tipo de combustibles como los ácidos grasos, que provienen de la degradación de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo. Los triacilglicerolos constituyen la principal reserva energética animal. Se almacenan en el tejido adiposo, concretamente en los adipocitos que son células especializadas en la reserva y metabolismo de estas moléculas cuando las necesidades energéticas lo requieren <sup>3,4,RW5</sup>.

En la fase de ayuno la actividad simpática es mayor y por lo tanto, se favorece la degradación y utilización de las macromoléculas de reserva mediante diferentes procesos metabólicos como la lipólisis y la glucogenólisis <sup>RW5</sup>. Los axones simpáticos sobre el tejido adiposo, las catecolaminas y el glucagón provocan que los triglicéridos

se descompongan. El glicerol pasa al hígado donde se convierte en glucosa para ser utilizado por el cerebro mientras los ácidos grasos serán utilizados como combustible por otros tejidos como el hígado, el músculo o el corazón. Esto ocurre debido a que la glucosa no es liposoluble y no es capaz de atravesar la membrana si no es con un transportador específico de glucosa controlado por la insulina. Pero en el cerebro no es así, no necesita la ayuda de la insulina para transportar la glucosa al interior. Es decir, la glucosa puede entrar en el interior de la célula haya insulina o no<sup>3,4,RW5</sup>.

Cuando el ayuno es prolongado se activa la descomposición de proteínas en forma de aminoácidos, que puede ser usadas por todo el organismo menos el sistema nervioso.<sup>RW5</sup>

### 3.3.4 Gasto energético

La regulación del balance energético depende de lo que se consume y lo que se gasta. Este gasto está dividido en tres componentes principales. El gasto ligado al mantenimiento del organismo o metabolismo basal; aquel que deriva de la actividad física, que es variable dependiendo del individuo; y la acción termogénica de los alimentos<sup>2</sup>.

Si el consumo de alimentos y el gasto energético se encuentran en equilibrio, el peso del cuerpo se mantiene constante. Este equilibrio puede ser positivo o negativo, lo que puede derivar en el aumento o pérdida de peso respectivamente. Si nuestra ingesta energética supera el gasto energético de manera habitual, es decir, si el equilibrio es positivo, este excedente se deposita en forma de tejido adiposo en la zona abdominal<sup>2</sup>.

El gasto energético se puede dividir en tres componentes (figura 4):

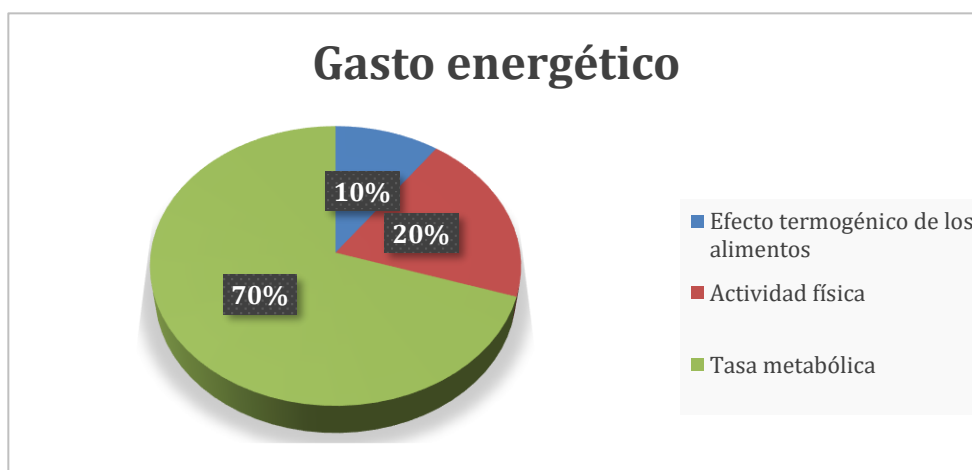


Fig.4 División gráfica del gasto energético total.

- Tasa metabólica, que ocupa el 70%, y podría definirse como el nivel mínimo de energía que necesitamos para mantener nuestras funciones vitales. Varía según factores como la edad, el género, el peso o la genética entre otros.

- El efecto termogénico de los alimentos (10%) es decir, la energía necesaria para digerir alimentos.
- La actividad física factor que resulta variable dependiendo del individuo. Así un individuo sedentario gastaría 10-15% mientras un individuo activo puede llegar a un 30% o más.

La energía gastada se modifica por el efecto de la actividad física, pero, para evitar los déficits o los excesos de energía, deberíamos realizar una modificación en la ingesta para corregir desequilibrios y conservar el peso<sup>2</sup>.

El equilibrio energético se mantiene pese a haber desequilibrios en la ingesta, pero la alta incidencia de sobrepeso y obesidad advierte que no todos los individuos logran mantener un equilibrio entre energía ingerida y energía gastada<sup>2</sup>. Las moléculas implicadas en la regulación poseen efectos sobre el gasto energético y, por lo tanto, serán elementos modificadores de la ecuación del balance energético<sup>6</sup>.

### 3.4 Desórdenes del equilibrio.

Como se ha mencionado anteriormente la regulación de la ingesta, el mantenimiento del balance energético y la conservación del peso corporal necesitan un sistema perfectamente organizado para evitar enfermedades como la obesidad y la desnutrición, ya que dichas enfermedades se presentan cuando este sistema falla<sup>1</sup>. Estudios actuales confirman la necesidad de la investigación de los procesos de regulación como alternativa terapéutica para enfermedades como la obesidad, la anorexia, la bulimia o alteraciones nutricionales secundarias a neoplasias<sup>6</sup>.

La obesidad es una enfermedad crónica, que constituye la principal enfermedad relacionada con la alimentación en los países industrializados. En la actualidad, se ha convertido en un problema de salud pública por su estrecha vinculación con las principales causas de morbilidad. La relación obesidad-resistencia insulínica-diabetes mellitus-hipertensión arterial adquiere cada día mayor importancia, por el papel cada vez más relevante de la obesidad en el desarrollo de cada una de ellas.<sup>RW7</sup>

Se produce por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía, con el incremento de la grasa corporal. En raras ocasiones la obesidad se relaciona solo con factores genéticos o es la consecuencia de alteraciones hormonales. En la mayoría de los casos, por el contrario, se produce por un conjunto de factores donde se unen factores genéticos y ambientales.<sup>2</sup>

Estos factores son los ambientales, socioeconómicos y culturales e incluyen los cambios en el estilo de vida, los hábitos alimentarios y la actividad física. Otro de los factores importantes a destacar es la saciedad<sup>2, 16,17</sup>.

En la bibliografía científica se pueden encontrar numerosos estudios sobre la regulación de la ingesta que resultan útiles para encontrar una relación entre la etiología de estos desórdenes, por ejemplo, unión entre los factores genéticos y factores ambientales por un lado y elementos como el apetito y saciedad, así como la identificación de causas monogénicas como la deficiencia de la leptina o de sus

receptores<sup>6</sup>. En casos en los que la obesidad es extrema las diferencias genéticas relacionadas con mecanismos cerebrales encargadas de la ingesta y el metabolismo son la causa directa. Pero en la gran mayoría de los casos de sobrepeso y obesidad son debidos a factores ambientales<sup>3</sup>.

La anorexia y la bulimia son trastornos de la conducta alimentaria graves. Estos trastornos pueden provocar enfermedades como osteoporosis, problemas cardiacos y otros síntomas como caída del cabello, cese de la menstruación o rotura de uñas. Además, un alto porcentaje de enfermos muere debido a la potente inanición<sup>3</sup>. La mayoría de los casos son derivados de un conjunto de factores psicológicos, biológicos y socioculturales. Los tratamientos principales son la psicoterapia familiar e individual, pero muchas veces no son efectivos. Se han investigado tratamientos nuevos y más efectivos<sup>18</sup>. En un estudio realizado a personas con cáncer que presentan anorexia se ha observado una reducción en la actividad hipotalámica frente la que presentan enfermos oncológicos que no presentan anorexia, lo que sugiere un control en la regulación del apetito para evitar la anorexia durante el cáncer<sup>19</sup>, así como una disminución en la concentración de leptina y aumento de ghrelina<sup>6</sup>.

## 4. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica identificando los diferentes factores implicados en la ingesta y en la saciedad, para alcanzar así unos objetivos concretos:

- Identificar moléculas relacionadas con la ingesta y la saciedad
- Identificar el mecanismo de acción de dichas moléculas para provocar efecto anorexígeno u orexígeno
- Relacionar el papel de diferentes factores para comprender el ciclo ingesta-saciedad
- Relacionar factores exteriores con influencia en los mecanismos reguladores de la ingesta, el apetito y la saciedad
- Exponer la influencia de los nutrientes sobre la ingesta

## 5. Metodología

Con el fin de conseguir los objetivos planteados en este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, realizando una búsqueda detallada y exhaustiva de artículos, revistas, estudios experimentales e información científica, usando bases de datos como Medline, Scielo, Pubmed, Google scholar y OMS.

El periodo de búsqueda ha abarcado el periodo de marzo-junio de 2018.

Los criterios de inclusión para la elección de los artículos y trabajos en dicha revisión han sido:

- Artículos de habla inglesa o española.
- Artículos que estudiaran las moléculas implicadas en la saciedad
- Artículos que estudiaran las moléculas con efecto orexiante
- Artículos que relacionaran ingesta y saciedad
- Artículos con preferencia por los factores no fisiológicos
- Estudios experimentales sobre saciedad e ingesta.

Además de usar como base de trabajo dichos estudios, conforme iba encontrando artículos me apoyaba en sus referencias y bibliografías.

Los términos de búsqueda han sido saciedad, ingesta, regulación u homeostasis, entre otros.

Durante el proceso de resultados y discusión he realizado búsquedas más específicas para la comprensión adecuada de los diferentes procesos y mecanismos de dichos factores.



## 6. Resultados y discusión:

*“Gracias a los numerosos estudios realizados sobre la regulación de la ingesta, el efecto de la saciedad, las hormonas implicadas y otros aspectos, sabemos que todos estos factores dependen de la actividad cerebral.”*, Victoria Moreno, directora del instituto de Investigación de Ciencias de la Alimentación del CSIC<sup>RW4</sup>.

Los principales factores implicados en el control de la saciedad se clasifican según diferentes características. Algunos autores destacan el poder de las hormonas gastrointestinales frente a los estímulos exógenos, otros destacan el poder que los alimentos ejercen en la ingesta regulándola a través de nuestros sentidos y otros sobre la importancia de saber diferenciar los diferentes tipos de hambre que sentimos y controlar así nuestra ingesta, tanto en cantidad como en calidad. Todo ello está controlado por nuestro hipotálamo, donde llegan señales procedentes de todo el organismo.

### 6.1 Clasificación factores de ingesta y saciedad:

Podemos hacer una distinción entre la saciedad, regulada por señales nerviosas y liberación de distintas sustancias, y las ganas de comer, sensación más vinculada a estímulos hedónicos recibidos a través de la vista, el oído, el gusto, el olfato y el tacto.

Diversos estudios proponen diferentes formas de clasificar los factores implicados en los procesos de ingesta y saciedad.

Según J. Salvador y G. Frühbeck<sup>3</sup>, es necesario establecer un punto de unión entre lo genético, lo ambiental y las causas monogénicas. Como mecanismo principal de regulación propone los péptidos sintetizados en los diferentes tejidos como el tracto gastrointestinal, el tejido adiposo, el páncreas y el SNC. Estos péptidos interactúan entre sí junto con señales neurales para conducir la información. Estas señales no sólo controlan la ingesta, sino que también regulan funciones relacionadas con la inmunidad, la inflamación, el sistema cardiovascular, el metabolismo óseo, la respuesta al estrés y el estado de ánimo, por lo que hay una alta relación entre la alteración de la ingesta y las enfermedades sistémicas, la alteración homeostática o trastornos psiquiátricos por las variaciones de los péptidos reguladores del comportamiento alimenticio.

Las señales las divide en:

- Señales procedentes del tracto gastrointestinal: CCK, GLP-1, PYY y ghrelina, como péptidos principales.
- Señales informativas del estado nutricional y metabolismo: insulina, leptina y nutrientes circulantes en el torrente sanguíneo.
- Señales originadas en el sistema nervioso central: NPY, AgRP, Melanocortinas, CART, MCH y Orexinas<sup>3</sup>.

Para las investigadoras Elizabeth A.Bell y Barbara J.Rolls<sup>2</sup>, el hecho de comer está principalmente relacionado con los efectos cognitivos, orosensoriales y postingestivos. En su estudio, proponen una división general entre factores fisiológicos y factores extrafisiológicos (Tabla 2) y añaden el factor de composición de alimentos.

**Tabla 2: Clasificación de los diferentes factores que regulan la ingesta<sup>2</sup>.**

FACTOR FISIOLÓGICO	FACTOR EXTRAFISIOLÓGICO
-Estimulación sensorial -Señales gastrointestinales -Factores circulantes y señales químicas	-Influencia del ambiente relativo a la alimentación -Hábitos, creencias y actitudes.

E. Gonzalez-Jimenez y J.Schmidt<sup>4</sup>, por su parte, se centran en el concepto de homeostasis nutricional, en el que las hormonas gastrointestinales actúan como las principales moduladoras, siendo la ghrelina la hormona principal y más importante. Los autores dividen las señales de regulación de la ingesta según su duración (a corto, medio o largo plazo) y procedencia (señales centrales o periféricas) y las subdividen en anorexígenas y orexígenas (tabla 3).

**Tabla 3: Clasificación de señales centrales y periféricas en moléculas orexígenas y anorexígenas<sup>4</sup>.**

	Señales centrales	Señales periféricas
Orexígenas	-NPY -MCH	-Ghrelina
Anorexígenas	- $\alpha$ -MSH -CRH -TRH	-Leptina -Insulina

Daniel Bunout<sup>5</sup>, propone que el equilibrio entre lo que se ingiere y lo que se quema, se consigue gracias a la acción conjunta de un “ponderostato”, que regula la ingesta de nutrientes, y señales que indiquen la saciedad y terminen en un centro regulador. Todos estos elementos reguladores estarían también influenciados no solo por factores fisiológicos sino también por estímulos hedónicos procedentes de los sentidos.

La clasificación según este estudio sería en sustancias reguladoras de la ingesta; sustancias peptídicas y sustancias no peptídicas<sup>5</sup>.

Según Jan Chozen Bays, pediatra de Harvard y autora de “Mindful eating a guide to rediscovering a healthy and joyful relationship with food”, existen 7 tipos diferentes de hambre<sup>20</sup>.

- Hambre de vista, producida al ver un alimento que nos apetece.
- Hambre de olfato, que aparece al oler un alimento apetecible.
- Hambre de boca, que induce a comer para experimentar y probar comida.

- Hambre de estómago, en la que la sensación del estómago vacío nos hace comer.
- Hambre celular, que surge para satisfacer antojos.
- Hambre de pensamiento, que se genera para compensar una insatisfacción.

Según sus investigaciones y como doctora, propone que para controlar la ingesta debemos prestar atención plena al momento de la ingesta, es decir, es necesaria la estimulación sensorial, para saber regular la ingesta<sup>RW4, 20</sup>.

## 6.2 Señales ingesta-saciedad:

En este trabajo se van a tener en cuenta todos aquellos estímulos que influyen a la hora de la ingesta sin destacar unos sobre otros.

La clasificación se realizará empezando por las señales fisiológicas y luego los factores no fisiológicos.

Se comenzará con las señales cognitivas, teniendo en cuenta los estímulos hedónicos que nos producen los alimentos y la información enviada por los sentidos; a continuación, con las señales gastrointestinales que subdividiremos en preabsortivas y postabsortivas, ya que son estímulos que se van a crear durante y tras la ingesta.

La siguiente clasificación serán las señales a nivel del SNC donde convergen todas las citadas anteriormente y, por último, señales que nos informan del estado metabólico y nutricional.

Esta clasificación no tiene un orden cronológico ya que no se trata de una fase, sino de un ciclo en el que todos los factores, que se citarán a continuación, influyen unos sobre otros.

### 1. Señales cognitivas:

Las primeras señales que se relacionan con el acto de comer son las sensoriales<sup>2</sup> pues la comida estimula los cinco sentidos. En respuesta a esto, se produce salivación, aumento de la insulina y secreción ácida y se genera una reacción en el cerebro que es interpretada como hambre. En cambio, el olor y la vista se relacionan más con señales de apetito. Estas señales también actúan en la finalización de la ingesta, cuando, por ejemplo, se está consumiendo un alimento, pero otro resulta más apetecible<sup>2</sup>.

Los atributos de los alimentos tienen una gran importancia a la hora del consumo debido a la saciedad sensorial específica. La cantidad de alimento que se ingiere aumenta cuando sus componentes poseen propiedades sensoriales diferentes<sup>21</sup>. Los alimentos cuyo valor de saciedad sensorial específica sea alto pueden ayudar al mantenimiento del peso corporal. Un estudio afirmaba que la ingesta continuada de un mismo alimento con alta densidad calórica disminuía su saciedad sensorial específica, lo que puede llevar a un aumento de su ingesta por la disminución de dicho factor<sup>22</sup>. Aquí también entra en juego la genética ya que “cada uno tiene un número diferente de papilas en la lengua, hay trabajos que sugieren que la cantidad de papilas gustativas puede afectar a la dieta porque determina la preferencia por

unos u otros sabores”, justifica Victoria Moreno, investigadora del CSIC<sup>RW4</sup>, justificando así la existencia de gustos innatos<sup>23</sup>.

Algunos estudios afirman que existen dos tipos de procesos; la saciedad, aquella mediada por una cascada de procesos cognitivos, señales preabsortivas y señales postabsortivas y que ocurre al terminar de comer, y la saciación, regida por los cinco sentidos, es decir, una fase sensorial que se produce durante la fase prandial y está controlada por la palatabilidad, el índice de saciedad y la densidad calórica<sup>24,25</sup>. La saciación promueve la cantidad de alimento y la finalización de la ingesta, mientras que la saciedad se refiere a las señales postprandiales coordinadas por las señales neuronales, gastrointestinales, químicas y mecánicas que producen los alimentos y que afectan a la siguiente comida<sup>7</sup>.

Al diferenciar estos procesos se podrían diseñar nuevas estrategias para controlar el incremento de la ingesta<sup>24</sup>.

La palatabilidad de los alimentos es otro factor importante a tener en cuenta a la hora de elegirlos, su olor, sabor y textura. Se cree que la palatabilidad tiene una gran influencia sobre el poder saciante de los alimentos<sup>25</sup>.

Las grasas son los componentes con mayor palatabilidad ya que son los responsables de textura, olor y aroma de los alimentos<sup>25</sup>. Los azúcares también presentan una alta palatabilidad lo que favorece un sobreconsumo y aumenta el valor energético de la ingesta<sup>25</sup>.

Actualmente existe una preferencia a consumir alimentos ricos en azúcares y grasas ya que son las sustancias con mayor palatabilidad, en comparación con aquellos alimentos ricos en sal y grasa<sup>25</sup>.

Un estudio afirmó que la palatabilidad estimula el apetito y la velocidad de ingesta y que la introducción de pausas no mejora la ingesta, así se descarta la idea de pausar durante las comidas como método saciante<sup>14</sup>.

## 2. Señales gastrointestinales:

Estas señales se producen inicialmente en el estómago y también se denominan señales pre y postabsortivas<sup>5</sup>. Son aquellas que suceden en el estómago donde se produce distensión y vaciamiento gástrico<sup>5</sup>. En el estómago hay gran cantidad de mecanorreceptores que llevarán señales a través de neurotransmisores<sup>7</sup>. El estómago es capaz de detectar nutrientes, pero esto no genera saciedad<sup>7</sup>. Las señales intestinales serán las encargadas de mandar la información de saciedad. Aunque en el estómago haya péptidos que puedan reducir la ingesta de alimentos, no queda comprobado que hayan sido regulados por los nutrientes ingeridos, es decir, podríamos decir que "la saciedad gástrica es volumétrica, la saciedad intestinal es nutritiva"<sup>7</sup>.

## 2.1 Señales preabsortivas:

Estas señales inducen saciedad durante y tras la comida antes de la absorción de los nutrientes<sup>5</sup>. La comida llega al estómago y estimula receptores mecánicos de estiramiento y quimiorreceptores<sup>2</sup>. Es decir son señales nerviosas del tracto digestivo generadas en el estómago<sup>5,7</sup>. Estos procesos pueden denominarse saciedad inmediata<sup>16</sup>.

### 2.1.1 Distensión de estómago:

La sensación de hambre se identifica mediante estómago vacío, ruidos gástricos, dolores de estómago, ligeros dolores de cabeza, náuseas, etc.<sup>25</sup>

Cuando comemos el alimento llega al estómago y esta sensación finaliza, debido a la recepción de señales de plenitud de estómago<sup>2</sup>. Un estudio que investigaba la función de la distensión gástrica introduciendo balones gástricos dentro del estómago, concluyó que la ingesta de comida era menor si se administraba agua a dicho balón gástrico<sup>2</sup>. Algunos investigadores, sin embargo, afirmaron que esto se debía a las molestias provocadas por el balón<sup>2</sup>.

También debemos hablar de capacidad gástrica. Una persona con mucha capacidad gástrica podrá consumir más alimentos y tardar más en sentir plenitud que una con una menor capacidad. En un estudio se llegó a la conclusión de que las personas obesas tenían mayor capacidad gástrica que aquellos sujetos delgados<sup>2</sup>.

De ahí que una de las operaciones más frecuentes para el tratamiento de la obesidad sea reducir la capacidad gástrica y así el peso corporal<sup>2</sup>.

#### 2.1.1.1 Cirugía bariátrica:

Es uno de los tratamientos más eficaces para los pacientes con obesidad mórbida. Esta operación no sólo afecta a la capacidad gástrica, sino también a la absorción de nutrientes, alternando la secreción de péptidos secretados a nivel gastrointestinal. Este hecho puede ser un factor para una evolución de la cirugía para la reducción de peso.

Una de las técnicas quirúrgicas más conocidas es el *bypass* gástrico cuyos efectos se deben a la malabsorción intestinal que provoca.

Tras la operación de *bypass* se observa que las concentraciones de ghrelina reducen, lo que contribuye a una reducción de apetito. También actúa sobre otras hormonas provocando el aumento de PYY-36, que favorece la saciedad, y la elevación de hormonas gastrointestinales como CCK y GLP-1<sup>3</sup>.

### 2.1.2 Vaciamiento gástrico:

El vaciamiento gástrico también es un importante regulador de la ingesta ya que existe una interacción entre estómago e intestino delgado<sup>2</sup>. Cuanto mayor tiempo esté el estómago lleno, mayor tiempo duración tendrá la sensación de plenitud y, por tanto, más se retrasará la aparición de hambre.

Diferentes estudios relacionan el vaciamiento gástrico con la composición de los alimentos y el volumen gástrico<sup>2</sup>. La función de saciedad del intestino no es solo

provocada por el vaciamiento gástrico, sino también por la estimulación de los nutrientes presentes en el mismo sobre la saciedad<sup>2</sup>.

Los estímulos más conocidos que retardan el vaciamiento gástrico son:

- El grado de distensión abdominal
- El grado de irritación de la mucosa gástrica
- El grado de acidez y osmolaridad del bolo alimenticio
- La presencia de proteína y grasa en la comida.
- La textura de la comida, siendo los líquidos más rápidos en vaciar en comparación a los sólidos.

Además, algunas hormonas secretadas a nivel gastrointestinal como CCK, GIP y secretina, también favorecen el retraso de vaciamiento gástrico<sup>26</sup>.

## **2.2. Señales postabsortivas:**

Son aquellas señales que producen los metabolitos de los alimentos tras ser ingeridos<sup>25</sup>. En el intestino se generan péptidos intestinales en respuesta a los alimentos ingeridos<sup>7</sup>, además hay que tener en cuenta aquellos nutrientes ya presentes en plasma que nos informan del estado nutricional<sup>5</sup> y hormonas secretadas en respuesta a las señales preabsortivas, como bombesina y somatostatina.

Se generan señales a corto plazo, procedentes de la cantidad de nutrientes circulantes, de los metabolitos generados por el catabolismo de éstos y de hormonas peptídicas segregadas tras la ingesta. A pesar de ser señales a corto plazo, interaccionan con señales a largo plazo como la insulina, la leptina y la ghrelina. La insulina y la leptina además de estimularse por el tejido adiposo también son estimuladas por nutrientes y la ingesta calórica<sup>5,16</sup>.

### **2.2.1 Nutrientes circulantes:**

Los niveles de nutrientes presentes en plasma pueden darnos información sobre el estado nutritivo del sujeto para así mantenerlo constante<sup>5</sup>.

1. La glucosa es utilizada como combustible por el SNC. Se planteó la existencia de glucorreceptores en el hipotálamo, aunque esta relación no se ha confirmado dado que la glucemia no parece influir en la sensación de hambre<sup>5</sup>. Por el contrario, la teoría glucostática sugiere que la glucemia es la reguladora del comportamiento alimentario, observándose un aumento de la actividad del hipotálamo ventromedial y lateral tras su aplicación<sup>3</sup>. Bien es sabido, que la hipoglucemia induce hambre<sup>3</sup>. Sin embargo, el diabético descompensado tiene hiperfagia a pesar de mantener los niveles de glucosa altos. Así, se llega a la conclusión de que no son los niveles de glucosa circulante sino su oxidación en los tejidos, especialmente el hígado, lo que interviene en la sensación de hambre<sup>5</sup>.

2. Los ácidos grasos circulantes reflejan la acumulación de tejido adiposo y se encargan de la regulación a largo plazo<sup>5</sup>. Niveles altos de ácidos grasos provocan señales de saciedad. Su oxidación también produce respuesta de saciedad mientras la inhibición de su oxidación provoca el aumento de la ingesta<sup>3</sup>. La teoría lipostática sugiere que los receptores hipotalámicos, al detectar una cantidad alta de grasa presente, generan señales de inhibición de la ingesta<sup>1,4</sup>.

### 2.2.2 Oxidación de nutrientes:

La teoría energostática defiende que la disminución en la oxidación de nutrientes aumenta la saciedad<sup>4</sup>. Los productos de oxidación de la glucosa glicerol y malato deprimen el hambre, lo que demuestra el efecto saciante de la glucosa mediado por sus productos de degradación<sup>5</sup>. También la oxidación de piruvato a lactato y, finalmente, a acetil-coA son señales de saciedad<sup>5</sup>.

La importancia de la oxidación también viene dada por la temperatura, ya que es una reacción termogénica, que produce un aumento de temperatura que estimularía el metabolismo oxidativo en el hígado y generaría señales de saciedad<sup>5</sup>.

Si la proporción de hidratos de carbono, proteínas y grasas en la dieta cubren los requerimientos del individuo, estos se metabolizarán en la misma proporción que se ingirieron. Se ha observado que, si la ingesta es excesiva y produce un balance energético positivo, se incrementa la oxidación de hidratos de carbono y se suprime la de los ácidos grasos, provocando su acumulación en el tejido adiposo. Por el contrario, si existe un balance negativo, la oxidación de HdC se suprime y se eleva la de ácidos grasos<sup>25</sup>.

### 2.2.3 Hormonas gastrointestinales:

#### a. Péptido Liberador de gastrina (GRP) y Bombesina:

Son péptidos análogos. GRP es un péptido producido por células endocrinas de la mucosa gástrica<sup>3</sup> que aumenta la secreción de gastrina y disminuye el vaciamiento gástrico y, a nivel central, disminuye la ingesta y el apetito<sup>1</sup>.

La bombesina actúa inhibiendo el volumen de alimentos ingeridos en cada comida y es liberado en respuesta a la distensión gástrica. La vagotomía no inhibe su acción, por lo que se piensa que actúa a nivel hipotalámico<sup>5</sup>.

#### b. Somatostatina:

Es liberada cuando se produce distensión gástrica y actúa a través del nervio vago<sup>5</sup>. Su administración central o sistémica ha demostrado reducir la ingesta en animales, además de inhibir otros péptidos intestinales como GIP y GLP-1<sup>3</sup>.

#### c. Ghrelina:

La ghrelina es una hormona de origen gastrointestinal y la única con efecto orexiante procedente del estómago<sup>3</sup>. Afecta a la ingesta y la regulación de la glucosa en

sangre<sup>27</sup>, así como a la conservación de energía mediante el control del gasto energético<sup>28</sup>. La ghrelina pertenece a la familia de secretagogos de la hormona de crecimiento (GH), lo que interviene en su liberación<sup>3</sup>. Además de regular la ingesta tiene numerosas acciones centrales y periféricas en diferentes áreas<sup>1,28</sup>:

- Aprendizaje y memoria
- Motilidad intestinal y secreción de ácido gástrico
- Ritmo de sueño/vigilia
- Comportamiento de búsqueda de recompensa
- Sensación de sabor dulce
- Utilización de grasa (↓)
- Expresión NPY/AgRP (↑)
- Cociente respiratorio (↑)
- Actividad simpática (↓)
- Secreción de GH (↑)

La ghrelina actúa a través de diferentes mecanismos dependiendo de las interacciones con otras moléculas esquematizadas en la figura 5<sup>3,29</sup>.

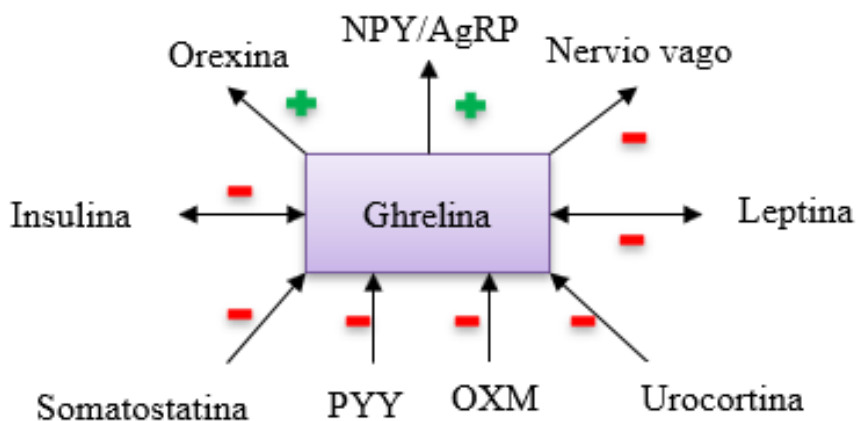


Figura 5. Ilustración J.Salvador y G.Frühbeck<sup>3</sup>

El nervio vago contiene receptores de ghrelina y a través de esta vía la ghrelina puede inducir la activación neuronal influenciando la motilidad y secreción gástrica, así como el apetito y el gasto energético. La vagotomía reduce la acción orexante de la ghrelina.

El sistema NPY/AgRP es el mecanismo principal por el que la ghrelina tiene su efecto orexante ya que actúa sobre el núcleo arqueado donde se encuentran las neuronas que expresan los péptidos NPY (Neuropéptido Y) y AgRP (proteína relacionada con agouti), cuyo efecto es antagonizar los efectos anorexiantes. La ghrelina actúa antagonizando los efectos de la leptina sobre NPY/AgRP e inhibiendo la liberación de serotonina, que es otro mecanismo para su efecto orexante.

La concentración plasmática de ghrelina aumenta con el ayuno y desciende con la ingesta, pero depende del nutriente ingerido, siendo los HdC con los que más disminuye<sup>2</sup>. La secreción de ghrelina se inhibe en presencia de nutrientes en el estómago y en personas obesas<sup>1</sup>. La ghrelina ejerce un papel de indicador a largo plazo del estado nutricional, por lo que aumenta en el estado de desnutrición y



disminuye en caso de obesidad<sup>1,3</sup>. Los niveles de ghrelina en la enfermedad de Prader-Willi son altos y tras una operación de reducción gástrica se encuentran disminuidos<sup>9</sup>.

Según un estudio, se entiende que esto actúa como un mecanismo diseñado para proteger el equilibrio de peso corporal cuando hay alimentos disponibles y, así, aumentar las reservas cuando estemos en un tiempo de escasez<sup>30</sup>.

#### d. Colecistoquinina (CCK):

La CCK fue el primer péptido intestinal que demostró poseer un efecto inhibitorio de la ingesta, al observarse que su administración vía peritoneal suprimía la ingesta alimentaria en ratas y, más adelante, en el ser humano<sup>1</sup>. Es segregado por las células enteroendocrinas de la mucosa duodeno-yeyunal.

Su secreción es estimulada como respuesta a la ingesta de grasas, principalmente ácidos grasos no saturados y de cadena larga (mayor de doce carbonos), y proteínas, así como ante la presencia de hidratos de carbono parcialmente digeridos provenientes del estómago<sup>1</sup>.

Su efecto es debido a su interacción con el receptor CCK-1, anteriormente denominado CCK-A (alimentary) por su localización en el tracto alimentario y CCK-2, denominado CCK-B (brain) por localizarse en el SNC.

Los receptores CCK-1 se localizan concretamente a nivel de las terminaciones aferentes vagales desde donde se estimula la transmisión nerviosa enviando un mensaje de saciedad. Estos receptores se encuentran en páncreas, vesícula biliar, píloro y múltiples localizaciones del SNC<sup>3,4</sup>. Estas neuronas también son sensibles a los fenómenos de distensión, por lo que existe una señal humoral y señal mecánica que se unifican y llegan al SNC<sup>3</sup>.

Los receptores CCK-2 se localizan en el nervio vago y en el SNC y sobre ellos actúa la CCK liberada cerebralmente.

La CCK puede actuar también por mecanismos endocrinos, pero la acción saciante se produce fundamentalmente por los efectos gastrointestinales<sup>3</sup>.

Varios estudios han demostrado que el aumento de la expresión del NPY está relacionado con deficiencia genética en el receptor CCK-1, lo que se traduce en que CCK actúa inhibiendo la secreción de NPY. También se ha demostrado su interacción con el sistema melanocortinérgico, lo que confirma su actividad en el SNC junto con otros circuitos en el control de la ingesta y del gasto energético.

Además de los efectos directos de saciedad, ejerce una serie de funciones diversas como: contracción de la vesícula biliar por efecto de CCK1 en el músculo liso; inhibición de la motilidad y vaciamiento gástrico reduciendo el tamaño de la ingesta y estimulación pancreática. La CCK también se relaciona con la ansiedad, el comportamiento sexual, el dolor, la memoria y el aprendizaje.

Su efecto sobre la saciedad dura 90 minutos y se producen picos de CCK a los 10-30 minutos de la ingesta. Produce señales de corto plazo<sup>4</sup>.

Se ve inhibida por proteasas pancreáticas y bilis después de ingerir un alimento<sup>1</sup>.

#### e. Péptidos similares al glucagón (GLP-1):

El producto dominante de secreción por las Células "L" del íleon es GLP-1 que deriva de su precursor Preproglucagón<sup>3</sup>. Su vida media plasmática se encuentra en torno a los 2 minutos.

El ARN, receptor del GLP-1, se localiza en páncreas, pulmón, riñón, estómago, corazón y SNC<sup>1</sup>.

La administración intravenosa de GLP-1 estimula la secreción de insulina e inhibe la de glucagón pancreático, reduciendo así la gluconeogénesis hepática<sup>1</sup>. Además, impide el vaciamiento gástrico en seres humanos, provocando saciedad, e inhibe la ingesta, actuando a partir de sus receptores localizados en los nervios aferentes del hígado<sup>1</sup>. Actúa tanto a nivel central, ya que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, como periférico, actuando en el tubo digestivo<sup>3</sup>.

GLP-1 es la incretina más potente debido a su poder estimulador de la secreción de insulina<sup>3</sup>.

Sin embargo, el papel de GLP-1 y su receptor se ha puesto en duda en un estudio en el que se utilizan ratones KO para el receptor GLP-1 y no desarrollan alteraciones en la ingesta, lo que sugiere que forma parte de un conjunto de más señales que generan saciedad<sup>3</sup>.

Debido a sus efectos, GLP-1 está siendo estudiado en casos de pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2<sup>3</sup>.

La estimulación de GLP-1 se produce a través de la presencia de nutrientes en el intestino, especialmente la glucosa, el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido liberador de gastrina (GRP).

La somatostatina y la galanina inhiben su secreción<sup>1</sup>.

#### f. Péptido tirosina-tirosina (PYY-36):

El péptido PYY-36 pertenece a la familia del PP(polipéptido pancreático) y NPY (neuropéptido Y)<sup>3</sup>. Es liberado en el tracto gastrointestinal cuando los alimentos llegan al intestino delgado e íleon en concentración proporcional al contenido calórico de los alimentos ingeridos, especialmente con la ingesta de grasas e HdC<sup>1,3</sup>. Al administrar PYY de forma exógena, la ingestión de alimentos disminuye<sup>31</sup>. Sus funciones son suprimir apetito, inhibir la ingesta y reducir la ganancia de peso corporal<sup>1</sup>.

Su acción anorexígena se debe a que NPY y PP actúan uniéndose a 5 tipos de receptores (Y1-Y5) y PYY actúa como agonista de Y2, localizado en las neuronas que segregan NPY y cuya activación, inhibe la liberación de NPY a la vez que estimula POMC (sistema melanocortinas) <sup>1</sup>, provocando una disminución del apetito y el aumento del gasto energético<sup>3</sup>.

Los factores liberadores de PYY son el ejercicio, la composición de la comida, el peso corporal, la adiposidad, el sexo, raza y el envejecimiento. Actualmente, se estudia la respuesta de PYY a diferentes ácidos grasos como tratamiento terapéutico<sup>31</sup>. Además, algunos estudios proponen la existencia de relación entre las anomalías en PYY y algunas enfermedades gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal o la gastroenteropatía en la diabetes. Por este motivo, su investigación podría ser esencial en el tratamiento de dichas enfermedades<sup>32</sup>.

#### g. Polipéptido pancreático (PP):

Es secretado en células de islotes y su secreción se estimula en función de la carga calórica. Influye principalmente en función pancreática biliar, la secreción de ácido gástrico y la motilidad gastrointestinal (GI).

Su papel es controvertido, ya que su administración periférica disminuye la ingesta y al contrario, su administración central la aumenta<sup>7</sup>.

#### h. Oxintomodulina:

Es un péptido que proviene del tracto gastrointestinal y presenta efecto anorexiantes por su probable interacción con GLP-1 debido a que un antagonista de GLP-1 bloquea el efecto reductor de la ingesta generado tanto por GLP-1 como por la oxintomodulina. Su efecto inhibitor del apetito tras administración intravenosa ha sido demostrado recientemente<sup>3</sup>.

#### i. Amilina:

Es una hormona peptídica que es segregada junto a la insulina y cuyos efectos sobre la glucemia son complementarios.

Tiene un efecto sinérgico junto a CCK, suprimiendo la ingesta cuando es segregada periféricamente en ratas.

La vagotomía no afecta al efecto anorexígeno de la amilina por lo que se puede decir que actúa de manera central, aunque el aumento de neurotransmisores, como la dopamina tras inyección intrahipotalámica, sugieren que la amilina produce su efecto en gran medida por la actividad de los neurotransmisores<sup>1</sup>.

#### j. Enterostatina:

Sus efectos son la inhibición de la ingesta de grasas específicamente y la disminución del peso corporal por lo que actúa en la homeostasis de la absorción y metabolismo lipídico<sup>1,3</sup>. Los alimentos ricos en grasas aumentan la secreción de este péptido que es segregado en la luz intestinal, por acción de la tripsina<sup>1,3</sup>. Actúa también en la absorción intestinal de lípidos<sup>3</sup>.

#### k. Apolipoproteínas:

Son sintetizadas por las células intestinales durante la formación de los quilomicrones y reducen la ingesta alimentaria en su administración central, ya que se ha demostrado su presencia en el hipotálamo.

Su efecto puede estar relacionado con la ingesta alimentaria de grasas<sup>3</sup>.

#### l. GIP:

Péptido inhibitor de la ingesta, que es estimulado con la distensión de las paredes del tubo gastrointestinal<sup>3</sup>.

### 3. Señales del Sistema nervioso central:

#### a. Neuropeptido Y:

Es el neurotransmisor (Nt) más expresado del SNC y el más abundante en el cerebro de los mamíferos. Es un péptido que pertenece a la familia del polipéptido pancreático (PP) y Péptido YY (PYY)<sup>3</sup>.

Es sintetizado en el hipotálamo a nivel del núcleo arqueado y es la molécula con mayor capacidad orexiante conocida<sup>1,4</sup>. En un estudio en ratas a las que se les administraron 2- 10 µg de NPY se observó un incremento de la ingesta que resultó tres veces superiores al inducido por un neuropéptido similar al PP, demostrándose así el importante papel que juega el NPY en la regulación hormonal del comportamiento alimentario<sup>3</sup>.

El NPY se localiza junto con AgRP en neuronas del núcleo arqueado. Aunque interacciona con cinco tipos de receptores, el más relacionado con el efecto orexiante es el Y1<sup>3</sup>. La estimulación de NPY potencia la ingesta (principalmente de carbohidratos) lo que conlleva ganancia de peso.

La ghrelina y la depleción de depósitos de grasa corporal debida a situaciones de ayuno o diabetes descompensada tienen un efecto estimulador sobre la síntesis de NPY (figura 6) , mientras que la leptina inhibe su síntesis<sup>1</sup>.

Se ha comprobado que antes de empezar la ingesta los niveles de NPY aumentan y se mantienen durante la comida, lo que demuestra que el NPY tiene un papel tanto en el inicio como en el mantenimiento de la ingesta.

Durante la inanición, cuando los niveles de leptina son bajos, el NPY disminuye el estímulo ejercido por el sistema nervioso simpático sobre el tejido adiposo pardo, lo que se traduce en una disminución del gasto energético y un aumento del tejido adiposo blanco. Sin embargo en los estudios experimentales, los ratones que presentaban un déficit del receptor específico de este péptido orexígeno, carecían del fenotipo delgado, pudiendo llegar a desarrollar casos de obesidad<sup>2,4</sup>.

La regulación anormal del NPY está involucrada en el desarrollo de una amplia gama de enfermedades entre las que se incluyen la obesidad, la hipertensión, la aterosclerosis, la epilepsia, trastornos en el metabolismo y algunos cánceres<sup>33</sup>.

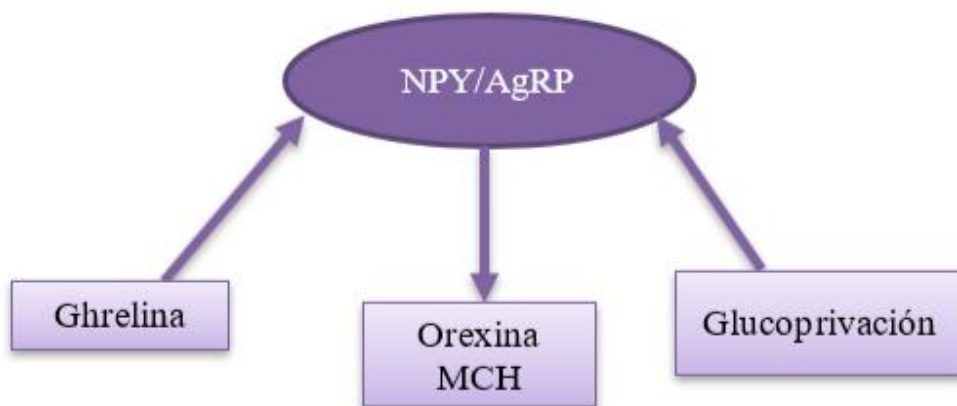


Figura 6.

Las neuronas secretoras de NPY se proyectan en el hipotálamo lateral que estimulan la producción de Orexina y hormona concentradora de melanina (MCH) provocando hambre. La glucoprivación es detectada por receptores del hígado y provoca un aumento del NPY en el hipotálamo. Cuando el estómago está vacío segrega ghrelina que estimula los receptores hipotalámicos de NPY.<sup>RW5</sup>

#### b. Proteína relacionada con Agouti (AgRP):

La proteína relacionada con Agouti, AgRP, es un péptido con propiedades orexígenas que se sintetiza en el hipotálamo, concretamente en el núcleo arqueado, junto con las neuronas que producen NPY que coexpresan AgRP.

Juntos forman el sistema NPY/AgRP<sup>4</sup>. Según Mercedes Elvira es la molécula señal con mayor potencia orexigénica y, a diferencia del NPY, tiene efectos de larga duración que pueden permanecer hasta una semana<sup>1,3</sup>.

Su mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores de melanocortinas que son un grupo de hormonas peptídicas que incluyen la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y diferentes formas de la hormona  $\alpha$ -melanocito estimulante ( $\alpha$ -MSH). La AgRP bloquea de forma específica los receptores MC3 Y MC4, compitiendo con  $\alpha$ -MSH<sup>3</sup> sobre la que actúa como antagonista para impedir su efecto anorexígeno<sup>1</sup>. El bloqueo de los receptores de melanocortinas no previene por completo el efecto orexígeno de AgRP, lo que sugiere que existen otros mecanismos alternativos. La administración crónica de AgRP a roedores induce hiperfagia y obesidad<sup>3</sup>.

Entre las funciones de esta proteína se encuentran:

- Inducción del apetito con el consecuente aumento de peso
- Disminución de la termogénesis en el tejido graso pardo<sup>1</sup>.

Las neuronas NPY/AgRP son inhibidas por la insulina y la leptina y activadas por la ghrelina<sup>3</sup>. La secreción de AgRP se eleva durante el ayuno y cuando las concentraciones de leptina son bajas, inhibiendo de este modo la acción supresora del apetito. Constituyen uno de los sistemas funcionales hipotalámicos más importantes que controlan el apetito<sup>1,3</sup>.

#### c. Hormona concentradora de melanina (MCH):

La MCH es un péptido de 19 aminoácidos que se expresa en el hipotálamo lateral y tiene un efecto orexígeno, mediado por su interacción con el receptor MCH tipo 1. Actúa como antagonista funcional de la melanocortina<sup>1</sup> y forma parte de las vías anabólicas<sup>4</sup>.

Al igual que AgRP, su síntesis tiene lugar durante el ayuno y cuando los niveles de leptina son bajos. Además de controlar el apetito, esta hormona también se encarga del gasto energético del sujeto<sup>4</sup>. Gracias a estudios con ratones se ha podido confirmar que la inactivación de la hormona MCH genera cuadros de hipofagia y delgadez<sup>3,4</sup>.

#### d. Orexinas:

Las orexinas A y B son péptidos que se producen en hipotálamo, intestino y páncreas en forma del precursor preproorexina<sup>4</sup>. Se sintetizan en la misma región que MCH-1 y ejercen su función mediante interacción con dos tipos de receptores que se distribuyen de manera diferente por el nervio vago como neuronas endocrinas, de intestino y de páncreas. Es por esto por lo que las orexinas actúan como hormonas endocrinas, paracrinas e incluso autocrinas<sup>3,4</sup>.

Las orexinas estimulan la ingesta, el consumo de oxígeno y la secreción de glucagón y disminuyen la secreción de insulina.

Su expresión es regulada positivamente por el ayuno, la hipoglucemia y la ghrelina y, negativamente, por la leptina y glucosa<sup>3,4</sup>. La deficiencia de orexinas podría estar relacionada con la narcolepsia, por lo que se demuestra su relación con el ritmo sueño-vigilia<sup>3</sup>.

#### f. Endocannabinoides:

Diversos estudios han demostrado que la marihuana estimula el apetito en humanos y que existe una estrecha relación entre el sistema cannabinoide y la ingesta. El organismo humano produce endógenamente anandamida y 2-araquidonilglicerol, análogos de una sustancia presente en la marihuana<sup>1</sup>.

Los endocannabinoides se localizan en el hipotálamo e inducen el hambre actuando sobre su propio sistema de receptores<sup>1</sup>. Al administrar el péptido anandamida, en ratas saciadas se observa un aumento de la ingesta, efecto que se ve reducido tras la administración de un antagonista del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1).

Se ha desarrollado dicho antagonista (Rimonabant) para bloquear el aumento de ghrelina debido al ayuno<sup>3</sup>.

La importancia del sistema cannabinoide en la regulación del apetito y el descubrimiento del antagonista CB1 puede utilizarse como método terapéutico en el tratamiento de la obesidad<sup>3</sup>.

#### g. Galanina y péptido análogo de galanina (GALP):

La galanina es un neuropéptido con efecto orexiante. Aumenta la ingesta de lípidos principalmente. Las neuronas productoras de galanina se encuentran en el núcleo arqueado junto con las de NPY<sup>1</sup>.

La galanina estimula la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), con efecto anorexígeno y de NPY, con efecto orexiante. Aunque CRH y NPY sean sistemas antagónicos actúa como regulador de la ingesta alimenticia ya que equilibra las acciones de ambos sistemas. GALP se produce en el núcleo arqueado. La inyección de GALP en el ventrículo lateral aumenta la ingesta 10 veces más que la galanina<sup>1,3</sup>.

El consumo de una dieta rica en grasas incrementa la producción de galanina.

Los niveles de galanina se relacionan con los niveles séricos de glucosa y la adiposidad, la leptina disminuye su expresión<sup>1</sup>.

#### h. Péptidos opiáceos:

Los péptidos opiáceos tienen efecto orexígeno, aunque su efecto es de menor duración y potencia que el provocado por NPY.

Su función estimuladora de la ingesta se genera a nivel de los núcleos paraventricular y dorsomedial del hipotálamo<sup>3</sup>.

Estos péptidos no inician la ingesta sino, más bien, la mantienen. Modulan la hiperfagia secundaria al estrés<sup>4</sup>. Algunos datos apuntan que el poder orexiante del NPY es a través de la vía opiácea, por lo que no hay duda de la implicación de esta vía en la regulación de la ingesta<sup>3</sup>.

i. **Noradrenalina y dopamina:**

La noradrenalina tiene funciones anabólicas pues actúa sobre los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, localizados en el núcleo paraventricular, estimulando la ingesta, sobre todo de hidratos de carbono. El aumento de las señales noradrenérgicas contribuye a la hiperfagia<sup>5</sup>. Sin embargo, si actúan sobre los receptores  $\alpha$ -1 y  $\beta$ -2 se suprime el apetito y se favorece la actividad catabólica<sup>1,5</sup>.

Además, su efecto orexígeno podría ser debido a la inhibición del inhibidor de la ingesta, CRH<sup>5</sup>. La leptina inhibe la liberación de noradrenalina suprimiendo de este modo el apetito.

La dopamina provoca aumento de la ingesta cuando se inyecta en el hipotálamo lateral. El sistema dopaminérgico es sensible a la administración de agonistas opiáceos por lo que los antagonistas dopaminérgicos inhiben la alimentación inducida por dopamina<sup>5</sup>.

j. **Sistema de melanocortinas: proteína estimuladora de  $\alpha$  – melanocito ( $\alpha$ -MSH) y propiomelanocortina (POMC):**

La prohormona POMC, que se expresa en el núcleo arqueado, es un precursor que genera distintos péptidos mediante proteólisis. Entre estos péptidos se encuentran  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH y  $\gamma$ -MSH. El péptido más ligado al comportamiento alimentario es  $\alpha$ -MSH y actúa como agonista de los receptores para melanocortina MCR (MC3 y MC4). Aunque MC4 está relacionado con el apetito y MC3 con la composición corporal, ambos son mediadores de la termogénesis, que induce a la pérdida de peso<sup>1</sup>. Su acción anorexígena se produce a través de la unión de la hormona al receptor MC4. En un estudio se ha demostrado que la inactivación del gen que codifica MC4-R produce cuadros de obesidad e hiperfagia<sup>3</sup>. Mutaciones en MC4-R constituyen la principal causa de obesidad monogénica como demuestra la presencia de estas en sujetos obesos. Las mutaciones en dicho receptor impiden el correcto funcionamiento de la hormona, anulando su poder anorexígeno<sup>3,4</sup>.

La regulación de este sistema está mediada por AgRP y la proteína agoutí, que tienen efecto bloqueador sobre MC4, inhibiendo su poder anorexígeno<sup>3</sup>.

La expresión de  $\alpha$ -MSH se incrementa por la presencia de leptina en POMC, al mismo tiempo que su expresión inhibe las neuronas de AgRP<sup>1</sup>.

k. **Transcriptor regulado por cocaína y anfetaminas (CART):**

CART es un péptido que se expresa en núcleos hipotalámicos relacionados con el control de la ingesta. Fue descrito como un factor que aumentaba hasta siete veces su concentración con la administración de cocaína y anfetamina. Este péptido se expresa especialmente en neuronas productoras de POMC<sup>1,3</sup>.

En un estudio con ratas, se comprobó que la administración intracerebrovascular de CART inducía a la disminución de la ingesta mientras, la administración de sus anticuerpos la aumentaba<sup>1,3</sup>.

Fragmentos de CART inhiben la respuesta orexígena de NPY y estimulan acciones catabólicas como la oxidación lipídica. Varios estudios han demostrado que la estimulación de la utilización de lípidos se producía tanto en ratas normopeso como en ratas obesas alimentadas con una dieta rica en grasa, lo que confirma la implicación de CART en el control de la homeostasis energética<sup>1,3</sup>.



Se ha demostrado que niveles bajos de leptina o de su receptor, se relacionan con niveles bajos de CART, lo que sugiere que uno de los mecanismos que produce el efecto anorexiantes de la leptina es a través de CART<sup>1,3</sup>.

En los núcleos hipotalámicos relacionados con la ingesta, coexisten sistemas con capacidad orexiante como NPY/AgRP y sistemas con capacidad anorexiantes como Melanocortina/CART (Figura 7). Ambos sistemas están relacionados para permitir los mecanismos de retroalimentación, donde tiene gran importancia GABA.

La leptina, insulina y PYY-36 inhiben NPY/AgRP, a la vez que estimulan Melanocortina/CART. La leptina ejerce la función contraria<sup>1,3</sup>.

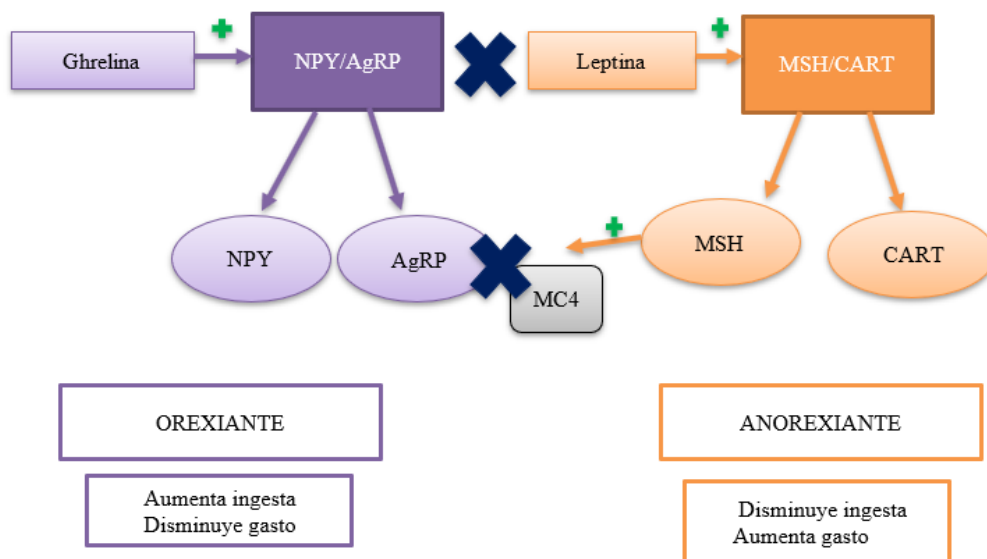


Figura 7. adaptada de Salvador J. et al.<sup>3</sup>  
Sistemas presentes en los núcleos relacionados con la ingesta. NPY/AgRP, principal vía orexiante y MSH/CART principal vía anorexiantes.

### 1. Hormona estimuladora de la corticotropina (CRH) y urocortina.

Esta hormona es abundante en el núcleo paraventricular hipotalámico. Su función se relaciona con la estimulación hipofisio-adrenal, la respuesta al estrés, la función inmune y la regulación del balance energético a expensas de la activación del sistema nervioso simpático<sup>3</sup>.

Su efecto anorexiantes parece estar mediado por el receptor CRH-2, cuya activación se produce con la inhibición del NPY, aunque todavía no se ha demostrado al no observarse relación entre el aumento de CRH Y disminución de la ingesta. Sin embargo, esta hormona se ha identificado por su implicación en los efectos de la leptina, pues se ha observado un aumento en la síntesis de dicha hormona en respuesta a la leptina<sup>3</sup>. Otros estudios, sin embargo, afirman que la leptina reduce la expresión de CRH en el núcleo paraventricular<sup>1</sup>.

Las urocortinas son una familia de péptidos relacionados con el estrés que se encuentra emparentada con CRH y que actúa sobre los receptores CHR-1 y 2.



La interacción de la urocortina con el receptor CRH-2 inhibe la ingesta<sup>3,4</sup>. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) tiene el mismo efecto que CRH<sup>4</sup>.

#### m. Péptido liberador de prolactina (PrRP):

Entre las funciones de este péptido destacan:

- Aumento de la secreción de prolactina
- Aumento secreción gonadotropina
- Aumento ACTH
- Aumento oxitocina

Su acción anorexianta se produce debido a la activación de péptidos anorexígenos como  $\alpha$ -MSH y neurotensina. Sin embargo, inhibe la liberación de CART<sup>1</sup>.

#### n. Neurotensina:

Tiene efecto anorexianta. Se ha postulado que el efecto de la leptina podría estar mediado por la liberación de neurotensina<sup>3</sup>.

#### o. Histamina 3:

La vía histaminérgica también está involucrada en el control de la ingesta, ya que la interrupción del receptor 3 que es el más abundante en el SNC, provoca fenotipo obeso en ratones<sup>3</sup>.

#### p. Serotonina:

Su función anorexianta se produce por su unión con el receptor 5HT<sub>2</sub>, implicado en la saciedad<sup>3</sup>.

El hipotálamo cuenta con una gran cantidad de receptores serotoninérgicos<sup>3</sup>.

Forma parte de la acción de término de la ingesta actuando junto con señales periféricas como CCK<sup>3</sup>. Además, antagoniza los efectos de noradrenalina y estimula la acción de CRH. Los opiodes aumentan los niveles de serotonina<sup>5</sup>. En España actualmente están en venta 2 tipos de tratamientos para la obesidad, una de ellas, la Sibutramina inhibe la receptación de noradrenalina, serotonina y dopamina aumentando el efecto de estos y potenciando su señal anorexianta a nivel central<sup>3</sup>.

#### q. GABA:

El ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor del sistema nervioso central.

Inyectado en el núcleo ventromedial, el GABA induce la ingesta. Por el contrario, cuando se administra en el hipotálamo lateral, provoca anorexia<sup>5</sup>.

## 4. Señales del estado nutricional y metabólico.

### a. Leptina:

Es una proteína segregada en el adipocito y secretada a la circulación.<sup>1,3-5</sup> Se encuentra también en la placenta, el epitelio gástrico y el cerebro<sup>1</sup>.

Su concentración en sangre es directamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo presente en el organismo<sup>3</sup>. Específicamente, está relacionada con el volumen de ácidos grasos presentes en el interior del adipocito<sup>4</sup> aumentando la cantidad de leptina conforme aumenta la grasa corporal<sup>1</sup>.

Actúa de manera periférica y central. Para actuar de manera periférica es necesaria la presencia de receptores específicos en órganos como pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, testículos, islotes pancreáticos, estómago, tejido adiposo y células hematopoyéticas<sup>4</sup>. Para actuar de manera central, la leptina se introduce en el SNC atravesando la barrera hematoencefálica por medio de un mecanismo saturable y se une a diferentes sistemas presentes en el hipotálamo<sup>1,3,4</sup>. Desde aquí estimula el sistema melanocortinérgico formado por CART/MSH, inhibiendo la ingesta e incrementando el gasto energético, mediante la estimulación de la expresión de genes anorexígenos, e inhibe la acción del sistema NPY/AgRP, frenando la expresión de NPY<sup>1,3</sup>. La leptina se considera el principal regulador de la conducta alimentaria y del peso corporal a largo plazo, uniéndose con los péptidos gastrointestinales como señales agudas de corto plazo<sup>1,4</sup>.

La administración sistémica, a nivel intracerebrovascular disminuye el apetito y el peso corporal debido a la estimulación del gasto energético por la activación del tono simpático<sup>3</sup>.

Su liberación se produce siguiendo el ritmo circadiano. Alcanza su secreción máxima durante la noche, aumentando su concentración conforme transcurre el día mientras que su liberación es mínima en la mañana, descendiendo gradualmente hasta un nuevo ciclo, por lo que si se duerme poco la cantidad de leptina disminuye y aumenta la de ghrelina<sup>1,4</sup>.

La secreción de leptina se estimula por glucocorticoides, estrógenos, infección aguda, o citoquinas y disminuye con el frío, la estimulación adrenérgica, los andrógenos y melatonina. Paradójicamente disminuye con el ayuno de forma aguda, a pesar de estar relacionado con el depósito de grasas, debido a que provoca la estimulación de señales orexiantes y disminuye las anorexígenas como CCK, PYY, GLP-1<sup>1,3</sup>.

Las dietas ricas en hidratos de carbono estimulan la secreción de leptina e insulina, pero la ingesta de una dieta rica en grasas se acompaña de una disminución de la concentración de leptina que favorece la aparición de obesidad y disminución del gasto energético<sup>1</sup>.

Existe una diferencia sexual en la concentración de leptina en plasma por la diferencia de hormonas y la distribución de grasa presentes en cada sexo. La presencia de andrógenos en varones podría ser las responsables de su menor concentración en hombres<sup>1,4</sup>.

La carencia de leptina, por anomalías en su secreción o por defectos en sus receptores provoca la aparición de hiperfagia, obesidad, diabetes e infertilidad<sup>1,4</sup>. La administración exógena de leptina ha demostrado que induce mejoría en los síntomas de dichas enfermedades<sup>4</sup>.

En cambio, sujetos obesos presentan una alta concentración de leptina, también llamada hiperleptinemia, e insulina, lo que lleva a la conclusión de que estos efectos pueden ser provocados por la resistencia a la acción de dicha hormona, por alteraciones del transporte, anomalía en la transducción de señales, defectos en el receptor de leptina o alteraciones en los sistemas sobre los que actúa la leptina<sup>4</sup>.

Además, se ha podido comprobar que la leptina tiene un papel más importante que la insulina en la regulación homeostática energética, ya que las mutaciones en el receptor de leptina y deficiencia de leptina causan obesidad e hiperfagia, mientras la deficiencia de insulina no provoca obesidad<sup>1</sup>.

Dentro de sus funciones, se ha demostrado que la leptina regula el metabolismo de la glucosa en hígado a través de receptores hepáticos y a través de los presentes en el hipotálamo a nivel de SNC por lo que podría ser un importante candidato como tratamiento terapéutico<sup>34</sup>.

#### b. Insulina:

Hormona segregada por células del páncreas que actúa en la regulación del metabolismo<sup>1</sup>. La concentración de insulina es proporcional a la masa grasa presente en el organismo y la ingesta de hidratos de carbono<sup>3</sup>. La insulina puede traspasar la barrera hematoencefálica a través de transportadores saturables<sup>4</sup>. Se ha demostrado la presencia de receptores en el SNC, concretamente en el núcleo arqueado, que están relacionados con el comportamiento alimentario<sup>1,4</sup>.

La secreción de insulina se debe al estímulo de la actividad simpática causado por una única comida<sup>4</sup>, lo que induce el aumento del gasto energético<sup>3</sup>.

La administración intracerebrovascular de insulina suprime la ingesta y disminuye hiperfagia, actuando sobre las neuronas NPY/AgRP<sup>3</sup>. Su efecto resulta ser dosis-dependiente<sup>4</sup>.

El efecto de la insulina se ve potenciado por la acción de hormonas gastrointestinales como CCK y CRH<sup>3</sup>. Forma parte del sistema regulador del apetito y metabolismo energético a largo plazo<sup>1</sup>.

#### c. Citocinas: Interleucina (IL6) y factores de necrosis tumoral (TNF):

Su función anorexígena es debida a los cambios que provocan en la sensibilidad de los tejidos a la insulina y la leptina o por su actividad en el eje hipotalámico-hipófiso-adrenal<sup>1,4</sup>. El TNF provoca anorexia y acción catabólica del tejido adiposo, lo que conduce a la reducción de peso<sup>1</sup>.

#### d. Hormona tiroidea:

Esta hormona estimula el metabolismo basal y origina un balance energético negativo, con pérdida de grasa y disminución de niveles de leptina e insulina<sup>1</sup>.

El hipotiroidismo estimula el apetito y su consecuente aumento de peso, mientras las personas con hipertiroidismo presentan hiperfagia que viene acompañada de adelgazamiento<sup>1,3</sup>.

#### e. Glucocorticoides:

Estimulan la ingesta por acción anabólica del SNC. Dificultan el transporte de insulina al SNC lo que ayuda en su efecto orexiante y tienen efecto antagónico a la insulina y leptina sobre los péptidos anorexígenos. Los glucocorticoides, además de función anabólica, tienen función catabólica en órganos y tejidos periféricos.

La deficiencia de glucocorticoides provoca la enfermedad de Addison que produce anorexia. Por el contrario, su superproducción en el síndrome Cushing, que provoca hiperfagia<sup>1,3</sup>.

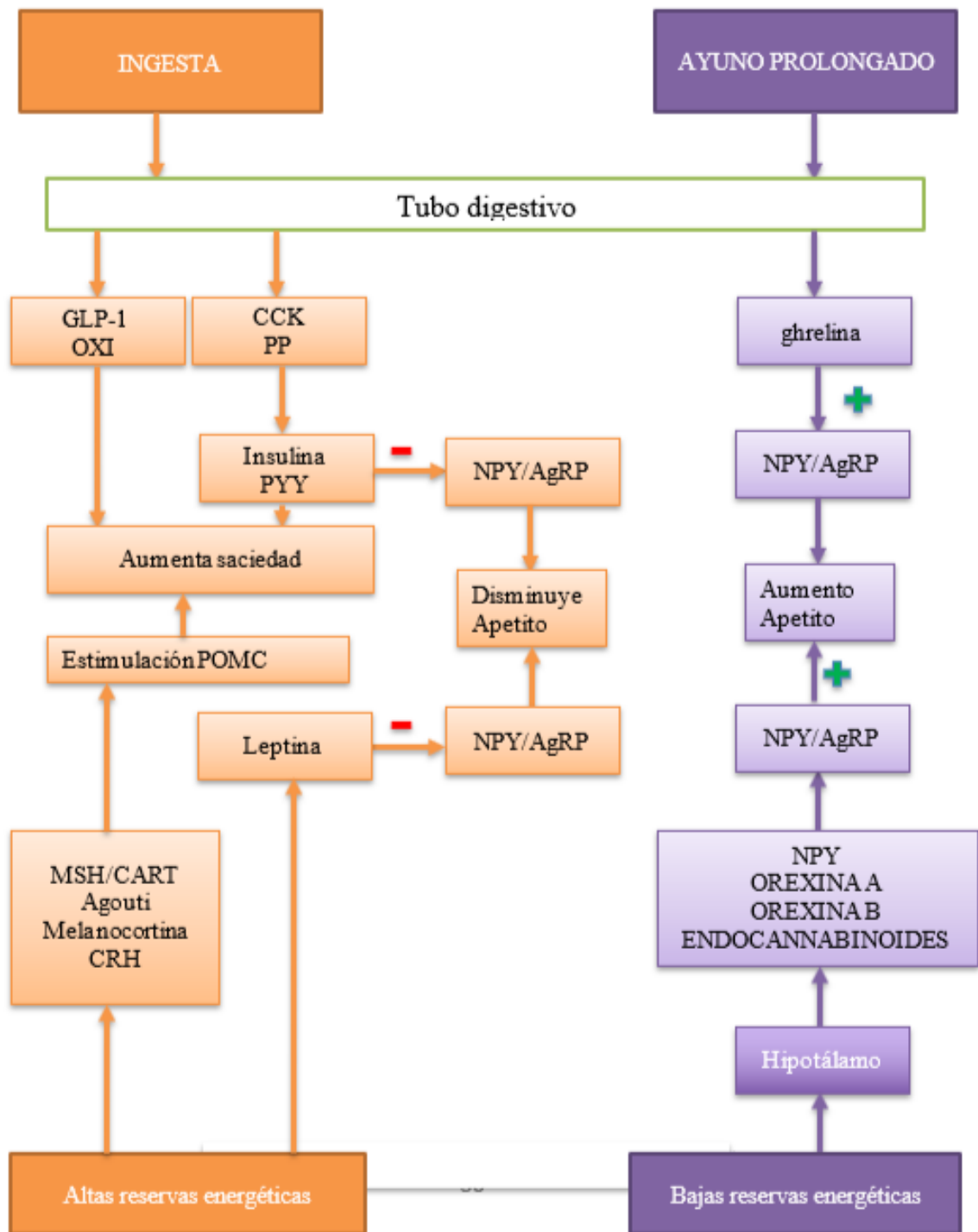


Figura 8. Ilustración adaptada de Calzada-León R, Altamirano BN, Ruiz RML<sup>6</sup> Resumen gráfico de los mecanismos fisiológicos implicados.

## 5. Papel de los nutrientes:

Cada macronutriente afecta en los procesos de hambre, saciedad y apetito. Las características principales que se deben tener en cuenta son el metabolismo, el índice de saciedad, la palatabilidad y la densidad energética<sup>25</sup>.

Hay muchos estudios experimentales para determinar qué nutrientes tienen más fuerza saciante e influyen más en la comida siguiente<sup>25</sup>. La composición de los alimentos influye en la ingesta a través de mecanismos externos, como creencias, actitudes y preferencias e, internamente, por procesos fisiológicos.

Diversos estudios confirman que la proteína es el nutriente con mayor efecto sobre la saciedad a corto plazo frente a las grasas y los hidratos de carbono<sup>2,3</sup>. Algunos aminoácidos como la fenilalanina y el triptófano son precursores de dopamina y serotonina, que se encargan del control alimentario<sup>3</sup>. Un estudio realizado mostró que las dietas altas en proteínas reducen la ingesta y la sensación de hambre<sup>25</sup>.

Otros estudios afirman que la grasa provoca menos saciedad que los hidratos de carbono, pero dichos resultados son poco sólidos por la diferente densidad calórica entre ambos. En una dieta isocalórica para hidratos de carbono y grasa se pudo comprobar que la grasa generaba un poco más de saciedad que los hidratos de carbono<sup>2</sup>, por lo que es importante saber identificar la densidad calórica de los alimentos, ya que las grasas aportan 9kcal/g y proteínas e hidratos 4kcal/g<sup>25</sup>. Las grasas que ingerimos son los nutrientes que menos capacidad tienen para suprimir la ghrelina<sup>9</sup>. Además, se ha demostrado que la ingesta de una dieta rica en grasa aumenta la concentración de galanina, un péptido orexígeno<sup>9</sup>.

La infusión intravenosa de lípidos reduce la ingesta en babuínos y la reducción de la utilización de ácidos grasos mediante inhibidores de la oxidación estimula la ingesta. Esto puede estar relacionado con un aumento de MCH. Además, moléculas relacionadas con el metabolismo de las grasas como moléculas como APO-A y la Enterostatina poseen un efecto inhibitor del comportamiento alimentario<sup>3</sup>. Otros productos como el lactato, el piruvato y los cuerpos cetónicos poseen capacidad para inhibir la ingesta<sup>3</sup>.

El contenido de agua de los alimentos también es un factor importante en la saciedad pues se ha demostrado que, al incrementar el contenido de agua, aumenta la saciedad, debido a que produce una disminución del volumen gástrico disponible para el alimento y afecta a los mecanismos cognitivos por el mayor tamaño que aparenta tener<sup>25</sup>. Por ejemplo, los alimentos deshidratados son más pequeños que los alimentos frescos y además aportan más calorías<sup>25</sup>.

La ingesta de hidratos de carbono y proteínas aumenta el consumo de agua, lo que provoca menos consumo de alimentos<sup>25</sup>.

El volumen de los alimentos que ingerimos también forma parte de un mecanismo regulador<sup>25</sup>.

La ingesta de energía se ve afectada por la cantidad de volumen ingerido más que por las necesidades fisiológicas, ya que los seres humanos tenemos más sensibilidad al volumen que a las calorías<sup>2</sup>.

En cuanto a los hidratos de carbono, los almidones son los que producen mayor efecto de saciedad que los monosacáridos o disacáridos. El consumo de hidratos de carbono complejos se ha relacionado con el aumento de la saciedad y una disminución en la cantidad de alimentos. Los hidratos de carbono fermentables producen gran cantidad de ácidos grasos de cadena corta, que al ser absorbidos y metabolizados tienen influencia en la saciedad<sup>25</sup>.

En cuanto a la fibra dietética se asocia a mayor saciedad, debido a la estimulación de péptidos gastrointestinales y que ocupa un mayor espacio en el estómago<sup>25</sup>. Los efectos de la fibra sobre la saciedad dependen de la cantidad y el tipo y se producen durante la fase postabsortiva<sup>25</sup>.

Un estudio demostró que al proporcionar de 30 a 40 gramos de fibra durante la comida de medio día hubo una supresión del hambre durante seis horas y una reducción de la ingesta energética<sup>25</sup>.

Otro estudio comparó la saciedad y la ingesta de un producto con trigo refinado y otro con trigo integral y no encontraron diferencia alguna en la ingesta, sino mejoras de la presión por parte de los sujetos que consumieron trigo integral<sup>35</sup>.

Existe diferencia entre fibras solubles y fibras insolubles. La fibra soluble retiene el agua y se vuelve gel durante la digestión e igualmente retarda la digestión y la absorción de nutrientes desde el estómago y el intestino<sup>RW6</sup>.

Se ha demostrado que la polidextrosa, un polímero de la glucosa soluble reduce la ingesta de energía en la comida siguiente<sup>36</sup>. Los efectos de la fibra sobre la saciedad también pueden estar vinculados a la fermentación colónica. Los fructooligosacáridos de cadena corta son una fibra fermentable que podrían ser agregados a los alimentos como tratamiento<sup>37</sup>. Muchos estudios científicos han visto en la fibra un aliado para el tratamiento de la obesidad como regulador de la ingesta. Entre las más estudiadas se encuentran la inulina, las maltodextrinas, la goma guar y la fibra combinada.

**Tabla 4: Comparación de estudios de fibra de su capacidad saciante.**

INULINA	MALTODEXTRINA	GOMA GUAR	FIBRA COMBINADA
Disminuye el deseo de comer tras su incorporación en productos y se relaciona con mayor saciedad y una menor ingesta <sup>38</sup> .	Formato comercial: Fibersol Retrasa la aparición de hambre las 1,5-2 horas tras su ingesta y aumenta saciedad. -Además aumenta niveles de PPY y GLP-1 <sup>39</sup> .	Suplemento nutricional que, tras su consumo de forma prolongada, reduce la ingesta <sup>40</sup>	Fibra fermentable + No fermentable. Estudios con ciruelas. El consumo de ciruela produce un menor consumo de energía y un aumento de la sensibilidad <sup>41</sup>

### *Índice de saciedad: (Ver ANEXO 1)*

IS es un término acuñado por la Dra. Sussane Holt, para determinar la capacidad saciante de los alimentos.

Para la elaboración de una dieta, el índice de saciedad puede ser una buena herramienta para ayudarnos a prolongar la saciedad y evitar comer entre horas.

Se realizó un estudio para calcular la saciedad de diferentes comidas y se llegó a la conclusión de que algunos alimentos con el mismo aporte calórico presentaban diferente IS.

Los factores que afectan al IS son:

- El tiempo de permanencia de los alimentos en el estómago.
- La digestibilidad. A mayor digestibilidad menor tiempo en el estómago.
- Volumen del alimento: Aquellos alimentos que tienen misma cantidad calórica en un volumen superior generan más saciedad.
- Índice glucémico: Un índice glucémico bajo produce mayor saciedad y absorción más lenta.
- Grado de cocción: a mayor cocción mayor digestibilidad y por tanto menor permanencia en estómago.
- Nutrientes: Proteínas, grasas y fibra, los alimentos ricos en estos nutrientes retardan el vaciado gástrico además de reducir el índice glucémico. La fibra retarda la absorción intestinal y aumentan el volumen del bolo incrementando la sensación de saciedad.
- Cocinado, las diferentes formas de cocinado influyen en el índice glucémico. Un puré de patata tiene mayor índice glucémico, que una patata cocida.
- Textura, cuanto más dificultad de masticación, mayor será la permanencia en el estómago.

En resumen, los HdC y las proteínas son los nutrientes con mayor impacto en la regulación de la ingesta por sus características de oxidación, índice de saciedad y baja densidad energética, y son las encargadas de la saciedad a corto plazo. Por otro lado, las grasas tienen un efecto más débil por su metabolismo, su bajo índice de saciedad y su alta densidad calórica, sumados a su alta palatabilidad, estimulan receptores orosensoriales favoreciendo un sobreconsumo, aunque tienen influencia en la supresión del apetito a largo plazo.

Los Hdc complejos y los ácidos grasos poliinsaturados son los nutrientes que mayor efecto sobre la saciedad provocan. En cuanto a las proteínas, no hay distinción entre proteínas vegetales y proteínas de origen animal, pero si ponemos en común ambas afirmaciones, se puede sugerir que las proteínas de origen vegetal aumentan en índice de saciedad ya que contienen hdc complejos<sup>25</sup>.

## 6. Microbiota:

El intestino alberga diversidad de microbios esenciales para el mantenimiento de la homeostasis. Algunos estudios sugieren el papel fundamental de la microbiota en la influencia del apetito y la ingesta.

Las especies bacterianas en el intestino tienen como objetivo ampliar su hábitat, sus aptitudes y su supervivencia, fermentando nutrientes y secretando metabolitos, los cuales influyen en la ingesta, la saciedad y los sistemas reguladores<sup>42</sup>.

Un estudio sugiere que la microbiota, a través de su papel mediador entre nutrientes y organismo, puede ayudar a la regulación del peso corporal. La microbiota se encarga de la adquisición de nutrientes y la energía, así como de la producción de metabolitos que entran en las vías metabólicas implicadas en la ingesta y saciedad.

Los ratones obesos con mutaciones en el gen de la leptina mostraron tener una microbiota diferente a los ratones que no presentaban alteraciones en dicho gen. En los seres humanos la microbiota cambia su composición en respuesta a los cambios de peso y se ve alterada en comparación a la de las personas no obesas. Este cambio se cree que es debido a la supresión del factor adipocito inducido por el ayuno intestinal que contribuye a la deposición de grasa<sup>43</sup>.

Un cambio en la alimentación durante tres días ya producía cambios en la microbiota tanto en individuos obesos como en no obesos<sup>43</sup>.

En adultos obesos se han reportado mayor cantidad de sustancias del metabolismo como butirato y propionato fecales en comparación con individuos delgados<sup>44</sup>.

También se ha comprobado que la composición de la flora bacteriana difiere entre diferentes personas e incluso en una misma persona según su edad, la metabolización de glucosa o la absorción de nutrientes. En un estudio se trasplantó el microbiota intestinal de ratones obesos a ratones de bajo peso y, pasado un mes, los de bajo peso se convirtieron en obesos<sup>RW4</sup>.

## 7. Relación sueño-ingesta:

Varias observaciones relacionan la restricción del sueño con la obesidad. Existe una relación directa entre obesidad y disminución de horas de sueño. Los mecanismos que influyen en esta relación pueden ser varios, como por ejemplo las orexinas encargadas de procesos del sueño. Otros estudios relacionan la restricción del sueño con un aumento en la concentración de ghrelina y una disminución de la leptina, lo que estimula el apetito.

Además, dichas hormonas podrían estar relacionadas con los ritmos de sueños mediante su interacción con receptores de GH<sup>3</sup>.



## 8. Factores no fisiológicos:

Se ha conceptualizado un nivel adicional a la hora de controlar el hambre y el apetito, el aspecto psicológico, que hace que percibamos el hambre como un antojo, por la sensación de placer que nos produce y por los hábitos que hemos desarrollado y nos han influenciado en la ingesta<sup>25</sup>. Se ha propuesto que las señales recibidas en el exterior generan más efecto a la hora de la ingesta que las provocadas fisiológicamente<sup>2</sup>. Puede resultar difícil explicarlo pero, determinadas circunstancias sociales, familiares y psicológicas, pueden asociarse a un mayor o menor consumo de alimentos<sup>4</sup>.

### 8.1 *Influencia social:*

El entorno es el escenario para la ingestión de comidas. Dentro de este entorno, el individuo es el encargado de tomar las decisiones relacionadas con la selección y el consumo de alimentos.

Se ha demostrado que ratas jóvenes adquieren las mismas preferencias de las adultas<sup>23</sup>. Dentro de la influencia social también entra la familiar, cada una con su cultura y preferencias, los niños imitan a sus padres y adquieren preferencias alimenticias desde que son lactantes, por ejemplo con la leche materna, influyendo en las preferencias gustativas del recién nacido<sup>23</sup>. Los factores psicológicos y experiencias previas son los que dan preferencia a unos alimentos u otras, dependiendo de si las experiencias han sido positivas o negativas. Las prácticas en alimentación que se ejercen en los niños afectan a las preferencias y a los patrones alimentarios. Por lo tanto, la restricción de alimentos sabrosos promueve la preferencia de estos alimentos, por ser alimentos prohibidos, pero si estos alimentos se ofrecen como recompensa se realza su preferencia<sup>45</sup>.

La disponibilidad de comida y la economía son factores a tener en cuenta ya que se ha demostrado que la disponibilidad de una variedad de alimentos afecta la ingesta; a mayor disponibilidad, mayor ingesta<sup>3</sup>. La cultura a la que estamos expuestos nos indica los ingredientes, las formas y el orden estipulado que hay que utilizar para realizar una comida (dieta mediterránea, atlántica, etc.). Los hábitos alimentarios en familia están condicionados por la disponibilidad de ingredientes<sup>45</sup>.

El claro ejemplo es EEUU, donde la obesidad junto con el aumento del consumo de productos de pastelería, caramelos y lácteos han aumentado<sup>3</sup>. Las empresas alimentarias ofrecen cantidades comerciales más grandes, lo que influye en la ingesta. Además, los niños están más expuestos a anuncios publicitarios de empresas alimentarias que podrían fomentar un patrón alimentario que desemboque en obesidad adulta<sup>37</sup>.

Como medida preventiva de la obesidad debe existir colaboración entre políticas gubernamentales, industria, servicios de comida y medianos y pequeños comercios, para regular estos factores<sup>3</sup>. Países como Finlandia aplican impuestos a bebidas azucaradas y alimentos ricos en azúcares con la finalidad de evitar la obesidad infantil.

El ser humano es un ser social. Desde niños, la familia es la que media en los patrones alimentarios mediante la imposición de un horario, una estructura y un tipo de alimentos, además de ser la encargada de abastecer el hogar con alimentos específicos disponibles para su ingesta y de transmitir las actitudes ante las comidas<sup>45</sup> durante la infancia se genera este patrón que relaciona la comida más con pautas socioculturales que con una necesidad fisiológica<sup>3</sup>.

Comer en familia se relaciona con una mayor calidad nutricional que comer fuera de casa. Sin embargo, comer en compañía, ya sea en casa o fuera, incrementa el tiempo dedicado a la comida y una mayor cantidad de alimentos ingeridos. Se ha demostrado que la presencia de una persona extra en la comida incrementa un 33% del tamaño de la ración y puede aumentar a medida que aumentan los acompañantes<sup>45</sup>.

Actualmente, la salud es un factor que condiciona a la hora de elegir una alimentación u otra, el conocimiento de cuáles son las comidas apropiadas influye más en la selección de alimentos que las necesidades biológicas<sup>3</sup>. De ahí la importancia de la educación nutricional desde una edad temprana, aunque dichas campañas no generan una respuesta suficiente para cambiar hábitos alimentarios<sup>45</sup>.

La religión y las tradiciones culturales influyen sobre la elección de determinados alimentos. Por ejemplo, la navidad constituye una tradición cultural donde se come y cena en familia y con un patrón determinado que se transforma en un hábito. En algunas culturas existen alimentos prohibidos, como el cerdo en los musulmanes<sup>45</sup>. Otros factores como la temperatura ambiental, el género, edad o el contexto social también resultan condicionantes<sup>3,45</sup>.

“El tipo de alimento escogido y la cantidad consumida resultan de la interacción entre las influencias ambientales, cognitivas y necesidades energéticas”<sup>3</sup>.

## *8.2 Estado emocional:*

Diferenciar las emociones influye en la capacidad de regularlas. Un entorno triste influye a la hora de elección de cantidad y tipo de alimentos de diferente manera que un entorno alegre<sup>46</sup>.

Las emociones con una alta actividad o intensidad suprimen la ingesta. En situaciones de estrés, por ejemplo, se inhibe la ingesta como respuesta adaptativa. Además, el estrés retrasa la absorción de glucosa y el tránsito intestinal lo que interfiere en la digestión de alimento<sup>45,46</sup>.

Las emociones moderadas activan el factor liberador de corticotropina que estimula la secreción de glucocorticoides que, junto con la liberación de insulina, favorecen la ingestión de alimentos placenteros, mediados por la leptina y el NPY, para procurar un incremento en la sensación de recompensa<sup>45</sup>.

Así, el estrés puede guiarnos a llevar una dieta que no sea suficientemente sana. Muchos sujetos utilizan la dieta como forma de lidiar el estrés, los denominados comedores emocionales. Se caracteriza por el aumento de la ingesta de alimentos dulces y cremosos ya que activan opiáceos endógenos, endorfinas, insulina, dopamina y serotonina, entre otras<sup>44</sup>.

Además, la ingesta de comida puede alterar el humor y las emociones reduciendo el nivel de activación y la irritabilidad y aumentar la calma y el afecto. Sin embargo, se ha demostrado que una comida copiosa o poco saludable puede provocar sentimientos negativos actuando sobre la regulación ingesta-estado emocional. Las restricciones de alimentos en dietas generan este círculo vicioso por generación de ansiedad, depresión, irritabilidad. La suma de estos sentimientos con la sensación de hambre genera un deseo de comer superior, provocando atracones<sup>44</sup>.

## 7. Conclusiones

- El sistema ingesta-saciedad-apetito se regula por diferentes señales procedentes del tubo digestivo, tanto preabsortivas y postabsortivas, señales cognitivas y señales indicadoras del estado nutritivo y el SNC es el centro regulador.
- Las principales hormonas reguladores son la leptina e insulina, con efecto anorexiantes y la ghrelina con el efecto contrario.
- Los principales sistemas reguladores del SNC son MSH/CART inhibiendo la ingesta y NPY/AgRP estimulando la ingesta.
- La regulación no solo se produce a nivel fisiológico sino también por señales procedentes del exterior, como las características del alimento, el entorno, la disponibilidad, las creencias, los hábitos, la edad, etc.
- Las proteínas y los HdC son los nutrientes que aportan mayor saciedad a corto plazo. Las grasas, en cambio son las que menor capacidad saciante tienen a corto plazo, pero se encarga de la regulación a largo plazo.
- Cada una de las moléculas implicadas en la ingesta no actúa de manera independiente, sino que forma parte de un sistema.
- Conocer los mecanismos de regulación es una herramienta para tratar patologías como la obesidad o desnutrición.

# Bibliografía

## Artículos y capítulos de libros

- 1 Gonzalez-Hita, M. A. M., K., Sánchez Enríquez, S. Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en Salud* **8**, 191-200 (2006).
- 2 Bell, E. A. & Rolls, B. J. Regulación de la ingesta de energía: factores que contribuyen a la obesidad. *ILSI. Conocimientos actuales de la nutrición Capítulo 4*, 34-43 (2003).
- 3 Salvador, J. & Frühbeck, G. Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. *Endocrinol. Nutr.* **52**, 404-430 (2005).
- 4 Gonzalez-Jimenez, E. & Schmidt Rio-Valle, J. [Regulation of dietary intake and energy balance: factors and mechanisms involved]. *Nutricion hospitalaria* **27**, 1850-1859, doi:10.3305/nh.2012.27.6.6099 (2012).
- 5 Bunout, D. Regulación de la ingesta alimentaria. <http://www.biblioteca.org.ar/libros/88608.pdf> (1994).
- 6 Calzada-León, R., Altamirano-Bustamante, N. & Ruiz-Reyes, M. d. I. L. Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad. *Boletín médico del Hospital Infantil de México* **65**, 468-487 (2008).
- 7 Cummings, D. E. & Overduin, J. Gastrointestinal regulation of food intake. *The Journal of clinical investigation* **117**, 13-23, doi:10.1172/JCI30227 (2007).
- 8 Peters, H. & Mela, D. *The Role of the Gastrointestinal Tract in Satiating, Satiety, and Food Intake.* (2008).
- 9 Cummings, D. E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & behavior* **89**, 71-84, doi:10.1016/j.physbeh.2006.05.022 (2006).
- 10 Kojima, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**, 656-660, doi:10.1038/45230 (1999).
- 11 Wren, A. M. *et al.* The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* **141**, 4325-4328, doi:10.1210/endo.141.11.7873 (2000).
- 12 Cummings, D. E. *et al.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* **50**, 1714-1719 (2001).
- 13 Glanz, K., Basil, M., Maibach, E., Goldberg, J. & Snyder, D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *Journal of the American Dietetic Association* **98**, 1118-1126, doi:10.1016/S0002-8223(98)00260-0 (1998).
- 14 Yeomans, M. R., Gray, R. W., Mitchell, C. J. & True, S. Independent effects of palatability and within-meal pauses on intake and appetite ratings in human volunteers. *Appetite* **29**, 61-76, doi:10.1006/appe.1997.0092 (1997).
- 15 Holt, S. H., Miller, J. C., Petocz, P. & Farmakalidis, E. A satiety index of common foods. *European journal of clinical nutrition* **49**, 675-690 (1995).

- 16 Havel, P. J. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Experimental biology and medicine* **226**, 963-977 (2001).
- 17 Moreno, L. A. *et al.* Micro-environmental and socio-demographic determinants of childhood obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* **28 Suppl 3**, S16-20, doi:10.1038/sj.ijo.0802798 (2004).
- 18 Hommer, R. E. & Swedo, S. E. Anorexia and Autoimmunity: Challenging the Etiologic Constructs of Disordered Eating. *Pediatrics* **140**, doi:10.1542/peds.2017-3060 (2017).
- 19 Molfino, A. *et al.* Cancer anorexia: hypothalamic activity and its association with inflammation and appetite-regulating peptides in lung cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* **8**, 40-47, doi:10.1002/jcsm.12156 (2017).
- 20 Bays, J. Mindful eating: A guide to rediscovering a healthy and joyful relationship with food. (2009).
- 21 Sosa Sánchez, R. UNA PROPUESTA PARA EL ANÁLISIS DEL FENÓMENO DE SACIEDAD SENSORIAL ESPECÍFICA. *Enseñanza e Investigación en Psicología* **15**, 131-146 (2010).
- 22 Tey, S. L., Brown, R. C., Gray, A. R., Chisholm, A. W. & Delahunty, C. M. Long-term consumption of high energy-dense snack foods on sensory-specific satiety and intake. *The American journal of clinical nutrition* **95**, 1038-1047, doi:10.3945/ajcn.111.030882 (2012).
- 23 Rogers, P. J. & Blundell, J. E. Mechanisms of diet selection: the translation of needs into behaviour. *The Proceedings of the Nutrition Society* **50**, 65-70 (1991).
- 24 Garcia-Flores, C. L., Martinez Moreno, A. G., Beltran Miranda, C. P., Zepeda-Salvador, A. P. & Solano Santos, L. V. [Satiating and satiety in the regulation of energy intake]. *Revista medica de Chile* **145**, 1172-1178, doi:10.4067/s0034-98872017000901172 (2017).
- 25 Ramos-Ibáñez, N. Hambre, saciedad y apetito. Su repercusión en el estado de nutrición de los individuos-. *Nutrición clínica* **296**, 5-9 (2002).
- 26 Rodríguez Varón, A. & Zuleta, J. De la fisiología del vaciamiento gástrico al entendimiento de la gastroparesia. *Revista Colombiana de Gastroenterología* **25**, 219-225 (2010).
- 27 Mani, B. K. *et al.* The role of ghrelin-responsive mediobasal hypothalamic neurons in mediating feeding responses to fasting. *Molecular metabolism* **6**, 882-896, doi:10.1016/j.molmet.2017.06.011 (2017).
- 28 Muller, T. D. *et al.* Ghrelin. *Molecular metabolism* **4**, 437-460, doi:10.1016/j.molmet.2015.03.005 (2015).
- 29 Davis, J. Hunger, ghrelin and the gut. *Brain research* **1693**, 154-158, doi:10.1016/j.brainres.2018.01.024 (2018).
- 30 Zigman, J. M., Bouret, S. G. & Andrews, Z. B. Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* **27**, 54-63, doi:10.1016/j.tem.2015.09.010 (2016).
- 31 Cooper, J. A. Factors affecting circulating levels of peptide YY in humans: a comprehensive review. *Nutrition research reviews* **27**, 186-197, doi:10.1017/S0954422414000109 (2014).

- 32 Lafond, D. W., Greaves, K. A., Maki, K. C., Leidy, H. J. & Romsos, D. R. Effects of two dietary fibers as part of ready-to-eat cereal (RTEC) breakfasts on perceived appetite and gut hormones in overweight women. *Nutrients* **7**, 1245-1266, doi:10.3390/nu7021245 (2015).
- 33 Yi, M. *et al.* A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* **45**, 88-107, doi:10.1159/000486225 (2018).
- 34 Hussain, Z. & Khan, J. A. Food intake regulation by leptin: Mechanisms mediating gluconeogenesis and energy expenditure. *Asian Pacific journal of tropical medicine* **10**, 940-944, doi:10.1016/j.apjtm.2017.09.003 (2017).
- 35 Bodinham, C. L., Hitchen, K. L., Youngman, P. J., Frost, G. S. & Robertson, M. D. Short-term effects of whole-grain wheat on appetite and food intake in healthy adults: a pilot study. *The British journal of nutrition* **106**, 327-330, doi:10.1017/S0007114511000225 (2011).
- 36 Olli, K. *et al.* Postprandial effects of polydextrose on satiety hormone responses and subjective feelings of appetite in obese participants. *Nutrition journal* **14**, 2, doi:10.1186/1475-2891-14-2 (2015).
- 37 Hess, J. R., Birkett, A. M., Thomas, W. & Slavin, J. L. Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. *Appetite* **56**, 128-134, doi:10.1016/j.appet.2010.12.005 (2011).
- 38 Giuntini, E. B., Dan, M. C. T., Lui, M. C. Y., Lajolo, F. M. & Menezes, E. W. Positive impact of a functional ingredient on hunger and satiety after ingestion of two meals with different characteristics. *Food research international* **76**, 395-401, doi:10.1016/j.foodres.2015.06.038 (2015).
- 39 Ye, Z., Arumugam, V., Haugabrooks, E., Williamson, P. & Hendrich, S. Soluble dietary fiber (Fibersol-2) decreased hunger and increased satiety hormones in humans when ingested with a meal. *Nutrition research* **35**, 393-400, doi:10.1016/j.nutres.2015.03.004 (2015).
- 40 Rao, T. P. *et al.* Post-meal perceivable satiety and subsequent energy intake with intake of partially hydrolysed guar gum. *The British journal of nutrition* **113**, 1489-1498, doi:10.1017/S0007114515000756 (2015).
- 41 Farajian, P., Katsagani, M. & Zampelas, A. Short-term effects of a snack including dried prunes on energy intake and satiety in normal-weight individuals. *Eating behaviors* **11**, 201-203, doi:10.1016/j.eatbeh.2010.02.004 (2010).
- 42 van de Wouw, M., Schellekens, H., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *The Journal of nutrition* **147**, 727-745, doi:10.3945/jn.116.240481 (2017).
- 43 Hume, M. P., Nicolucci, A. C. & Reimer, R. A. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* **105**, 790-799, doi:10.3945/ajcn.116.140947 (2017).
- 44 Corfe, B. M., Harden, C. J., Bull, M. & Garaiova, I. The multifactorial interplay of diet, the microbiome and appetite control: current knowledge and future challenges. *The Proceedings of the Nutrition Society* **74**, 235-244, doi:10.1017/S0029665114001670 (2015).

- 45 Loria Kohen, V. Una visión global de los factores que condicionan la ingesta. Instrumentos de medida. *Nutricion hospitalaria* **4**, 14-24 (2011).
- 46 Jones, A. C. & Herr, N. R. Emotion differentiation mediates the association between emotion regulation difficulties and caloric intake. *Eating behaviors* **29**, 35-40, doi:10.1016/j.eatbeh.2018.02.003 (2018).

#### Recursos web

RW1: <http://digierealaalimentacion.blogspot.com/2014/05/>

RW2: <https://es.scribd.com/>

RW3: <https://www.elsevier.es/corp/generacionelsevier/los-centros-nerviosos-regulan-la-ingestion-alimentos/>

RW4: <https://www.lavanguardia.com/estilos-de-vida/20140206/54400895533/porque-comemos.html>

RW5: <http://studylib.es/doc/5957282/cap%C3%ADtulo-7--conducta-de-ingesta>

RW6: [www.medlineplus.com](http://www.medlineplus.com)

RW7: <http://www.who.int/es>



## ANEXO 1.



## ¿Es útil el índice de saciedad para hacer una dieta?

**A la hora de elegir alimentos, conocer el Índice de saciedad (IS) de los mismos, puede facilitar la elaboración de una dieta adecuada. El IS nos ayuda a prolongar los periodos sin hambre y a evitar el picar entre horas.**

### ¿Que entendemos por Índice de Saciedad?

El IS un término acuñado por la Dra. Sussane Holt, tras un estudio realizado en la Universidad de Sydney para determinar la capacidad saciante de los alimentos

Podemos definirlo como la sensación subjetiva de plenitud que se tiene después de la ingesta de un alimento. Corresponde a la capacidad del mismo para saciar y calmar el hambre hasta la siguiente comida. En líneas generales, los alimentos con mayor valor energético suelen ser los más saciantes, destacando especialmente fibras y proteínas.

Si queremos controlar la dieta, el IS puede ser una herramienta más para ayudarnos a evitar picar entre horas y a escoger alimentos que nos quiten el hambre, sin incrementar de forma alarmante el número de calorías.



Una porción de pan blanco de 100grs es equivalente a 240 calorías, se considera **el valor referencia del IS** y se le asigna un valor 100. Al compararlo con otros alimentos, los que producen más sensación de hambre tras la ingesta, tienen un valor de IS menor y los que producen más saciedad, tienen un valor superior a 100.

En el estudio de la Dra. Holt, participó un grupo de voluntarios a los que se les dieron porciones de alimentos de 240 calorías /100grs. A las 2 horas, los voluntarios valoraron su nivel de saciedad, volvieron a comer y se les midió la cantidad del alimento ingerido. Se llegó a la conclusión de que alimentos con el mismo aporte calórico, tienen un IS diferente.



## Factores que afectan la sensación de saciedad

Son varios los factores conocidos que afectan el índice de saciedad:

- **Tiempo de permanencia en el estómago.** Alimentos que producen mayor sensación de saciedad, se mantienen durante más tiempo en el estómago.
- **Digestibilidad.** Cuanto más digerible es el alimento, menor es el tiempo de permanencia en el estómago.
- **Volumen del alimento.** A igualdad de ingesta calórica, los alimentos de mayor volumen, prolongan más la sensación de saciedad y de distensión gástrica.
- **Índice glucémico:** los alimentos con índice glucémico más bajo, producen una mayor sensación de saciedad y una absorción más lenta. Es un concepto importante para los diabéticos que deben evitar subidas rápidas de glucosa en sangre.
- **Grado de cocción.** Las diferentes formas de cocción rompen las macromoléculas de los alimentos en moléculas más pequeñas y más digeribles, con menor tiempo de permanencia en el estómago.
- **Proteínas y de grasas.** Alimentos ricos en proteínas y grasas, retardan el vaciado gástrico y reducen el índice glucémico, pero pueden aumentar el valor energético de la comida (las grasas tienen el doble de calorías que las proteínas y los carbohidratos)



- **Presencia de fibra.** Las fibras retardan la absorción intestinal de los hidratos de carbono. Al producir un efecto volumen, incrementan la sensación de saciedad.
- **Forma de cocinar.** Determinadas formas de cocinar modifican en gran medida el índice glucémico de los alimentos. Así, una patata en puré, tiene un índice glucémico más elevado que una patata cocida.
- **Consistencia.** Cuanto más difícil sea masticar el alimento, mayor será la permanencia en el estómago y mayor la saciedad.



## Para qué sirve el índice de saciedad

El IS es de utilidad a la hora de elaborar una dieta de control de peso, se pueden elegir los alimentos consultando las tablas. En dietas para deportistas, el conocimiento del IS de los alimentos, puede ayudar a planificar una alimentación rica en carbohidratos que facilite un aumento del rendimiento.

Alimentos	Índice de saciedad, base 100
Croissant	47
Barrita Mars	70
Pan blanco	100
Queso	146
Huevos	150
Pan integral	157
Buey	176
Pasta de harina integral	188
Manzana	197
Naranja	202
Copos de avena	209
Pescado	225
Patatas hervidas	323

Permite aprender a escuchar las sensaciones de hambre para poder reducirlas y esperar hasta la comida siguiente con moderación.



A veces sorprende que alimentos como el plátano tengan un menor IS que la pera o la manzana.



# Ayuntamiento de Málaga

## Área de Deporte

### Sección de Medicina Deportiva

El IS es sólo una herramienta más para una dieta de control de peso pero es importante tener en cuenta sus **limitaciones**:

- Está calculado sobre la sensación de saciedad de voluntarios para la prueba. Por tanto, se trata de un resultado más subjetivo que objetivamente cuantificable, aunque ofrece una buena idea de la capacidad de saciar de los diferentes alimentos.
- Asimismo, en ocasiones podemos encontrar alimentos con un IS elevado y al mismo tiempo, calóricos y ricos en grasas, contraindicados para una dieta de control de peso.

En cualquier caso, la dieta siempre debe ser realizada por un profesional y de forma individual, teniendo en cuenta las características particulares (físicas, psicológicas, emocionales, laborales, económicas...) de cada persona.

#### Fuente

- [http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/enfermedades/diabetes/manual\\_el\\_indice\\_glucemi.htm](http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/enfermedades/diabetes/manual_el_indice_glucemi.htm)
- <http://www.iqb.es/nutricion/indice%20de%20saciedad/indice01.htm>
- Holt, S.H., Miller, J.C., Petocz, P., Farmakalidis, E. (Department of Biochemistry, University of Sydney, Australia.) " A satiety index of common foods. " *European Journal of Clinical Nutrition*, Volume 49, September 1995, pages 675-690
- Holt SH<sup>1</sup>, Brand-Miller JC, Stitt PA. The effects of equal-energy portions of different breads on blood glucose levels, feelings of fullness and subsequent food intake. *J Am Diet Assoc.* 2001 Jul;101(7):767-73.
- [http://nutricion.doctissimo.es/dietas/perder-kilos/indice-de-saciedad.html?estat\\_svc=s%3D237037201388%26svc\\_mode%3DN%26svc\\_campaign%3DNL%26svc\\_partner%3D2014-07-30%26svc\\_position%3DArticle3](http://nutricion.doctissimo.es/dietas/perder-kilos/indice-de-saciedad.html?estat_svc=s%3D237037201388%26svc_mode%3DN%26svc_campaign%3DNL%26svc_partner%3D2014-07-30%26svc_position%3DArticle3)
- Comment arrêter de trop manger, Dr Scott Isaacs. Editeur : Marabout 2014. ISBN-10: 2501089677
- Jiménez-Cruz, V. Manuel Loustaunau-López and M. Bacardi-Gascón . A Graduate Nutrition Program, School of Medicine, Universidad Autónoma de Baja California. México. The use of low glycemic and high satiety index food dishes in Mexico: a low cost approach to prevent and control obesity and diabetes. *Nutr Hosp.* 2006;21(3):353-356