

## CAPÍTULO 4

# *Hambre y saciedad*

*FERNANDO CORDIDO*

El control de la ingesta es un elemento fundamental en la regulación del peso corporal. La ingesta es una parte importante del comportamiento humano y, aunque tiene un importantísimo condicionante social, existen unos mecanismos fisiológicos que la regulan a los que progresivamente se les concede mayor importancia, al mismo tiempo que se conocen de forma más precisa. El conocimiento de los mecanismos de control de la ingesta está en gran medida condicionado por la importancia progresiva de la obesidad como problema social.

La obesidad es una enfermedad compleja multifactorial, en la que rasgos genéticos se ven influidos por factores ambientales. Esta enfermedad crónica se define por la presencia de un exceso de grasa corporal que coloca al individuo en una situación de riesgo para la salud. La obesidad supone un incremento importante de morbilidad por su asociación a enfermedades que afectan a la mayoría de sistemas del organismo. La mortalidad por enfermedad cardiovascular y cáncer está aumentada en la obesidad y se ha demostrado que la obesidad severa se relaciona claramente con un acortamiento de la esperanza de vida. Por otra parte, los individuos obesos son objeto de estigmatización social y discriminación. En España, la prevalencia de exceso de peso está aumentando de forma importante en los últimos años y en la actualidad afecta aproximadamente al 50% de la población. Dada su elevada prevalencia y las complicaciones asociadas no es de extrañar que los costes sanitarios por la obesidad sean elevados.

En la etiopatogenia de la obesidad intervienen factores genéticos, metabólicos, psicológicos, conductuales, culturales y sociales. Si bien los factores genéticos juegan un papel importante y parecen ser responsables de la mayor parte de la variabilidad interindividual del peso, la disminución de la actividad física y el incremento de la ingesta calórica tienen una importancia capital en el desarrollo de la obesidad.

## MECANISMOS DE CONTROL DE LA INGESTA Y GASTO ENERGÉTICO

Los neurotransmisores son un elemento básico en el transporte de la información que regula la alimentación en el humano, permitiendo una conexión humoral entre estructuras cerebrales superiores y el hipotálamo. El balance preciso entre muchos neurotransmisores parece ser el responsable de la regulación de la ingesta y el peso, quizá con una organización similar a las cascadas biológicas que regulan la coagulación sanguínea y la fijación del complemento.

Para que se produzca un aumento de la grasa corporal es preciso que la ingesta calórica sea superior al gasto energético. Este principio termodinámico que parece tan simple esta sujeto a múltiples factores con un efecto modulador y a complejos mecanismos de retroalimentación. Esto viene ilustrado por la observación de que el peso tiende a conservarse dentro de un rango de  $\pm 10\%$  de un valor predefinido, de manera que un cambio de peso en cualquier dirección produce cambios en el gasto energético y la conducta alimentaria que favorecen el retorno al peso inicial. Este fenómeno podría contribuir a la elevada tasa de recidiva que se observa tras un programa de adelgazamiento.

## CONTROL DE LA INGESTA

Recientemente se han producido importantes descubrimientos sobre los mecanismos implicados en el control de la ingesta y del peso, posiblemente en parte favorecidos por la importancia creciente de la obesidad como problema de salud pública.

Actualmente se considera que el control del balance energético se basa en un sistema de retroalimentación (Figura 1). En él, el objetivo es mantener los depósitos energéticos estables. Para ello señales de tipo hormonal derivadas del tejido adiposo (leptina) o del tracto digestivo (CCK, ghrelina, PYY<sub>3-36</sub>) así como de tipo neuronal (mediadas por el nervio vago) actuarían como señales aferentes del sistema nervioso central. Cada una de estas señales aportaría información a partir de la cual se produciría la finalización de la comida en curso (saciedad) o el control de la ingesta de alimentos a más largo plazo. La integración de estas señales se produciría fundamentalmente a nivel del hipotálamo y del núcleo del tracto solitario, situado en el tronco cerebral. Existe por tanto un sistema neuroendocrino complejo pero fascinante, en el que hormonas circulantes envían información sobre el balance energético a vías cerebrales que controlan la ingesta y el gasto energético.

Las hormonas que regulan la ingesta pueden dividirse en aquellas que actúan rápidamente y controlan las comidas individuales y las que actúan más despacio para promover la estabilidad de los almacenes de grasa.

Los *reguladores a largo plazo* incluyen la insulina y la leptina, que se liberan a la sangre en proporción a la cantidad de tejido adiposo y provocan inhibición de la ingesta y

aumento del gasto energético. Cuando los depósitos de grasa disminuyen, la disminución de estas hormonas es percibida por el cerebro y se provoca un aumento del apetito y de la eficiencia metabólica hasta que el peso perdido se recupera.

Estos reguladores a largo plazo deben distinguirse de los *reguladores a corto plazo*, relacionados con las comidas. Son señales de saciedad que son liberadas por el tracto gastrointestinal durante la ingesta, siendo el más característico la colecistokinina. Estos péptidos provocan una sensación de llenado que inducen a suspender la ingesta. Otra señal hormonal es el péptido gástrico ghrelin. Los niveles de este péptido orexigénico aumentan antes de las comidas y disminuyen rápidamente después de las mismas. Por tanto ghrelin y colecistokinina son péptidos que regulan el comienzo y el final de la ingesta, participando en un control «comida a comida» que también es sensible a los niveles de insulina y leptina.

El efecto orexígeno del ghrelin se descubrió por primera vez en el modelo animal. Se ha identificado mRNA del receptor de los secretagogos de GH (GHS-R) fundamentalmente en el núcleo arcuato y ventromedial del hipotálamo y en la hipófisis. Aunque ghrelin también se expresa en el hipotálamo, se desconoce el significado fisiológico del sistema ghrelin/GHS-R. Los estudios de Kamegai et al. han demostrado que la diana hipotalámica fundamental del ghrelin son las neuronas que actúan a través de neuropéptido Y y la proteína Agouti-related.

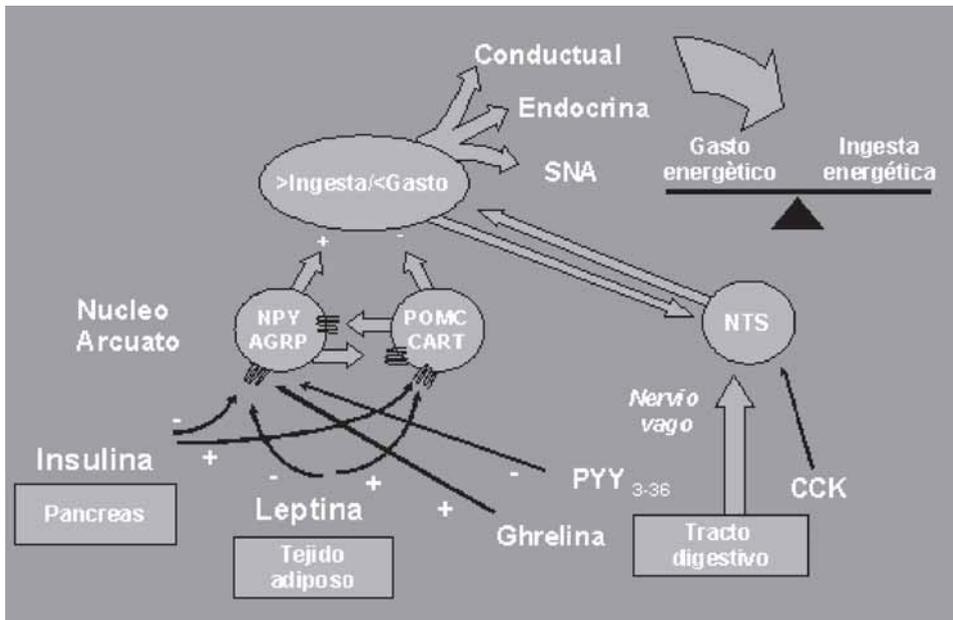


Fig. 1.- Representación esquemática de los mecanismos implicados en el control del peso corporal.

Se ha encontrado que la infusión de ghrelin a corto plazo incrementa el hambre en el hombre. Los niveles circulantes de ghrelin se han encontrado disminuidos en el obeso. Se han estudiado los niveles circulantes de ghrelin después de la pérdida de peso con dieta o bypass gástrico. Los niveles de ghrelin aumentaron tras la pérdida de peso inducida con dieta. Sin embargo la pérdida de peso tras el bypass gástrico se acompaña de una marcada disminución de los niveles plasmáticos de ghrelin. Posiblemente esta marcada disminución del ghrelin circulante tras la cirugía bariátrica sea determinante de la gran efectividad de esta técnica para conseguir una pérdida de peso importante y mantenida.

Entre los reguladores de la secreción de ghrelin destaca la insulina circulante. Aunque existen algunos datos contradictorios, la infusión de insulina manteniendo euglucemia disminuye los niveles de ghrelin y al suspender la infusión de insulina ésta se eleva hasta normalizarse, encontrándose una relación inversa entre ghrelin e insulina, lo que sugiere que la insulina puede participar en los efectos de la nutrición sobre la ghrelin circulante.

El PYY3-36 es un miembro de la familia de proteínas del neuropéptido Y (NPY). Este péptido es secretado por las células endocrinas del intestino delgado distal y del colon en respuesta a la comida. Sus niveles permanecen altos entre las comidas. Estudios recientes han encontrado que en humanos y roedores PYY3-36 provoca una inhibición de la ingesta de hasta 12 horas, un período de tiempo que es intermedio entre los péptido que actúan rápido, controlando las comidas individuales, y los que actúan lento, controlando el peso corporal. Además, como la insulina, leptina y ghrelin, PYY3-36 parece actuar en un área cerebral clave, el núcleo arcuato del hipotálamo.

El núcleo arcuato contiene dos tipos diferentes de neuronas que controlan la ingesta: unas que la estimulan y otras que la inhiben. Las estimulantes producen NPY, que estimula la ingesta a nivel cerebral (paradójicamente un efecto opuesto al PYY3-36). Unas neuronas adyacentes producen melanocortina, que actúa sobre las mismas áreas cerebrales que el NPY pero inhibe la ingesta. Típicamente cuando uno de estos sistemas es estimulado el otro es inhibido. Por ejemplo, durante la pérdida de peso las neuronas que expresan NPY son estimuladas y las que producen melanocortina son inhibidas.

Las neuronas que expresan NPY también producen péptido relacionado con Agouti (AgRP), que bloquea los receptores neuronales de melanocortina. La activación de las neuronas que expresan NPY/AgRP aumenta la ingesta por dos vías: aumentando la liberación del estimulante NPY y bloqueando los receptores de melanocortina que reducen el apetito.

Los cambios de peso se comunican al cerebro por hormonas como leptina e insulina, que inhiben las neuronas que expresan NPY/AgRP. Ghrelin también puede estimular la ingesta activando estas neuronas, como hemos visto. NPY puede inhibir su propia producción a través del receptor Y2 (Y2R), un subtipo del receptor NPY que se encuentra en las propias neuronas productoras de NPY/AgRP. La acción del péptido PYY3-36 viene mediada por su unión específica a este receptor Y2 que inhibe NPY y, por tanto, la ingesta.

En los ratones normales complejos circuitos neuronales amplifican el efecto del PYY3-36. Las neuronas productoras de melanocortina son inhibidas por las neuronas adyacentes que expresan NPY/AgRP.

Desde el punto de vista clínico es evidente el interés que generan análogos del PYY3-36 y otras moléculas que reduzcan la ingesta activando el receptor Y2 para su empleo en el tratamiento de la obesidad.

Por tanto y resumiendo, a nivel hipotalámico dos tipos de neuronas situadas en el núcleo arcuato serían fundamentales en la integración de esta información. Por una parte las neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el Agouti (AgRP) y, por otra, las que expresan la proopiomelanocortina (POMC). A partir de ellas se desencadenaría una respuesta neuronal que incluye a diversos núcleos hipotalámicos y otras áreas cerebrales, con la intervención de distintos neurotransmisores, que finalmente condicionaría los cambios en la respuesta alimentaria y gasto energético que restablecerían el balance energético. Esquemáticamente, en situaciones de balance energético negativo la caída en la concentración plasmática de leptina llevaría a la activación de las neuronas NPY/AgRP y a la inhibición de las neuronas POMC del núcleo arcuato. La activación de estas neuronas orexígenas llevaría a una respuesta compleja que incluye aspectos hormonales, de conducta y sistema nervioso simpático y que acabarían resultando en un aumento de la ingesta y una disminución del gasto energético. Por contra, en situaciones de balance energético positivo el aumento en la concentración plasmática de leptina llevaría a la activación de las neuronas POMC y a la inhibición de las neuronas NPY/AgRP del núcleo arcuato. Ello llevaría a una respuesta que se acabaría integrando en una disminución de la ingesta y un aumento del gasto energético. En la Tabla 1 se recogen algunos los principales péptidos conocidos que participan en el control del peso corporal.

Tabla 1. Neuromoduladores del sistema de control del peso corporal

<b>Monoaminas y péptidos que intervienen en el control de la ingesta</b>	
<b>Orexígenos</b>	<b>Anorexígenos</b>
Neuropéptido Y	Leptina
Noradrenalina	Colecistocinina
Opiáceos endógenos (dinorfina)	Enterostatina
Hormona concentradora de melanina	Serotonina
GHRH (hormona liberadora de somatotropina)	CRH/urocortina
Ghrelin	$\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos) GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) CART (Cocaine and Anphetamine-Regulated Transcript)

## CONTROL DEL GASTO

El gasto energético total se compone del *gasto energético en reposo o basal* (energía consumida para el funcionamiento normal de células y órganos en el estado post-absortivo y en reposo), el *efecto térmico de la comida* (aumento en el gasto energético asociado con la digestión, absorción y aumento de la actividad nerviosa simpática tras la ingesta de alimentos) y la *energía consumida con la actividad física* (gasto energético derivado de la actividad mecánica voluntaria y no voluntaria).

El gasto energético basal representa aproximadamente el 70% del gasto energético total y está enmarcado en el control neuronal y hormonal que controla el balance energético. Tanto el control de la ingesta como el gasto energético total están influidos por factores genéticos y factores ambientales.

El balance energético está regulado de forma muy sensible. Existen mecanismos muy precisos que controlan el gasto corporal y, como hemos visto, mecanismos que controlan la ingesta. Las alteraciones en los determinantes del balance energético no tienen que ser necesariamente por grandes diferencias entre individuos obesos y no obesos. Por ejemplo, comer diariamente sólo el 5% más de las calorías necesarias puede llevar a un acúmulo de unos 5 kg de peso en un año.

Los *factores genéticos* podrían explicar hasta un 40% de la variabilidad en el IMC en humanos. La correlación del IMC entre gemelos es muy elevada (0,6-0,9) y en los individuos adoptados el IMC se correlaciona más con el IMC de los padres biológicos que con el de los padres adoptivos. Asimismo, diferentes observaciones indican que algunos factores determinantes del peso corporal como el metabolismo basal, la respuesta térmica a la ingesta y la actividad física espontánea son, en parte, hereditarias.

Existen formas monogénicas de obesidad humana ligadas al gen de la leptina, el receptor de leptina y el receptor tipo 4 de la melanocortina, entre otros. Estas formas monogénicas de la enfermedad, aun siendo poco frecuentes, nos han ayudado a comprender mejor los mecanismos moleculares que regulan el balance energético. La obesidad es un rasgo característico de unos 24 síndromes de origen genético bien definidos, siendo los más conocidos los síndromes de Prader-Willy y Bardet-Moon-Biedl. En estos casos la base fisiopatológica de la obesidad no está bien aclarada.

El componente genético de las formas habituales de obesidad es complejo. Se han descrito más de 200 marcadores, genes y regiones cromosómicas asociadas a estas formas de obesidad. Se ha sugerido que mutaciones en el gen del receptor tipo 4 de la melanocortina podrían estar presentes hasta en un 5% de los obesos. Sin embargo todavía no se ha podido establecer la relevancia clínica de los múltiples marcadores asociados a las formas más frecuentes de obesidad.

Sea cual sea la base genética de la obesidad parece claro que el gran aumento en su prevalencia, acaecida en los últimos 20 años, no se debe a cambios en el sustrato genético de la población, sino más bien a *factores ambientales* relacionados con el estilo de vida que han llevado a un aumento del consumo calórico y a un descenso en la actividad física.

La ingesta calórica ha aumentado en los últimos años, probablemente tanto el tipo de comidas que consumimos como el tamaño de las mismas. La actividad física ha disminuido, probablemente por los avances tecnológicos que han modificado nuestras actividad laboral, social y de tiempo de ocio. Sin embargo existen otros factores ambientales que resultan menos evidentes y que pueden jugar un papel en la aparición de obesidad.

Entre los factores ambientales relacionados con el control del peso destacamos:

- Factores ambientales precoces: bajo peso neonatal para la edad gestacional, lactancia artificial.
- Factores ambientales en la infancia: obesidad durante la infancia y/o la adolescencia.
- Gestación.
- Menopausia.
- Fármacos: el uso de distintos tipos de fármacos ha sido relacionado con la aparición de obesidad. Entre ellos se incluyen fármacos con acción sobre el sistema nervioso central, hipoglucemiantes orales, esteroides y anticomiciales.
- Deshabitación tabáquica: el abandono del hábito tabáquico se asocia a un aumento medio de peso de unos 5 kg.
- Factores socioeconómicos: En España la prevalencia de obesidad es más elevada en niveles socio-económicos bajos y especialmente en mujeres. Esta asociación se repite en otras cohortes, si bien presenta algunas variaciones según las poblaciones estudiadas.

Apuntando a una interacción entre los factores genéticos y los ambientales, es posible que estos últimos hayan resultado especialmente perjudiciales de cara a crear un balance energético positivo para grupos de individuos con alto riesgo para desarrollar obesidad. Ello podría ayudar a explicar, entre otros aspectos, las diferencias en la prevalencia de obesidad en determinados grupos étnicos. También podría justificar el mayor riesgo de obesidad en la edad adulta en niños obesos cuyos padres también lo son, en comparación con aquellos cuyos padres no son obesos.

## REFERENCIAS

- ARRIZABALAGA, J.; MASMIQUEL, L.; CALAÑAS, A.; CORDIDO, F.; DÍAZ, M.; GARCÍA, P.; MONEREO, S.; MOREIRO, J.; MORENO, B.; RICART, W. y VIDAL, J. (2003) Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinología y Nutrición*. En prensa.
- BARSH, G.S.; FAROOQI, I.S. y O'RAHILLY, S. (2000) Genetics of body-weight regulation. *Nature*; 404: 644-651.
- BOUCHARD, C. y PERUSSE, L. (1993) Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr*; 13: 337-354.
- BRAY, G.A. (1997) Progress in understanding the genetics of obesity. *J Nutr*; 127 (Suppl5): 940S-942S.
- CARO, J.F.; SINHA, M.K.; KOLACZYNSKI, J.W.; ZHANG, P.L. y CONSIDINE, R.V. (1996) Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*; 45: 1455-1462.
- CUMMINGS, D.E.; WEIGLE, D.S.; FRAYO, R.S.; BREEN, P.A.; MA, M.K.; DELLINGER, E.P. y PURNELL, J.Q. (2002) Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*; 346:1623-30.
- HOWARD, H.D.; FEIGHNER, S.D.; CULLY, D.F.; et al. (1996) A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 273, 974-976.
- JACOBSON, P.; UKKOLA, O.; RANKINEN, T.; SNYDER, E.E.; LEON, A.S.; RAO, D.C.; et al. (2002) Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish Obese Subjects, the HERITAGE Family Study, and a Memphis cohort. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 4442-4426.
- KAMEGAI, J.; TAMURA, H.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; SUGIHARA, H. y WAKABAYASHI, I. (2001) Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*; 50: 2438-43.
- KOJIMA, M.; HOSODA, H.; DATA, Y.; NAKAZATO, M.; MATSUO, H. y KANGAWA, K. (1999) Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Science*, 402, 656-658.
- LEIBEL, R.L.; ROSENBAUM, M. y HIRSCH, J. (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*; 332: 621-628.
- LICHTMAN, S.W.; PISARSKA, K.; BERMAN, E.R. et al. (1992) Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*; 327: 1893-1898.
- LIST, J.F. y HABENER, J.F. (2003) Defective melanocortin 4 receptors and morbid obesity. *N Engl J Med*; 348: 1160-1163.
- MORLEY, J.E. (1987) Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev*; 8:256-283.

- NAKAZATO, M.; KOJIMA, M.; UEMATSU, M. et al. (2001) A role for Ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*; 409 (6817): 194-198.
- PÉREZ-FONTÁN, M.; RODRÍGUEZ-CARMONA, A.; CORDIDO, F. y GARCÍA-BUELA, J. (1999) Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: A comparative analysis. *Am J Kidney Dis*; 34: 824-831.
- PERUSSE, L.; CHAGNON, Y.C.; WEISNAGEL, J. y BOUCHARD, C. (1990) The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res*; 7: 111-129.
- RODRÍGUEZ-CARMONA, A.; PÉREZ-FONTÁN, M.; CORDIDO, F.; GARCÍA-FALCÓN, T. y GARCÍA-BUELA, J. (2000) Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. *Nephron*; 86: 274-280.
- SAAD, M.F.; BERNABA, B.; HWU, C.M.; JINAGOUDA, S.; FAHMI, S.; KOGOSUV, E. y BOYADJIAN, R. (2002) Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin EndocrinolMetab*; 87: 3997-4000.
- SCHWARTZ, M.W.; WOODS, S.C.; PORTE, D. J.R.; SEELEY, R.J. y BASKIN, D.G. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature*; 404: 661-671.
- SCHWARTZ, M.W. y MORTON, G.J. (2002) Obesity: keeping hunger at bay. *Nature*; 418: 595-597.
- SHUTO, Y.; SHIBASAKI, T.; OTAGIRI, A.; KURIYAMA, H.; OHATA, H.; TAMURA, H.; KAMEGAI, J.; SUGIHARA, H.; OIKAWA, S. y WAKABAYASHI, I. (2002) Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding and adiposity. *J Clin Invest*; 109: 1429-36.
- SHIYA, T.; NAKAZATO, M.; MIZUTA, M. et al. (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*; 87: 240-244.
- STUNKARD, A.J.; HARRIS, J.R.; PEDERSEN, N.L. y MCCLEARN, G.E. (1990) The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*; 322: 1483-1487.
- STUNKARD, A.J.; SORENSEN, T.I.; HANIS, C.; TEASDALE, T.W.; CHAKRABORTY, R.; SCHULL, W.J. et al. (1986) An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*; 314: 193-198.
- The Diabetes Prevention Program Research Group.* (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*; 346: 393-403.
- TUOMILEHTO, J.; LINDSTROM, J.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T.T.; HAMALAINEN, H.; ILANNE-PARIKKA, P. et al. (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*; 344: 1343-1350.
- WEINSIER, R.L.; NELSON, K.M.; HENSRUD, D.D. et al. (1995) Metabolic predictors of obesity. *J Clin Invest*; 95: 980-985.
- WHITAKER, R.C. (2002) Understanding the complex journey to obesity in early adulthood. *Ann Intern Med*, 136: 923.

WING, R.R.; KOESKE, R.; EPSTEIN, L.H.; NOWALK, M.P.; GOODING, W. y BECKER, D. (1987) Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med*; 147: 1749-1753.

WREN, A.M.; SEAL, L.J.; COHEN, M.A. et al. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 5992.

Parte de los estudios referenciados en este trabajo han sido financiados por la Xunta de Galicia (PGIDT00PXI000PR), FIS (PI021479) y el Instituto de Salud Carlos III RGTO (G03/028).