

BIOLOGÍA

Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad

Neuroendocrine and gastrointestinal modulators of appetite and satiety

Raúl Calzada-León, Nelly Altamirano-Bustamante, María de la Luz Ruiz-Reyes

*Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México, D. F., México***Resumen**

Los estímulos conocidos con capacidad para actuar a nivel del hipotálamo, disminuyendo el apetito y aumentando el gasto de energía, proceden del sistema gastrointestinal (proteína similar al glucagón, polipéptido pancreático, péptido YY, colecistoquinina y oxintomodulina); del sistema endocrino (insulina, adrenalina a través de sus efectos beta-adrenérgicos y estrógenos); del tejido adiposo (leptina, visfatina, omentina-1, etc.); del sistema nervioso periférico (efectos beta-adrenérgicos de la noradrenalina); y del sistema nervioso central (CRH, melanocortina, proteína agouti, CART y MCH). Aquéllos con capacidad para actuar sobre el hipotálamo para aumentar el apetito y disminuir el gasto energético proceden del sistema gastrointestinal (ghrelina y factor liberador de hormona de crecimiento), y del sistema nervioso central (neuropéptido Y, orexinas y cannabinoides). En el hipotálamo se integran las señales aferentes neurales y humorales para coordinar la ingesta (a través de sensación de hambre o de saciedad) y el gasto energético (aumentando o disminuyendo el metabolismo basal y la eficacia termogénica del tejido adiposo pardo) en respuesta a condiciones que modifican el balance energético del organismo. El núcleo arcuato contiene 2 tipos de sistemas celulares, uno constituido por aquellas que disminuyen el apetito o neuronas que contienen proopiomelanocortina, que actúa como precursor de la hormona estimulante de los melanocitos- α y agonista de los receptores para melanocortina 3 y 4, y otro en el que se estimula el consumo de alimentos y contiene neuronas ricas en neuropéptido Y, y en péptido relacionado con la proteína agouti, que aumenta la ingesta de alimentos.

Palabras clave. Apetito; saciedad; reguladores neuroendocrinos; reguladores gastrointestinales.

Summary

The modulators that diminish appetite and increase metabolic calorie needs at hypothalamus level are synthesized in different tissues: gastrointestinal system (glucagons-like peptide-1, pancreatic polypeptide, peptide YY, cholecystokinin and oxyntomodulin), the endocrine system (insulin, beta effects of adrenalin, and estrogens), adipose tissue (leptin, visfatin and omentin-1), peripheral nervous system (noradrenaline beta effects) and central nervous system (corticotropin released hormone, melanocortin, agouti protein, cocaine-amphetamine-regulated transcript and MCH). Those factors increasing appetite and lower basal metabolism comes from gastrointestinal system (ghrelin and growth hormone release hormone from pancreas), and central nervous system (neuropeptide Y, orexins and cannabinoids). In the hypothalamus, the neural and neuroendocrine afferents are integrated with the purpose of regulate appetite (hunger or satiety signals), and metabolic needs (increasing or decreasing basal metabolism and brown adipose tissue thermoregulation efficacy) according to body energy balance. The arcuate nucleus contains 2 main cellular systems: one rich in proopiomelanocortin (precursor of alpha melanocytes stimulating hormone and agonist of melanocortin 3 and 4 receptors), which decreases appetite, and other rich in neuropeptide Y and agouti-related peptide which increase appetite.

Key words. Appetite; satiation; neuroendocrine, modulators; gastrointestinal, modulators.

Solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Calzada León, Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Av. Insurgentes Sur 3700, C. P. 04530, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 08-09-2008.

Fecha de aprobación: 09-10-2008.

Aun cuando el balance somático de energía, resultante de la relación entre aporte y gasto, debe ser extraordinariamente preciso y dinámico, particularmente cuando se consideran las variaciones que día a día pueden sufrir la ingesta de alimentos y el gasto calórico, es evidente que existe una marcada tendencia evolutiva a facilitar la acumulación de tejido adiposo, ya que es preferible tener un exceso de reservas que no se utilice a necesitar un aporte rápido de calorías en condiciones de ayuno, de estrés o ambos y no poder disponer de él y, por lo tanto, la regulación del apetito y del gasto calórico muestran una tendencia epigenética a favorecer el consumo de nutrientes y el ahorro de energía.¹

El aporte energético depende tanto de la calidad y cantidad de la ingesta como de la existencia de reservas calóricas para su utilización en el corto, mediano y largo plazo, y se regula a través de señales hormonales procedentes del tejido adiposo, y de los sistemas: nervioso (simpático y parasimpático), gastrointestinal y hormonal, que son

integradas principalmente a nivel del núcleo arcuato o núcleo infundibular del hipotálamo, aunque también en el núcleo del tracto solitario y en el área postrema.²

En el corto plazo, las señales provenientes del sistema gastrointestinal y nervioso ajustan el apetito para impedir tanto el sobrepeso como la pérdida ponderal ante situaciones agudas que comprometen la disponibilidad de energía, en tanto que a mediano y largo plazo son más importantes los mediadores que censan los depósitos totales de energía, el estado endocrino y las condiciones generales de salud.³⁻⁶

Cuando el aporte de nutrientes es escaso o nulo, y las reservas se encuentran disminuidas, el organismo debe inducir al mismo tiempo períodos de alimentación en el corto plazo y disminución de la utilización de energía, en tanto que cuando el consumo de alimentos es excesivo y las reservas están aumentadas, debe evitar la ingesta de alimentos y aumentar el metabolismo basal (Fig. 1).

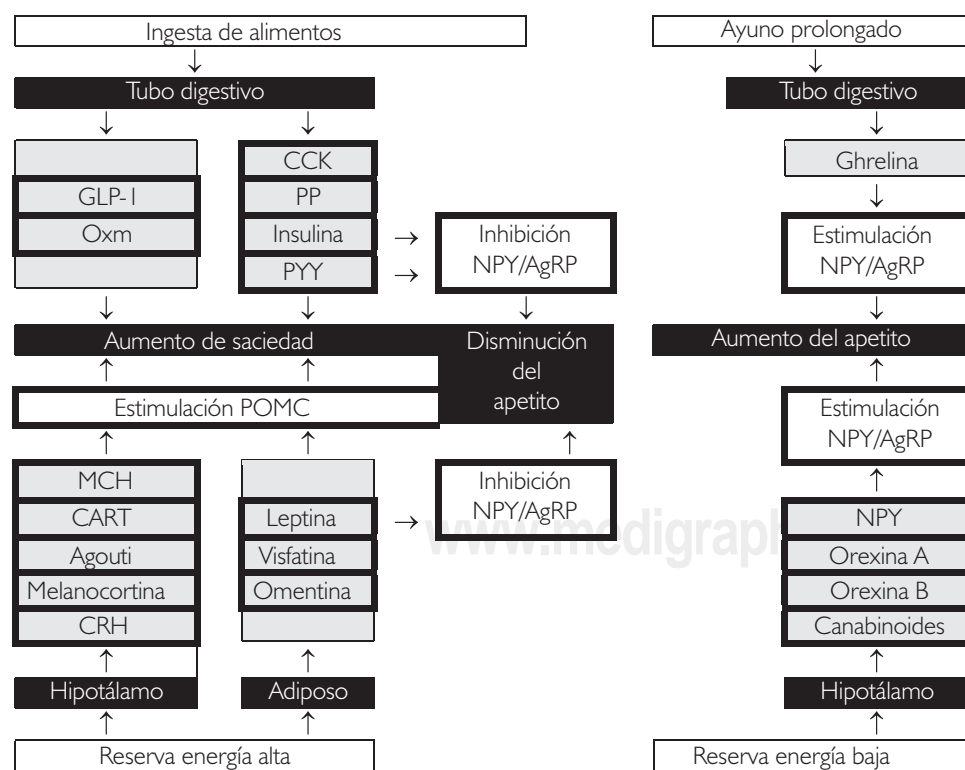


Figura 1. Neurotransmisores involucrados en la regulación de la ingesta.

Los estímulos conocidos con capacidad para actuar a nivel del hipotálamo, disminuyendo el apetito y aumentando el gasto de energía, proceden del sistema gastrointestinal (glucagón, bombesina, colecistoquinina [CCK] y glucosa); del sistema endocrino (insulina, adrenalina a través de sus efectos beta-adrenérgicos y estrógenos); del tejido adiposo (leptina); del sistema nervioso periférico (efectos beta-adrenérgicos de la noradrenalina); y del sistema nervioso central (dopamina, serotonina y ácido gamma-amino-butírico).⁷

Aquellos con capacidad para actuar sobre el hipotálamo para aumentar el apetito y disminuir el gasto energético proceden del sistema gastrointestinal (opiáceos, neurotensina, somatostatina y factor hipotalámico liberador de hormona de crecimiento); del sistema endocrino (efectos alfa-adrenérgicos de la adrenalina, andrógenos, glucocorticoides, progesterona y hormona de crecimiento); del sistema nervioso periférico (noradrenalina a través de sus efectos alfa-adrenérgicos); y del sistema nervioso central (galanina, opiáceos, factor hipotalámico liberador de hormona de crecimiento y somatostatina).⁸

En el hipotálamo se produce la interpretación e integración de la mayoría de las señales aferentes neurales y humorales para coordinar la ingesta (a través de sensación de hambre o de saciedad) y el gasto energético (aumentando o disminuyendo el metabolismo basal y la eficacia termogénica del tejido adiposo pardo, así como cambiando los patrones de secreción de diversas hormonas hipofisarias), en respuesta a condiciones que modifican el balance energético del organismo. El núcleo arcuato, a donde llegan todos estos mediadores, se encuentra situado en la base del hipotálamo y contiene dos tipos principales de sistemas celulares, uno constituido por aquellas que disminuyen el apetito o neuronas que contienen proopiomelanocortina (POMC), que actúa como precursor de la hormona estimulante de los melanocitos- α (α -MSH) y agonista de los receptores para melanocortina 3

(MC3) y melanocortina 4 (MC4), y otro en el que se estimula el consumo de alimentos y contiene neuronas ricas en neuropéptido Y (NPY) y en péptido relacionado con la proteína agouti (AgRP), que funciona como un antagonista endógeno de los receptores de MC3 y MC4, aunque existen otros circuitos secundarios ricos en noradrenalina, serotonina, péptido similar al glucagón y la hormona hipotalámica reguladora de la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).⁹⁻¹²

Tanto las neuronas ricas en POMC como en NPY/AgRP, proyectan sus dendritas hacia otros núcleos del hipotálamo, particularmente al núcleo paraventricular (PVN), que junto con aferentes del área lateral del hipotálamo, el núcleo ventromedial y el núcleo dorsomedial, regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético.^{7,8}

Esta integración tiene como consecuencia la liberación de mediadores que, a través de la estimulación del sistema nervioso simpático y parasimpático, y de la secreción de hormonas tiroideas, regulan la sensación de hambre, la ingesta de nutrientes, el tipo de nutrientes elegidos, el metabolismo basal y el gasto energético necesario para el crecimiento y la actividad física.¹³⁻¹⁷

Los mecanismos defensivos para evitar el sobrepeso ante una ingesta elevada de nutrientes, incluyen incrementos en el tono simpático, la secreción de hormonas tiroideas, el metabolismo basal, el gasto energético secundario a la actividad física y en el gasto energético necesario para la digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes presentes en los alimentos, además de disminución del tono parasimpático y del apetito.¹⁸

Inhibición del apetito

Aun cuando los mediadores de esta condición se pueden describir en cualquier orden, se procederá de acuerdo al siguiente patrón: reservas energéticas completas, episodio de alimentación reciente y, finalmente, respuesta hipotalámica.

Adipocinas

La grasa acumulada alrededor de las vísceras de la región abdominal, produce un número importante de mediadores neuroendocrinos (adipocinas), que si bien en cantidad fisiológica ayudan a regular la ingesta, en condiciones de exceso de producción (por aumento en el número de adipocitos capaces, cada uno, de producir una cantidad constante de cada una de estas sustancias), causan hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y disfunción de las células β del páncreas que, en conjunto, coadyuvan al desarrollo de intolerancia a la glucosa y posteriormente de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial que favorecen la existencia de vasculopatía aterogénica, hiperandrogenismo y síndrome de ovarios poliquísticos.^{19,20}

En presencia de obesidad con depósito abdominal de grasa, no solo el número de adipocitos se encuentra aumentado, sino que se producen cambios funcionales que facilitan la expresión de RNAm, por lo que la cantidad de neurotransmisores producidos por cada célula aumenta, de tal manera que no extraña que diversos estudios hayan demostrado que la incidencia y prevalencia de hiperinsulinemia, asociada con resistencia a la insulina, es significativamente mayor en individuos obesos cuando se les compara con aquellos no obesos de su misma edad y sexo, y que la disminución de la grasa abdominal tiene mucho mayor impacto en aumentar la sensibilidad a la insulina que la disminución del tejido adiposo subcutáneo.²¹⁻²³

Dentro de las principales adipocinas se encuentran la leptina, la visfatina (con efectos similares a la insulina, ya que se une y activa al receptor de esta hormona, independientemente de las concentraciones tisulares de insulina, y cuya producción se encuentra disminuida en presencia de obesidad), y la omentina-1, que aumenta la captación de glucosa dependiente de insulina en los adipocitos abdominales y cuya disminución en presencia de obesidad (255.8 ± 78.2 vs 348 ± 112.6 ng/mL), que

se debe tanto a una menor expresión del RNAm específico como a una secreción disminuida en presencia de glucosa sérica, se asocia al desarrollo de hiperandrogenismo, de ovarios poliquísticos, y a una menor cantidad de transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT-4) expresados en la membrana celular.²⁴⁻²⁸

Leptina

En 1953 se propuso que el peso corporal se mantenía estable al regular el contenido graso del cuerpo, pero no fue sino hasta 1969 cuando se realizaron estudios utilizando técnicas de parabiosis (conectando a dos animales quirúrgicamente para que puedan intercambiar hormonas y otras sustancias de peso molecular bajo entre uno y otro) que demostraron que cuando a un ratón "ob/ob" parabiótico se le permite comer *ad libitum*, éste aumenta rápidamente de peso, mientras que su par (un ratón normal), reduce significativamente su ingesta y pierde peso, señalando la existencia de una hormona capaz de inducir un cese en la ingesta de alimentos en el ratón sano, pero que no se produce en el ratón "ob/ob". Una situación similar se demostró cuando a un ratón normal se le induce obesidad por cualquier medio (sobrealimentación mediante sondas para aporte enteral, lesión hipotalámica, etc.), y su par (otro ratón normal) disminuye el apetito y el peso.^{29,30}

El conocimiento de que existía una hormona capaz de regular el apetito concluyó en 1994, cuando se clonó el gen responsable de la síntesis de una proteína producida en el tejido adiposo y a la que se denominó leptina (del griego *leptos* que significa delgado). Cuando a un ratón "ob/ob" (homocigoto para un defecto en la síntesis de leptina), que se caracteriza por obesidad e hiperfagia extremas, se le administra leptina recombinante, se produce un aumento en la actividad física y una disminución de la ingesta libre de alimentos, lo que conduce a una pérdida de masa grasa, sin que disminuya la masa muscular. Estudios en humanos demostraron la producción de

leptina por el tejido adiposo, tanto en sujetos normales como en obesos, pero a diferencia de lo esperado, en estos últimos las concentraciones séricas de leptina son elevadas, sugestivas de que más que deficiencia de leptina, algunos humanos obesos presentan resistencia a la acción de esta hormona.³¹⁻³³

La leptina es una hormona proteica de 16 Kd compuesta de 167 aminoácidos de la familia de las citosinas, cuyo gen en ratones se encuentra en el cromosoma 7 (7q31.3), y es sintetizada fundamentalmente por el tejido adiposo blanco y en menor cuantía por tejido muscular, placenta, adenohipófisis, sistema nervioso central, glándula mamaria, estómago y algunos tejidos tumorales. Su síntesis es estimulada cuando existe un aporte y flujo de nutrientes dentro del adipocito que garantiza la formación de triglicéridos, pero también por hormonas como la insulina, glucocorticoides, estrógenos, melatonina y los factores de transcripción que regulan positivamente la expresión del gen "ob" del adipocito (factor de diferenciación de adipocitos ADD1/SREBP1 y los receptores activados por proliferación de peroxisomas o PPAR- γ), en tanto que es inhibida por andrógenos, factor de necrosis tumoral- α y por hormonas tiroideas.³⁴⁻³⁶

Las concentraciones plasmáticas de leptina son directamente proporcionales con la masa grasa total, pero se han observado diferencias en la intensidad de la respuesta de los adipocitos en relación al género y localización, y así los procedentes de varones responden menos a las hormonas esteroideas que los de las mujeres, en tanto que en ambos sexos los adipocitos del tejido subcutáneo responden menos a la insulina y más a los glucocorticoides que los del tejido visceral.

Cuando se pudo identificar y clonar el receptor para leptina, se demostró que en los humanos está codificado en el cromosoma 1 (1p31) y que se trata de una familia de receptores (ob-R) que se expresan en una gran cantidad de tejidos y que varían en peso molecular. El receptor de mayor

tamaño tiene una estructura relacionada con la de los receptores para citosinas (ya que utiliza cinasas tipo Janus o JAK y proteínas STAT-3 como mediadores intracelulares), se encuentra predominantemente en hipotálamo (particularmente en núcleo arcuato y en menor proporción en los núcleos dorsomedial y ventromedial), hipocampo y cerebelo, en tanto que los receptores de peso molecular pequeño se localizan principalmente en el plexo coroides y su función parece ser facilitar el transporte de leptina de la circulación hacia el cerebro.^{34,35}

Las acciones biológicas de la leptina pueden ser clasificadas en dos grupos, aquellas que se ejercen en los tejidos del sistema nervioso central, hipotálamo fundamentalmente, y las que se realizan sobre los tejidos periféricos. Las primeras regulan a la baja el peso corporal, disminuyen la ingesta de alimentos, aumentan el gasto energético basal y modifican algunas funciones neuroendocrinas como la reproducción, en tanto que las segundas tienen efectos sobre la proliferación, diferenciación y metabolismo de los tejidos periféricos.

La leptina que llega al hipotálamo, además, inhibe la síntesis proteica y la secreción de las neuronas productoras de NPY/AgRP del núcleo arcuato y estimula la síntesis y secreción de las que contienen POMC.³⁷

La evidencia actual sugiere que en los humanos con obesidad y resistencia parcial a la leptina, el trastorno se debe a una alteración en los receptores de peso molecular bajo que no permiten un aporte adecuado de leptina hacia el hipotálamo, aunque también se ha demostrado deficiencias en las vías post-receptor que involucran a las cinasas. Los niños con resistencia congénita a la leptina muestran un apetito voraz y desarrollan obesidad progresiva sin respuesta a la administración de esta hormona, pero algunos estudios de población adulta con obesidad han mostrado que un porcentaje importante tiene concentraciones altas de leptina plasmática aunque el gen para la leptina no se encuentra alterado, sugiriendo que

puede haber algún trastorno para el transporte capilar hacia el hipotálamo, que la expresión del receptor se encuentra suprimida, o que las señales intracelulares se encuentran inhibidas, lo que en cualquier caso limita la utilidad de la leptina biosintética como tratamiento de elección para el manejo de la obesidad.^{35,38,39}

Las células hipotalámicas expuestas a leptina aumentan la transcripción de por lo menos 80 genes diferentes que ocasionan un cambio en la producción y balance de neurotransmisores. A nivel hepático se observa una modificación en la producción de glucosa en estados de ayuno, y en el tejido adiposo, musculoesquelético, hígado y células beta del páncreas se modifica el metabolismo de lípidos, y en individuos con resistencia severa a la insulina, la lipodistrofia generalizada que presentan puede ser revertida mediante la administración de leptina humana recombinante. La deficiencia de leptina ha sido demostrada sólo en tres individuos, que mostraron una respuesta satisfactoria a la administración de leptina biosintética; pero este tratamiento, aplicado a individuos obesos que producen cantidades normales de leptina, no logró una pérdida significativa y sostenida de peso, ni modificaciones en el patrón de alimentación.³⁶

Hormonas intestinales

La rápida reducción del apetito que se produce cuando apenas se está terminando la ingesta de alimentos no solo está regulada por los cambios en las concentraciones plasmáticas de leptina, insulina y nutrientes recién absorbidos, sino que requiere la estimulación de un sistema sensor intestinal que responde a cambios mecánicos y químicos del estómago (siendo más importante su distensión que el contenido) e intestino delgado y que transmite sus aferentes al sistema nervioso a través del nervio vago, para que se integren con las señales hormonales generadas en las células del sistema endocrino difuso del estómago e intestino.⁴⁰⁻⁴⁷

La presencia de productos digestivos en el lumen intestinal estimula la liberación de CCK, la cual por un lado aumenta la secreción pancreática y la contracción de la vesícula biliar, y por otro disminuye el apetito al actuar sobre receptores A contenidos en el sistema vagal. Lo anterior fue evidenciado tanto al realizar vaguectomía (que inhibe sus efectos centrales sobre el apetito), como a la administración de anticuerpos contra CCK, y confirmado con el modelo de ratas obesas *Otsuka Long Evans Tokushima*, que al carecer de receptores A para CCK no inhiben el apetito tras ingerir volúmenes altos de alimentos y no responden a la administración intravenosa de CCK.^{48,49}

El polipéptido pancreático (PP) y el péptido YY (PYY) están constituidos por 36 aminoácidos cada uno y pertenecen a la misma familia proteica que NPY, pero al contrario de éste, tienen un efecto anorexigénico.⁵⁰

El PP que se sintetiza en el páncreas y es secretado en respuesta a la ingesta de alimentos (aunque también por la distensión gástrica, el aumento del tono vagal y la elevación en las concentraciones plasmáticas de glucosa), activa a los receptores Y4 de las neuronas del área postrema que disminuyen el apetito y a los receptores Y5 del páncreas y la vesícula biliar, disminuyendo la secreción exocrina del primero y la contracción de la segunda, en tanto que aumenta la movilidad intestinal.⁵¹⁻⁵³

La elevación de las concentraciones plasmáticas de PP a través de la estimulación de los receptores Y1, aumenta el metabolismo basal al incrementar el consumo de oxígeno y estimular al sistema nervioso simpático, por lo que sus efectos a largo plazo son protectores para el desarrollo de obesidad.^{54,55}

El PYY se produce en las células endocrinas de la mucosa del íleon y sus concentraciones plasmáticas alcanzan su nivel máximo a los 90 min de haber empezado a comer, cuando aumentan los niveles sanguíneos de proteínas y grasas transportadas por quilomicrones. Sus acciones fisiológicas,

mediadas por receptores Y2 del área postrema y del núcleo del tracto solitario, son: aumentar la absorción de líquidos y electrolitos en el íleon, inhibir la movilidad del intestino, disminuir la secreción gástrica y pancreática exocrina, así como la contracción de la vesícula biliar. A nivel del núcleo arcuato, los receptores Y2 (y con menor impacto los Y1 y Y5) producen disminución del apetito en 21-33% al inhibir la síntesis y secreción del NPY, y aumentar la actividad de las neuronas POMC.^{54,56}

El PYY se encuentra disminuido en pacientes con diabetes tipo 2 que presentan gastroparesis, en sujetos obesos, y en los primeros días de haber realizado una colectomía; en tanto que está elevado en pacientes con pancreatitis crónica, enfermedad celiaca, diarrea infecciosa aguda, enfermedades inflamatorias del intestino, cirugía del intestino delgado y a largo plazo cuando se ha realizado colectomía.⁵⁷

El péptido similar al glucagón (GLP-1) y la oxintomodulina (Oxm), son sintetizados a partir de información contenida en el gen del pre-proglucagón en células del sistema nervioso central, intestino y colon, y sus concentraciones plasmáticas aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos.⁵⁸

El GLP-1 estimula la liberación de insulina, disminuye la secreción ácida del estómago y lentifica el llenado gástrico, en tanto que la Oxm, actuando a través de receptores para GLP-1, para los que tiene menor afinidad, también disminuye la secreción de ácido por el estómago.⁵⁹

El GLP-1 produce sensación de saciedad al activar a células del área postrema, en tanto que la Oxm disminuye el apetito al actuar a nivel de los núcleos arcuato y paraventricular del hipotálamo.⁶⁰⁻⁶⁶

Insulina

En cuanto los alimentos que se ingieren son digeridos, e incluso antes de que sean absorbidos y lleguen a la circulación entero-hepática, el pán-

creas inicia la secreción de insulina, que tiene efectos tanto periféricos como en sistema nervioso central.

La administración de insulina a nivel cerebral, a similitud de lo que sucede con la leptina, disminuye el apetito, en tanto que la disminución (ya sea por menor concentración o por insensibilidad a nivel del hipotálamo y de la corteza cerebral) produce hiperfagia. Se han identificado receptores funcionales para insulina en varias partes del sistema nervioso central, particularmente en neuronas que son sensibles tanto a la concentración absoluta de glucosa como a los cambios de concentración, denominadas neuronas sensibles a glucosa, que forman parte activa de las vías de control del apetito.⁶⁷

Aunque la liberación de insulina no está regulada por los adipocitos, sus niveles plasmáticos guardan una relación directa con el grado de adiposidad, en tanto que la sensibilidad celular disminuye conforme aumenta el peso corporal.⁶⁸⁻⁷⁰

La insulina tiene efectos anoréticos directos, ya que inhibe a las neuronas productoras de NPY/AgRP en el núcleo arcuato; la deficiencia de insulina se asocia a hiperfagia, la administración intraventricular de ésta disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal, y la infusión de anticuerpos contra la insulina a nivel del sistema nervioso central, aumenta la ingesta de alimentos y el peso corporal.⁷¹⁻⁷⁴

El ratón NIRKO (*neural insulin receptor knock out*), carente de receptores para insulina, exclusivamente a nivel cerebral, es obeso e infértil, pero muestra un desarrollo cerebral normal. Lo anterior sugiere que la concentración peri-neuronal de insulina, particularmente en las neuronas sensibles a la insulina, forma parte de un mecanismo regulador del apetito que disminuye la ingesta de alimentos.¹⁹

En otros modelos animales, se ha evidenciado que algunas mutaciones monogénicas son responsables de cambios y alteraciones de la acción de

la insulina sobre el control del apetito. Por ejemplo, la mutación en la proteína Tub disminuye sus efectos post-receptor, ya que dificulta o bloquea la señal de transducción, en tanto que mutaciones en la carboxipeptidasa E, además de producir un efecto similar, disminuyen la síntesis de insulina.⁷⁵

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Los glucocorticoides no solo tienen un efecto inhibitorio sobre la producción de hormona de crecimiento y de esteroides sexuales, sino que son antagonistas para las acciones de estas hormonas sobre el tejido adiposo, facilitando la lipogénesis. La activación crónica del sistema de respuesta al estrés, regulado por CRH es responsable tanto del aumento de la adiposidad con acumulación preferencial de grasa a nivel abdominal como de resistencia a la acción de la insulina a nivel hepático.

En modelos animales y en humanos con desnutrición, al aumentar los niveles de CRH en el núcleo paraventricular se produce una disminución leve de la sensación de apetito y se incrementa la termogénesis, pero si los niveles son bajos se observa una intensa hiperfagia.⁷⁶

En ratas mantenidas en ayuno previo, la administración intracerebral de leptina en el tercer ventrículo sólo inhibe la ingesta de alimentos (en 33% más que en los controles) si existe un aumento en la concentración hipotalámica de CRH, en tanto que cuando se administra leptina pero se bloquea el efecto de CRH mediante el uso de un antagonista específico para esta última, se inhibe el efecto de la leptina. Por el contrario, la administración única del antagonista de CRH no ejerce ningún efecto. Estos datos han llevado a postular que parte de los efectos reguladores del apetito de la leptina están mediados a través de la estimulación de CRH.

El incremento de la secreción de CRH ocasiona hipercortisolismo transitorio, el cual estimula

la secreción de NPY por el núcleo arcuato y disminuye la secreción de CRH, de tal manera que a nivel del núcleo paraventricular existirá el binomio “NPY alto/CRH bajo” que ocasiona aumento en la ingesta y disminución del metabolismo basal.⁷⁶

Melanocortina (MC) y proteína agouti

La POMC es un péptido precursor que da origen a múltiples proteínas con acción hormonal y a neurotransmisores como resultado de un procesamiento postranslacional. La POMC se expresa en múltiples tejidos, incluyendo lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, hipotálamo, tracto gastrointestinal y múltiples sitios sin regulación neurológica aparente, como la placenta, testículos y ovarios.

Si bien, a partir de la molécula de POMC se pueden producir diferentes hormonas como β -lipotropina (β -LPH), ACTH, β -endorfina y los péptidos α -, β - y γ - de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), en cada tejido el sitio de la ruptura proteolítica es específico, y así por ejemplo, en la adenohipófisis se da origen a ACTH y β -LPH, mientras que en hipotálamo se forma α -MSH y β -endorfina. La α -MSH producida en el hipotálamo parece ser de tipo no acilado y es responsable de la regulación del apetito y del mantenimiento de la homeostasis del peso.⁷⁷

Las neuronas melanocortinérgicas modifican la regulación energética por numerosos mecanismos. La estimulación de los receptores para MC, producida por la ingesta de alimentos y por la leptina, inhibe la liberación basal de insulina y altera el metabolismo de carbohidratos probablemente a través de la estimulación del sistema nervioso simpático, y aumenta el consumo celular de oxígeno con el consecuente incremento en la producción de energía.^{77,78}

Un modelo de ratón monogénico, llamado “ratón letal amarillo”, manifiesta hiperfagia severa debido a resistencia a MC y disminución del me-

tabolismo basal. Como consecuencia, en las primeras 6 a 10 semanas de vida, logra duplicar la cantidad de grasa por unidad de peso corporal en relación a animales sanos y desarrolla diabetes mellitus tipo 2 por resistencia a la insulina. Estos animales se caracterizan por la sobreexpresión de una proteína naturalmente generada en la piel, denominada agouti (producida durante el proceso de desarrollo capilar), que funciona como antagonista natural del receptor para MC, y ocasiona, por lo tanto, el color dorado característico de la piel de estos animales.⁷⁹

La causa de la sobreexpresión radica en una deleción de 170 kb en la región 5' del gen que codifica a la proteína agouti y que afecta a todo el gen, con excepción de la región promotora, así como al primer exón de un segundo gen, denominado "Raly" (localizado a una distancia muy corta del extremo 5' de la región que codifica a la proteína agouti) expresado de manera ubicua en todo el organismo y que codifica la síntesis de una proteína que se une al RNA. El resultado de esta combinación de expresión génica produce una trascripción proteica excesiva que se observa en todos los tejidos examinados (incluyendo la región del hipotálamo que contiene tanto neuronas POMC como receptores MC-4) y no solo en la piel, y a la que se le ha denominado sobreexpresión ectópica de la proteína agouti.⁸⁰

El estudio de las acciones de la proteína agouti ha permitido identificar cinco tipos de receptores para la MC, con funciones claramente diferentes:^{81,82}

- a) MC-1: responde preferentemente a MSH, se expresa en piel, y regula la pigmentación de los epitelios. Es responsable de la formación de eumelanina en un proceso mediado por AMPc.
- b) MC-2: se produce fundamentalmente en la glándula adrenal, e interviene en la respuesta de esta glándula a la ACTH.
- c) MC-3: existen aparentemente sólo en el hipotálamo, sistema límbico y en el riñón, o en las neuronas que inervan al riñón. Se encuentra involucrada en la regulación de la natriuresis mediada por γ -MSH.
- d) MC-4: se expresa a nivel de los núcleos lateral, ventromedial y paraventricular del hipotálamo, así como en diferentes regiones y núcleos del cerebro, e interviene en la regulación de la homeostasis energética y del peso corporal. Cuando no existe el receptor MC-4 en el núcleo arcuato del hipotálamo, aún en presencia de concentraciones normales o elevadas de leptina, se desarrolla rápidamente obesidad y resistencia a la insulina, ya que de manera natural la estimulación de este receptor por la MSH, o por otros ligandos, produce una disminución en la ingesta de alimentos.
- e) MC-5: se ha demostrado en glándulas sebáceas, glándula adrenal, músculo esquelético, pulmón, hígado, bazo, piel, adipocitos y muchos otros tejidos, en los que regula la función de las glándulas exocrinas y aparentemente está involucrada en la regulación de la temperatura.

Las neuronas POMC se encuentran localizadas en el núcleo arcuato del hipotálamo, de donde se proyectan a diversas áreas, incluyendo los núcleos paraventricular y ventromedial, en los que aseguran un flujo adecuado de α -MSH para los receptores MC-4 que existen en éstos. Las proyecciones paraventriculares se encuentran involucradas en la integración de las vías orexigénicas (NPY) y anorexigénicas (POMC, insulina, PYY) que provienen del sistema gastrointestinal y del núcleo arcuato.

Cuando existen alteraciones en el gen de la POMC, y no se puede sintetizar la α -MSH, pero sí ACTH, se pierde la función de los receptores para MC y los animales presentan obesidad debido a hiperfagia intensa, alteraciones para

el control térmico ante temperaturas ambientales elevadas y disminución de los niveles de cortisol.⁸³

Los humanos identificados con mutaciones de MC-4 tienen el cabello de coloración rojiza y la piel blanca, presentan insuficiencia adrenal y desarrollan rápidamente obesidad, cuya severidad es mayor en los homocigotos para la mutación y menor en los heterocigotos (similar a lo encontrado en roedores). Sin embargo, el estudio en familiares de estos pacientes ha mostrado que no todos los portadores de mutaciones son obesos, lo que sugiere la existencia de otros genes que moderan o compensan el defecto genético.⁸⁴⁻⁸⁶

Se calcula que en la actualidad, una proporción significativa de obesidad en humanos (3-5%) puede deberse a la pérdida de la regulación del apetito debido a mutaciones en el gen que codifica para el subtipo 4 de los receptores cerebrales para MC.⁸⁷

En el hipotálamo también se produce una proteína denominada AgRP, codificada en el cromosoma 16q22 y cuya transcripción es inhibida por leptina, que es un antagonista natural de la MC y actúa como un estimulador de la ingesta de alimentos a largo plazo. Tanto AgRP como MSH compiten por el receptor MC-4, por lo que cuando el ligando del receptor es AgRP, se estimula el apetito, en tanto que si MSH se une al receptor, se inhibe el apetito.⁸⁸

Proteína CART

A partir de cerebros de ratas crónicamente expuestas a cocaína, se aisló una proteína denominada CART (transcripción relacionada con cocaína y anfetamina), que se expresa en el núcleo arcuato del hipotálamo, y que cuando aumenta sus concentraciones ocasiona un decremento en la ingesta de alimentos. Su síntesis y secreción aumentan con el ayuno y disminuyen con la inyección periférica de leptina. El RNAm de este

gen se encuentra ausente o disminuido en ratones "ob/ob", pero su expresión aumenta cuando a estos animales se les aplica leptina biosintética, lo que sugiere que la expresión de CART depende de la existencia de leptina. Es posible que la anorexia que se observa con frecuencia en individuos toxicómanos se deba a la acción de esta proteína.^{36,88}

Hormona concentradora de melanina

Esta hormona es secretada por la adenohipofisis, e inicialmente se identificó como causante de cambios en la coloración de las escamas de algunos peces, al inducir migración de las células productoras de pigmento. Sin embargo, en mamíferos no desempeña aparentemente ningún papel en la coloración del vello corporal, en tanto que la inyección de MCH en el hipotálamo produce aumento en la ingesta de alimentos. En condiciones fisiológicas se expresa en la zona lateral del hipotálamo y se han identificado dos receptores, denominados SRC-1 y MCHr, que parecen estar acoplados a sistemas dependientes de proteínas G. Los animales con mutaciones en el gen son delgados y anoréticos.⁴⁴

Histamina

En el hipotálamo, a través de sus receptores en los núcleos ventromedial y paraventricular, la histamina disminuye la ingesta de nutrientes. En la rata obesa fa/fa, en la que existe una mutación del gen del receptor de la leptina, y en el ratón ob/ob, carente de leptina, se ha observado una actividad disminuida de la enzima histidina descarboxilasa, que sintetiza histamina a partir de histidina, y de la cantidad total de histamina en el hipotálamo, lo que sugiere que la histamina intrahipotalámica puede ser un mediador de los efectos de leptina sobre el peso corporal. Además, la histamina administrada directamente a los ventrículos es capaz de estimular la lipólisis periférica.⁸⁹

Aumento del apetito

Cuando el individuo se encuentra en períodos de ayuno prolongado o las reservas de energía son potencialmente menores al gasto estimado en el siguiente período de tiempo, se desencadena una respuesta a nivel de tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central, que tiene como finalidad asegurar la ingesta inmediata o en el corto plazo de nutrientes.

Proteína Mahogany

Otro modelo de roedores obesos monogénicos es el denominado Mahogany, debido al color caoba de su piel. De manera característica, en estos animales la sobrealimentación o la ingesta de dietas ricas en grasas no produce sobrepeso.

El gen regula la síntesis de una proteína simple que se localiza dentro de la membrana celular (transmembrana) y que se expresa en distintas regiones del cerebro pero no en el hipotálamo. Su función específica se desconoce, e independientemente del control sobre la regulación del apetito, actúa sobre la selección de alimentos que se prefiere ingerir de acuerdo a las características hedónicas de éstos (color, olor, sabor, textura, temperatura, etc.).⁹⁰

Ghrelina

Esta proteína de 28 aminoácidos que contiene una cadena acilada unida a la serina de la posición 3 (vital para sus efectos orexigénicos), es liberada por las glándulas gástricas y estimula la ingesta de alimentos a corto plazo cuando se administra de manera exógena. Si bien, el nombre del péptido se debe a que cuando se une a los receptores GHS de los somatotropos hipofisarios produce un episodio de liberación de hormona de crecimiento similar al observado cuando existe hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (GRH), la ghrelina es la única hormona producida por el tracto gastrointestinal que al unirse a receptores GHS localizados en el núcleo arcuato

y en el núcleo paraventricular del hipotálamo produce un aumento del apetito. La forma no acilada de la ghrelina tiene otros efectos, como por ejemplo, aumentar la supervivencia de células endoteliales y de miocitos.⁹¹⁻⁹⁴

Tanto en modelos animales como en humanos, la administración crónica de ghrelina mantiene una ingesta 128% mayor a la ideal, independientemente de que las reservas de carbohidratos y lípidos intracelulares se encuentren en niveles elevados, y permite el desarrollo de una adiposidad creciente al aumentar al cociente respiratorio sólo a partir de carbohidratos, ya que la cantidad y velocidad de oxidación de las grasas del tejido adiposo se mantiene igual o incluso menor de la observada en condiciones basales. La sensibilidad a ghrelina es mayor en los humanos que en los roedores, ya que para lograr un aumento significativo de la ingesta calórica, en los primeros se requiere que las concentraciones plasmáticas de esta proteína se encuentren al doble de las consideradas como fisiológicas, en tanto que en los segundos se requieren concentraciones 15 veces superiores a las basales.^{95,96}

Las concentraciones plasmáticas de ghrelina aumentan durante el ayuno y disminuyen rápidamente cuando el estómago recibe alimentos, por lo que se ha sugerido que esta hormona determina el momento de iniciar la ingesta, aunque otros estudios proponen que es el contenido calórico ingerido (independiente del aumento de glucosa plasmática y de la secreción de insulina), lo que determina la disminución de su producción.⁹⁷⁻¹⁰¹

Sus efectos orexigénicos están mediados por las neuronas productoras tanto de NPY como de AgRP, ya que los animales transgénicos carentes de ambos son insensibles a los efectos de la ghrelina para aumentar el apetito, y los estudios en los que se administran anticuerpos contra NPY y contra AgRP de manera simultánea muestran una falta de acción de la ghrelina sobre la ingesta de alimentos.^{102,103}

Neuropéptido Y

El NPY fue descubierto en 1982 y ejerce una gran cantidad de funciones, regulando múltiples vías neuronales. Ha sido implicado en la capacidad de aprendizaje, memoria, epilepsia, ritmos circadianos, ansiedad, regulación térmica y liberación de hormonas de la adenohipófisis (adrenocorticotrópica, luteinizante y del crecimiento). Uno de los efectos mejor caracterizados de este neuropéptido es su papel en la regulación de la conducta nutricional, modificando el consumo de alimentos, la secreción de insulina, la liberación hepática de glucosa, la actividad de la lipasa lipoproteica y la termogénesis.

El contenido de NPY, el más potente agente orexigénico conocido, así como la respuesta biológica a este neurotransmisor son mayores a nivel del núcleo paraventricular, en donde inicia la vía neuroquímica que produce un aumento en la sensación de apetito, pero también modifica la secreción de insulina y causa hiperinsulinemia.

En modelos animales, su administración se asocia con un aumento muy importante de la ingesta de alimentos y desarrollo de obesidad por la combinación de sobrenutrición, aumento en la actividad de la lipasa lipoproteica del tejido adiposo (que facilita la acumulación de triglicéridos) y disminución del metabolismo basal. Hasta la fecha se han identificado seis tipos de receptores que se expresan en el núcleo arcuato del hipotálamo (Y-1 a Y-6) y que intervienen en la regulación del peso corporal.

Al parecer existe una función contrarreguladora entre el NPY y la leptina, ya que los ratones "ob/ob" (deficientes de leptina), presentan un aumento en la expresión de NPY, y la administración de leptina a éstos causa un descenso en la expresión de este péptido. Por otro lado, en ratones sanos la administración de NPY disminuye la expresión de receptores para leptina en la membrana celular del núcleo arcuato.^{104,105}

El efecto orexigénico del NPY depende tanto de acciones directas (estimulación de receptores)

como indirectas (aumento de neurotransmisores que estimulan el apetito), pero por sí mismo no es capaz de modificar la ingesta de alimentos, y de hecho requiere que los mediadores responsables de frenar la ingesta (leptina, CRH, NPY, histamina, etc.) disminuyan sus concentraciones.^{54,56,105}

Orexinas

Al estudiar la diferencia en la producción de neurotransmisores y de sus receptores entre ratones "ob/ob" y ratones normales, se han identificado varios genes cuyos productos semejan a los receptores G-acoplados, dentro de los cuales se encuentran las proteínas orexina A y orexina B y sus receptores, que están involucrados en la unión de neuropéptidos a las membranas celulares. Estas proteínas aumentan la expresión hipotalámica en animales sometidos a ayuno, y la administración de orexina recombinante aumenta la ingesta de alimento en animales sanos. En el modelo experimental, las cepas de ratones carentes del gen desarrollan narcolepsia, y se ha identificado que tanto los humanos como los perros que cursan con narcolepsia presentan mutaciones en este gen. Ambas orexinas se expresan en las células laterales del hipotálamo y son moduladas por la leptina.^{33,88}

Sistema endocanabinoide

A través de efectos en el sistema nervioso central y a nivel periférico, contribuye a mantener la homeostasis del balance de energía y la termogénesis, al regular la ingesta de alimentos y resaltar las características hedónicas agradables (particularmente de los sabores dulces), e interviene en el metabolismo de glucosa y de lípidos, aunque también participa en la modulación del estado de ánimo, memoria, aprendizaje, inducción y regulación del sueño, tono vascular, percepción y respuesta al dolor, y en la respuesta inmune e inflamatoria.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

El estudio de este sistema inició con el aislamiento del tetrahidro-cannabinol (THC) y la anan-

damida, dos de los 66 constituyentes activos de la marihuana (*Cannabis sativa*), a partir de 1964, y posteriormente se ha demostrado que estos ligandos son neurotransmisores de tipo inhibitorio que se acoplan a la proteína G para modular negativamente la actividad de la adenilciclasa y la proteína cinasa mitógeno-activada a través de su unión con dos tipos de receptores: el BC-1, localizado en ganglios basales, cerebelo, hipófisis, hipotálamo, sistema límbico, tejido adiposo, tracto gastrointestinal, suprarrenales, ganglios simpáticos, corazón, pulmón, hígado y vejiga; y el BC-2, que se encuentra predominantemente en el sistema inmune (bazo y células mieloides), pero también en la microglia cerebelar y en retina.¹¹⁰⁻¹¹²

El receptor BC-1 inhibe los canales de calcio N y P/Q, y abre los canales de potasio, lo que disminuye la liberación de neurotransmisores y explica algunas de sus funciones, como aumento de la lipogénesis, disminución de la secreción de adiponectina, aumento del apetito a nivel del hipotálamo y disminución de los mediadores gastrointestinales que producen saciedad.^{113,114}

El uso de antagonistas del receptor BC-1 ha mostrado ser eficaz, no solo en disminuir el apetito en sujetos obesos, sino también en aumentar el metabolismo basal y los niveles de adiponectina, y en disminuir la resistencia a la insulina y los niveles séricos de insulina y triglicéridos.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Control del gasto energético

La regulación del peso corporal es importante porque la ingesta de nutrientes en el ser humano es discontinua e implica el desarrollo de mecanismos para almacenar energía en las fases postprandiales (digestión y absorción de nutrientes, glucogénesis y lipogénesis) y para liberación durante las fases de ayuno (glucogenólisis, lipólisis y gluconeogénesis). Estos mecanismos deben estar adaptados a los requerimientos energéticos para mantener el metabolismo basal y la termogénesis, permitir la actividad física y asegurar el crecimiento.

La disminución del gasto energético puede estar implicada en el desarrollo de obesidad en algunos casos, si bien es probable que deba acompañarse de otros determinantes genéticos o ambientales, pero en parte está relacionada con una menor capacidad para la oxidación de ácidos grasos y con una actividad termogénica disminuida.¹¹⁹

La regulación del gasto energético se lleva a cabo tanto a nivel celular (transportadores de glucosa, receptores hormonales, etc.) como sistémico (metabolismo basal).

Transportadores de glucosa (GluT)

La cantidad de glucosa que ingresa a las células, y la velocidad con lo que se produce esta captación, está determinada por proteínas específicas denominadas GluT, de los que se conocen varios subtipos, que si bien son ubicuos cada uno, predomina de manera específica en un tejido en particular y se encuentran involucrados de manera indirecta en la regulación de la velocidad con la que se llevan a cabo las vías anabólicas y metabólicas de la glucosa.

El GluT-1 está presente en todos los tejidos y es un componente importante del transporte de glucosa a través de la barrera hemato-encefálica. La isoforma GluT-3 es también ubicua y es el principal GluT en la membrana neuronal. Tanto GluT-1 como GluT-3 tienen una gran afinidad por la glucosa y una constante de disociación (KM) muy baja (1-2 mM ó 18-36 mg/dL), lo que les permite mantener el aporte de glucosa al sistema nervioso central de manera continua, aun cuando las concentraciones plasmáticas de ésta sean bajas.¹²⁰

La familia de GluT-2 se ha identificado sólo en hepatocitos y células β del páncreas y su alta KM (15 a 20 nM) evita que el transporte se sature cuando las concentraciones de glucosa plasmática se elevan durante el período postprandial, además de asegurar el flujo bidireccional de glucosa dependiendo de sus concentraciones extra

e intracelulares, lo que favorece que el hígado sea un productor de glucosa en el período post-absortivo en tanto que capte grandes cantidades de glucosa en el período postprandial. En el páncreas, junto con la glucocinasa, regulan la secreción de insulina. En los tejidos en los que no se expresa este transportador, la captación celular de glucosa es un paso limitante en el metabolismo de la glucosa.¹²⁰

La isoforma GluT-4 es la principal GluT en los adipocitos y en células del músculo estriado esquelético. Esta isoforma tiene una KM de 5 nM (90 mg/dL) que corresponde a la concentración normal de glucosa en el estado basal, por lo que la captación celular de glucosa es el principal paso limitante en su metabolismo. Una característica de esta isoforma es que se encuentra secuestrada en un compartimento microsomal y su transporte a la membrana celular externa es dependiente de insulina a través de las señales generadas por la unión de esta hormona con su receptor. La contracción muscular tiene una acción sinérgica con la insulina, ya que la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, y su unión a la calmodulina, activa una cascada de eventos que culmina con una mayor translocación de GluT-4 a la membrana y reduce la cantidad necesaria de esta hormona para estimular la entrada de glucosa a la célula.¹²⁰

En individuos obesos se ha observado una menor cantidad de GluT-4 en las células musculares, con la consecuente disminución de la captación de glucosa y sustratos para el metabolismo oxidativo, en tanto que aumentan su número en los adipocitos, lo que se ha relacionado con hiperplasia sin hipertrofia de los mismos.¹²⁰

La menor utilización de energía por el músculo produce a corto plazo un descenso en los requerimientos energéticos, en tanto que la captación de glucosa por el tejido adiposo durante el estado postprandial y postabsortivo (favorecida por el menor consumo muscular), cuando el balance de energía es positivo y las concentraciones de insulina son altas, favorece la síntesis de

triglicéridos. Lo anterior explica por qué en estos casos, ante un consumo elevado de nutrientes, se favorece el desarrollo y mantenimiento de una adiposidad creciente.

Receptor de insulina

La insulina, al unirse con su receptor, favorece tanto la fosforilación del mismo como la fosforilación del receptor para el sustrato de insulina, eventos indispensables para que se produzcan los efectos metabólicos. En algunos individuos obesos se ha demostrado que existe una disminución de la fosforilación del receptor de insulina y de la velocidad de fosforilación del receptor para el sustrato de insulina, lo que en ambos casos conlleva a la disminución de su actividad y genera un estado de resistencia parcial a la acción de la insulina. Como consecuencia de esto, la glucógeno-sintetasa permanece desfosforilada (forma activa), y la piruvato-deshidrogenasa no se desfosforila (forma inactiva), eventos que se asocian con un menor metabolismo oxidativo de la glucosa y aumento de los depósitos de glucógeno. Estas modificaciones metabólicas pueden acompañarse (aunque no forzosamente) de cambios en la producción de malonin-CoA, aumento de la actividad de la enzima málica y aumento en la actividad de la sintetasa de ácidos grasos, lo cual favorece la formación de triglicéridos en el tejido adiposo.¹²¹⁻¹²³

Algunos estudios realizados en sujetos con obesidad androide, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, señalan que es frecuente encontrar alteraciones en la región hipervariable del gen de la insulina, particularmente en el alelo clase 3, lo que modifica la velocidad de unión con su receptor y disminuye las fosforilaciones intracelulares. Otros señalan que existen alteraciones en el receptor para glucocorticoides codificado en el cromosoma 11.^{124,125}

Receptores adrenérgicos en el tejido adiposo

El adipocito es una célula diana para la acción de una gran cantidad de hormonas y neurotransmi-

sores, y es particularmente rica en receptores para las catecolaminas, de los cuales al menos cinco tipos diferentes de receptores han sido descritos.

Los receptores alfa se encuentran implicados en la regulación de la división y diferenciación celular a partir de las células precursoras, en tanto que los beta regulan tanto el almacenamiento de triglicéridos o lipogénesis como la liberación de energía o lipólisis.

En algunos sujetos obesos se han demostrado alteraciones estructurales en el receptor β_3 -adrenérgico expresado por el tejido adiposo (mutación sin sentido en el codon 64), que ocasiona una disminución de la oxidación de lípidos y de la energía utilizada en la termogénesis.¹²⁶

Metabolismo basal

El metabolismo basal consiste en los requerimientos de producción de energía para mantener la temperatura corporal por arriba de la temperatura ambiental media, y que permite asegurar el suministro energético de los tejidos en reposo.

Debe tomarse en cuenta que el ambiente es capaz de aumentar o disminuir la temperatura corporal y que, por lo tanto, la producción de calor dependerá con las condiciones climatológicas, existiendo una relación inversamente proporcional entre la temperatura ambiental y las necesidades de termogénesis del organismo.

Existe por lo tanto una temperatura ambiental por debajo de la cual un organismo termorregulante en reposo debe aumentar la tasa de producción metabólica de calor, denominada "temperatura crítica inferior"; las variaciones individuales dependen de la edad, y en los recién nacidos, de la edad gestacional y del peso alcanzado. Por ejemplo, un neonato a término gasta 62 kcal/m²/hora si la temperatura ambiental es superior a 35 °C, pero si ésta es inferior a 20 °C el gasto energético se eleva hasta 182 kcal/m²/hora, lo cual requiere del aumento hasta casi el triple de su metaboli-

mo oxidativo. En un niño que nace a término y con un peso superior a los 2.5 kg, la temperatura crítica inferior es de 33 °C durante dos días, 32 °C hasta los seis meses de edad, 31 °C de los seis a los 12 meses, 30 °C del año a los dos años, 29 °C de los dos a los siete años y 28 °C de los siete años en adelante.

El cerebro, hígado, corazón y riñones (que tienen en conjunto un peso equivalente a 6% del cuerpo) utilizan 66% de la energía obtenida a través del metabolismo basal, en tanto que el tejido muscular con un peso de 40 a 50% del corporal total, utiliza de 25 a 30%.

Durante la infancia y la adolescencia, es importante considerar que a los requerimientos energéticos del adulto se le debe agregar el consumo obligado del crecimiento, que puede variar entre 1.2 y 7.2 kcal por cada gramo de tejido formado (con una media de 5 kcal ó 21 kilojoules). De este gasto, 8.4 a 9.2% se utiliza en el trabajo de síntesis *de novo*, 30 a 40% en el trabajo osmótico y 40 a 50% en la producción de calor extra para asegurar que la velocidad de crecimiento y de replicación celular se lleven a cabo. Estas diferencias dependen tanto de la edad como del tipo de sustancia formada, y así, para sintetizar 1 g de proteína se requieren 8.7 kcal, en tanto que la ganancia de 1 g de grasa necesita 12 kcal. Por otro lado, aproximadamente 23% de la energía ingerida se utiliza para el crecimiento en los primeros tres meses de la vida, pero este requerimiento disminuye a 6% al final del primer año y a 2% a los cinco años de edad.

Cuando se compara a sujetos obesos con delgados, se observa que los primeros tienen necesidades energéticas sensiblemente menores, y que se caracterizan por: un metabolismo basal en promedio 22% menor; la cantidad de kcal gastadas por gramo de tejido magro formado es 40% menor; la termogénesis en ejercicio con actividad física máxima es 25 a 30% menor, y requiere hasta 45% menos para realizar ejercicio submáximo.¹²⁷⁻¹³³

Referencias

1. Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabetes Med.* 2002; 19: 619-27.
2. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil GJ. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *Endocrinol Invest.* 2002; 25: 836-54.
3. Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev.* 1987; 8: 256-86.
4. Flatt JP. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Res Rev.* 1988; 4: 571-81.
5. Harris RB. Role of set-point theory in regulation of body weight. *FASEB J.* 1990; 4: 3310-8.
6. Kalra SP, Dube MG, Pu MG, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev.* 1999; 20: 68-100.
7. Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav.* 2001; 74: 683-701.
8. Schwartz MW, Bassin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 584-96.
9. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Suéter D. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone *in vivo*. *Endocrinology.* 1998; 139: 4428-31.
10. Ellacot KL, Cone RD. The central melanocortin system, and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 395-408.
11. Yang YK, Harmon CM. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obes Rev.* 2003; 4: 239-48.
12. Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity. *Neuropeptides.* 1999; 33: 329-38.
13. Landsberg L, Young JB. The role of the sympathoadrenal system in modulating energy expenditure. *Clin Endocrinol Metab.* 1984; 13: 475-99.
14. Bray GA, York DA, Fisler JS. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. *Vitam Horm.* 1989; 45: 1-125.
15. Arone LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Autonomic nervous system activity and energy expenditure during weight gain and weight loss. *Am J Physiol.* 1995; 269: 222-5.
16. Figlewicz DP, Schwartz W, Seeley RJ. Endocrine regulation of food intake and body weight. *J Lab Clin Med.* 1996; 127: 328-32.
17. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics.* 1998; 101: 525-39.
18. Ravussin E. Metabolic differences and the development of obesity. *Metabolism.* 1995; 44 Suppl 3: 12-4.
19. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774-800.
20. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocr Rev.* 2006; 30: 13-7.
21. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2548-56.
22. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21: 697-738.
23. Thorne A, Lonngqvist F, Apelman J, Heller G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 193-9.
24. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randevara HS. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 5022-8.
25. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290: 1253-61.
26. Schäffler A, Neumeier M, Herfath H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochem Biophys Acta.* 2005; 1732: 96-102.
27. De Souza-Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007; 56: 1655-61.
28. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2008; 57: 801-8.
29. Kennedy GC. The role of deposit fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond Series B.* 1953; 140: 578-96.
30. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem.* 1996; 271: 2971-3974.
31. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-32.

32. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: Hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999; 22: 221-32.
33. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hypo responsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110: 1093-103.
34. Lonnquist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995; 1: 950-3.
35. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 382: 250-2.
36. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62: 413-37.
37. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol*. 2003; 24: 225-53.
38. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763-70.
39. Mantzoros CS, Flier JS. Leptin as a therapeutic agent – trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4000-2.
40. Chapman IM, Goble EA, Witterst GA, Morley JE, Horowitz M. Effect of intravenous glucose and euglycemic insulin infusion on short-term appetite and food intake. *Am J Physiol*. 1998; 274: 596-603.
41. Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanias G, Rossetti L. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*. 2002; 51: 271-5.
42. Opara EI, Meguid MM, Yang ZJ, Hammond WG. Studies on the regulation of food intake using rat total parenteral nutrition as a model. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996; 20: 413-43.
43. Mathis C, Moran TH, Schwartz GJ. Load-sensitive rat gastric vagal afferents encode volume but not gastric nutrients. *Am J Physiol*. 1998; 274: 280-6.
44. Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*. 2000; 16: 866-73.
45. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002; 418: 650-4.
46. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3989-92.
47. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M. Oxytomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4696-701.
48. Moran TH. Cholecystokinin and satiety: current perspectives. *Nutrition*. 2000; 16: 858-65.
49. Beglinger C, Degen I, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol*. 2001; 280: 1149-54.
50. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol*. 2004; 89: 507-16.
51. Keire DA, Kobayashi M, Solomon TE, Reeve JR. Solution structure of monomeric peptide YY supports the functional significance of the PP-fold. *Biochemistry*. 2000; 39: 9935-42.
52. Katsuura G, Asakawa A, INRI A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides*. 2002; 23: 323-9.
53. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3989-92.
54. Kanatani A, Mashiko S, Murai N, Sugimoto N, Ito J, Fukuroda T. Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y3 receptor-deficient mice. *Endocrinology*. 2000; 141: 1011-6.
55. Asakawa A, INRI A, Yuzuriha H, Euno N, Katsuura G, Fujimiya M. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1325-36.
56. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002; 418: 650-4.
57. Hanusch-Enserer U, Roden M. News in gut-brain communication: a role of peptide YY in human obesity and following bariatric surgery. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35: 425-30.
58. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard MJ, Juul HJ, Astrup A. The role of postprandial release of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety – effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1206-14.
59. Fehmann HC, Jiang J, Schweinfurth J, Wheeler MB, Boyd AE, Goke B. Stable expression of the rat GLP-1 receptor in CHO cells: activation and binding characteristics utilizing GLP-1 (7-36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin (9-39). *Peptides*. 1994; 15: 453-6.
60. Turton MD, O'Shea D, Jun I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996; 379: 69-72.
61. Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, Choi BJ, Fang H, Hollenberg AN. Glucagon-like peptide-1 responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagons-like peptide-1 with central autonomic control sites. *J Neurosci*. 2003; 23: 2939-46.

62. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behavior. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 Suppl 5: 42-7.
63. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on *ad libitum* energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4382-9.
64. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M. Peripheral oxyntomodulin reduces food intakes and body weight gain in rats. *Endocrinology*. 2004; 145: 2687-95.
65. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4696-701.
66. Dakin CL, Small CJ, Park AJ, Seth A, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol*. 2002; 283: 1173-7.
67. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG. Insulin in the brain. A hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev*. 1992; 13: 387-414.
68. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro AT, Tillil H, Beebe C. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988; 81: 435-41.
69. Woods SC, Seeley RJ. Dietary interventions in noninsulin-dependent diabetes mellitus: New approaches. *Nutrition*. 1998; 14: 527-8.
70. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106: 473-81.
71. Kalra SP, Dube MG, Pu MG, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*. 1999; 20: 68-100.
72. Air EL, Benoit SC, Blake Smith KA, Clegg DJ, Woods SC. Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 72: 423-9.
73. McGowan MK, Andrews KM, Grossman SP. Chronic intrahypothalamic infusion of insulin or insulin antibodies alter body weight and food intake in the rat. *Physiol Behav*. 1992; 51: 753-66.
74. Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes*. 1995; 44: 147-51.
75. Baskin DG, Blevin JE, Schwartz MW. How the brain regulates food intake and body weight: The role of leptin. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 1417-29.
76. Barsh G. From Agouti to POMC - 100 years of fat blonde mice. *Nat Med*. 1999; 5: 984-5.
77. Cummings DE, Schwartz MW. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat Genet*. 2000; 26: 8-9.
78. Fan W, Dinulescu DM, Butler AA. The central melanocortin system can directly regulate serum insulin levels. *Endocrinology*. 2000; 141: 3072-9.
79. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in the feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*. 1997; 384: 165-8.
80. Boston BA. Pro-opiomelanocortin and weight regulation: from mice to men. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 1409-16.
81. Wren AM, Small CJ, Ward HL. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 2000; 141: 4325-8.
82. Boston BA, Cone RD. Characterization of melanocortin receptor subtypes expression in murine adipose tissues and in the 3T3-L1 cell line. *Endocrinology*. 1996; 137: 2043-50.
83. Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell*. 1997; 91: 789-98.
84. Krude H, Biebermann H, Luck W. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*. 1998; 19: 155-7.
85. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000; 106: 271-9.
86. Vaisse C, Clement K, Durand E. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000; 106: 253-62.
87. Cone RD. Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor: part of a thrifty genotype? *J Clin Invest*. 2000; 106: 185-7.
88. Cowley MA, Pronchuk N, Fan W. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*. 1999; 24: 155-63.
89. Sakata T, Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine: implications of homeostatic maintenance in its control of energy metabolism. *Nutrition*. 1997; 13: 403-11.
90. Schwartz NW. Mahogany adds color to the evolving story of body weight regulation. *Nat Med*. 1999; 5: 374-5.
91. Asakawa A, Inui A, Kaga T. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001; 120: 337-45.

92. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Saganuma T. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tract of rat and humans. *Endocrinology*. 2000; 141: 4255-61.
93. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-60.
94. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonnissoni S, Fubini A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol*. 2002; 159: 1029-37.
95. Wren AM, Cohen MA, Brynes AE. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5992-5.
96. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908-13.
97. Cummings DE, Pumell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wise BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001; 50: 1714-9.
98. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1319-24.
99. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5: 391-5.
100. Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes*. 2003; 52: 16-20.
101. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001; 50: 707-9.
102. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001; 409: 194-8.
103. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarh DT, Adams JR, Frazier EG, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004; 145: 2607-12.
104. Beck B, Burlet A, Bazin R. Elevated neuropeptide Y in the arcuate nucleus of young obese Zucker rats contributes to the development of their overeating. *J Nutr*. 1993; 123: 1168-72.
105. Schwartz MV, Woods SC, Porte D. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404: 661-71.
106. Di Marzo B, Bifulco M, de Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Rev*. 2004; 3: 771-84.
107. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000; 60: 1303-14.
108. Walter L, Nephi S. Cannabinoids and neuroinflammation. *Br J Pharmacol*. 2004; 141: 775-85.
109. Iversen L, Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol*. 2002; 136: 1083-4.
110. Gaoni Y, Mecholaum R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964; 86: 1646-7.
111. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561-4.
112. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-5.
113. Felder CC. Cannabinoids receptors and their endogenous agonist. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998; 38: 179-200.
114. Kirkham TC, Tucci SA. Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006; 5: 275-92.
115. Cota D, Marsicano G, Tschop M. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003; 112: 423-31.
116. Ravinet TC, Delgorge C, Menet C. CBI cannabinoid-receptor knockout in mice leads to leanness resistance to diet induced obesity and enhances leptin sensitivity. *Int J Obes*. 2004; 28: 640-8.
117. Ravinet TC, Amonne M, Degorge C. Anti-obesity effect of SRI141716 a CBI receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284: 345-53.
118. Van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe Study. *Lancet*. 2005; 365: 1389-97.
119. Gran S, LaVelle M. Two-decade follow-up of fatness in early childhood. *Am J Dis Child*. 1985; 139: 181-5.
120. Kahn BB, Pederson O. Suppression of GLUT4 expression in skeletal muscle of rats that are obese from high fat feeding but not for high carbohydrate feeding or genetic obesity. *Endocrinology*. 1993; 132: 13-22.

121. Kelley DE, Mokan M, Mandarino LJ. Intracellular defects in glucose metabolism in obese patients with NIDDM. *Diabetes*. 1992; 41: 698-706.
122. Wolfe RR. Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 519-26.
123. Jequier E. Effect of lipid oxidation on glucose utilization in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 527-30.
124. Weaver JU, Koperman PG, Hitman GA. Central obesity and hyperinsulinaemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gen. *Eur J Clin Invest*. 1992; 22: 265-70.
125. Weaver JU, Hitman GA, Koperman PA. An association between a Bcl I restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol*. 1992; 9: 295-300.
126. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 2441-4.
127. Black AE, Prentice AM, Goldberg GR. Measurements of total energy expenditure provide insights into the validity of dietary measurements of energy intake. *J Am Diet Assoc*. 1993; 93: 572-9.
128. Bogardus C, Lillioja S, Mott D. Evidence for reduced thermic effect of insulin and glucose infusion in Pima Indians. *J Clin Invest*. 1985; 75: 1264-5.
129. Golay A, Schutz Y, Meyer HU. Glucose-induced thermogenesis in nondiabetic and diabetic obese subjects. *Int J Obes*. 1986; 10: 107-14.
130. Ravussin E, Bogardus C, Schwartz RS. Thermic effect of infused glucose and insulin in man: Decreased response with increased insulin resistance in obesity and non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1983; 72: 893-6.
131. Tappy L, Jequier E, Echeson K. Thermic effect of infused amino acids in healthy humans and in subjects with insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57: 912-6.
132. Spraul M, Anderson EA, Ravussin E. Muscle sympathetic nerve activity in response to glucose ingestion: impact of plasma insulin and body fat. *Diabetes*. 1994; 43: 191-6.
133. Segal KR, Albu J, Chun A. Independent effects of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. *J Clin Invest*. 1992; 89: 824-33.