

Factores que influyen sobre el apetito: revisión bajo un prisma evolutivo

Cristina Alemany-García^{1,3} & Álvaro G. Molinero^{1,2}

¹Licenciatura en Ciencias Biológicas, ²Postgrado en Biodiversidad y Evolución, ³Grado Superior en Procesos y Calidad en la Industria Alimentaria

RESUMEN

Se presenta un trabajo de recopilación bibliográfica sobre los factores que afectan el control del apetito. Analizaremos el concepto de apetito, las estructuras implicadas en su regulación así como la fisiología del proceso. Se presentaran otras ideas relacionadas con los factores que afectan a dicha regulación del apetito como son la lesión tisular, el embarazo, el estrés, la regulación a corto plazo y los factores genéticos sin descuidar las enfermedades que implican, y otras patologías relacionadas con el apetito.

ABSTRACT

This is a bibliographic review on the factors affecting food intake control. We analyze the concept of appetite, the structures involved in its regulation and the physiology of the process. We also present other related factors that affect the food intake regulation such as tissue injury, pregnancy, stress, short-term regulation and genetic factors without neglecting diseases involving ideas, and other related food intake diseases.

INTRODUCCIÓN

El apetito es un término genérico que se utiliza para englobar una serie de procesos fisiológicos a nivel del sistema digestivo. Estos procesos son concretamente tres: El hambre, la satisfacción y la saciedad (Hall, 2011). El hambre, para diferenciarlo bien claramente de apetito (se usa en el lenguaje coloquial indistintamente hambre y apetito), es la sensación fisiológica y psicológica de comer. Esta, está regulada por hechos objetivos que le indican a nuestro sistema nervioso la necesidad de obtener alimento. Un ejemplo de esto pueden ser las contracciones rítmicas del estomago. La satisfacción, en cambio, se define como el estado de plenitud que indica que ya se ha comido suficiente. También está controlada por el sistema nervioso, que como veremos más adelante, instala sus centros de control del apetito en el hipotálamo (Horvath, 2005). Por último, la saciedad se definiría como el tiempo en el cual la sensación de satisfacción prevalece y no aparece el hambre (cf. Halton, 2004).

En algunos libros suprimen la sensación de satisfacción incluyéndola en la de saciedad y definen el apetito como “*un deseo de un alimento con-*

creto y un mecanismo que ayuda a determinar la calidad de dicho alimento” (Hall, 2011), con lo que la anterior clasificación desaparecería. Lo que hay que tener claro es que existirá un impulso que hará moverse al animal en busca de alimento. Este impulso vendrá ordenado por el hipotálamo que a su vez recogerá información interna al organismo que le indique necesidad de nutrición, y que si ese impulso de busca de alimento es fructífero, y el animal consigue nutrición, se producirá un periodo en el cual, no existirá dicha sensación porque las necesidades fisiológicas han sido cubiertas, hasta que éste vuelvan a aparecer. Este sería un planteamiento básico del proceso de alimentación como proceso mecánico. Otra cuestión será la interacción con el medio en busca de alimento.

Un animal necesita mantener un balance de masa corporal muy ajustado que le permita almacenar suficientes reservas energéticas para soportar grandes periodos de inanición y que a su vez, no le supongan una dificultad para el desplazamiento, importante, en el caso, por ejemplo, de que haya que huir de un depredador. Por tanto el control del peso corporal es un proceso necesario para la supervivencia (Friedman & Halaas, 1998). El peso corporal es regula-

do de manera muy fina debido a esta importancia.

Existe una regulación en dos niveles. A corto y largo plazo. A corto plazo encontramos dos factores que actúan concretamente sobre el nivel de reservas energéticas disponibles. Uno es la propia ingesta de alimentos, de la cual hemos introducido ya los conceptos básicos que la gobiernan; el apetito. El otro es el control de la energía que se ha de perder en forma de calor mediante los procesos de termogénesis. Estos factores a corto plazo están a su vez regulados por mecanismos de ajuste a largo plazo como puedan ser aspectos genéticos o situaciones fisiológicas particulares como el embarazo o la lactancia (cf. Hall, 2011).

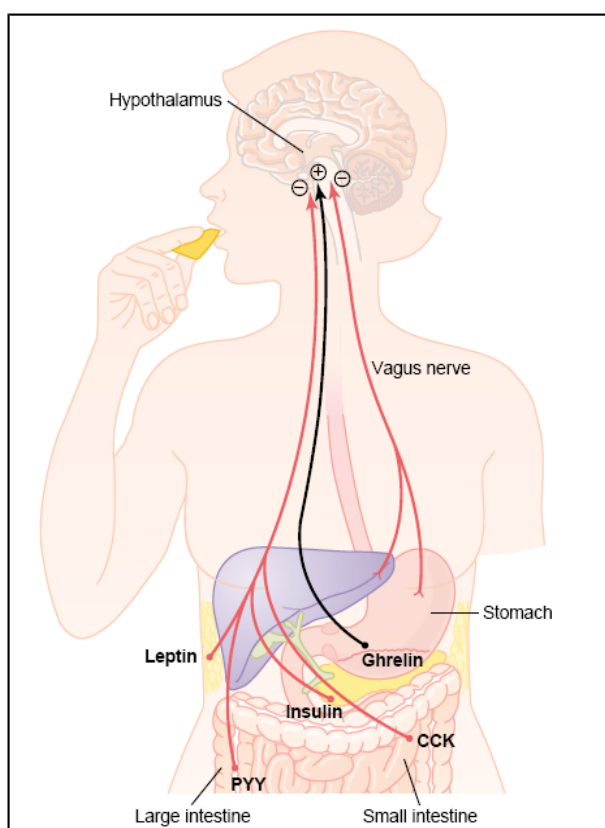


Fig. 1. se representan los mecanismos retroactivos sobre el hipotálamo que controlan la ingestión de energía [tomada de Hall, 2011]

El hipotálamo forma parte de del sistema que se encarga de aunar la necesidad biológica que hemos comentado en la introducción. Esta no es otra que la necesidad de regular el gasto energético del organismo con la ingesta del mismo. El hipotálamo construirá, por tanto, la principal estructura de referencia en cuanto a la regulación del apetito. A su vez, el hipotálamo se compone de numerosos núcleos que regulan muchísimas funciones corporales, entre ellas la ingesta. Los núcleos hipotalámicos encargados de

ello son: El núcleo ventromedial, cuya lesión se ha demostrado produce voracidad y obesidad, el área hipotalámica lateral cuya lesión por lo visto produce disminución de la ingesta y anorexia, el núcleo paraventricular, encargado de recibir información de otros núcleos cerebrales, como la amígdala o la corteza, sobre la ingesta, y por último el núcleo arqueado o arcuato, poseedor de las principales neuronas secretoras de péptidos reguladores del apetito (Horvath, 2005).

Todos los núcleos están interconectados recibiendo a su vez información aferente del sistema nervioso central (por ejemplo el nervio vago), de estímulos hormonales (insulina, leptina, colecistoquinina y glucocorticoides) y señales procedentes del aparato digestivo, como la grelina y péptido YY (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Vamos a centrar esta breve revisión del apetito en tres ejes: factores, regulación y trastornos. Nos centraremos en los factores endocrinos, ambientales y genéticos que pueden cambiar el proceso de apetito, la regulación que desarrollaremos será la regulación a corto plazo como la más implicada en los trastornos de la ingesta y, precisamente, no centraremos en "Síndrome de Prader-Willi", la Anorexia y la obesidad como trastornos destacados de este proceso.

Empezaremos por describir el proceso de interacción que se presenta entre 2 centros vitales para comprender el proceso de regulación de la ingesta. Estos dos centros que reciben y regulan la ingesta se sitúan en el hipotálamo. Se encuentran distribuidos entre varias zonas anatómicas del hipotálamo sin conformar una estructura predefinida como tales centros del apetito (Hall, 2011). Comenzaremos hablando de los núcleos laterales del hipotálamo. Se ha demostrado su acción de estos núcleos laterales como centros reguladores de la ingesta porque, al ser estimulados provocan un hiperfagia, y una lesión provoca estados de inanición. Este centro, por tanto, es el encargado de estimular el impulso de búsqueda de alimento por parte del animal. Por otro lado están los núcleos ventromediales del hipotálamo, que en contraposición a los laterales, actúan como centros de saciedad y cuando el animal obtiene el alimento que buscaba, estos centros se estimulan inhibiendo los núcleos laterales, provocando el ya nombrado estado de satisfacción (Hernández Jiménez, 2004).

También se cree que en este proceso de regulación intervienen de forma notable los núcleos paraventriculares, dorsomediales y arqueados. En general estos tres núcleos del hipotálamo controlan tanto, la percepción de la saciedad, como la conducta alimenticia. Estos núcleos

también son importantes porque reciben información de hormonas relacionadas con el metabolismo, como pueden ser las hormonas tiroideas, las de procedencia suprarrenal, las de secreción en los islotes pancreáticos, las procedentes del tracto intestinal o de los adipocitos. Esto significa que el hipotálamo puede ejercer su control sobre el organismo porque tiene indicios sobre ciertos metabolitos que son representación directa del estado nutricional del animal. Para ello, el hipotálamo posee una importante red de receptores, tanto para hormonas, como hemos dicho, como para neurotransmisores (Gortari & Joseph Bravo, 2013). Como profundizaremos a continuación, las sustancias que actúan sobre estos receptores, y que en última instancia afectarán a la ingesta, pueden clasificarse en inductores de la misma o factores orexígenos, o en inhibidores o factores anorexígenos.

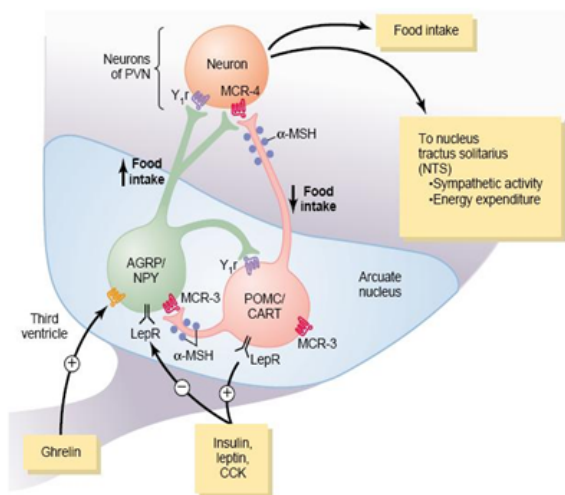


Fig. 2. Control del balance energético mediado por dos tipos de neuronas del núcleo arqueado. 1) POMC producen hormona estimuladora de melanocitos o MSH y CART, decreciendo la ganas de ingerir alimentos e incrementando el gasto calórico y 2) neuronas que producen AGRP y neuropéptido Y, las NPY, incrementan las ganas de ingerir alimentos y reduce el gasto calórico.

Primeramente presentaremos un breve resumen de este complicado sistema de regulación entre factores orexígenos y anorexígenos que se da en el hipotálamo. El núcleo arqueado posee dos circuitos neuronales opuestos. Un circuito que estimula la ingesta y por tanto orexígeno (NPY/AGRP) y otro que la inhibe o anorexígeno (CART/POMC). Los dos circuitos neuronales envían sus señales principalmente al núcleo paraventricular (Fig. 2). pero también a otro núcleo hipotalámicos que regulan directamente la ingesta y la conducta alimentaria y ambos, también son influidos por hormonas externas o factores periféricos (Gortari & Joseph Bravo, 2013).

Empezaremos hablando del circuito anorexígeno. Hay dos tipos de neuronas que integran esta vía. Las neuronas POMC y las neuronas CART, ambas sitúan su soma en el núcleo arqueado. Las neuronas POMC secretan proopiomelanocortinas que son precursores de hormonas que inhibirán el apetito. La más importante de estas hormonas que se derivan de las proopiomelanocortinas es la α -MSH. Esta hormona ejerce su efecto uniéndose a receptores MCR.

Esta α -MSH actúa sobre los receptores para melanocortinas (MCR) presentes en una mayor proporción en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se han identificado cinco receptores de estos receptores siendo el MCR-3 y el MCR-4 los más importantes en la regulación de la ingesta y en el balance energético por el cual se guía el organismo. La activación de los mismos produce una reducción en dicha ingesta y un incremento en el gasto energético, mientras que una inhibición tiene el efecto totalmente contrario (Fig. 2).

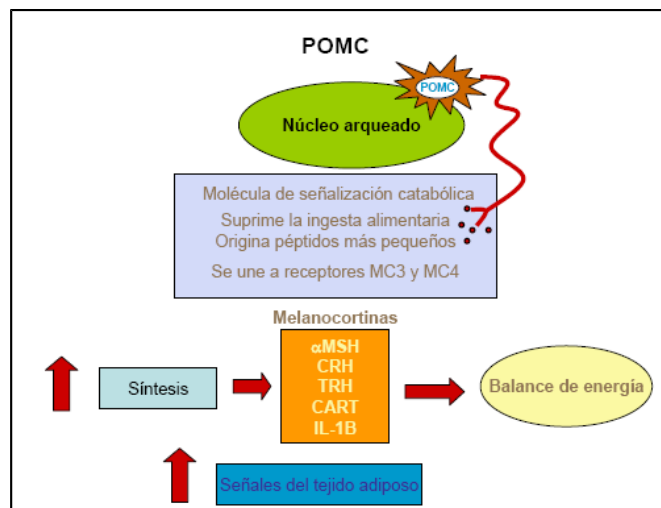


Fig. 3. Extraído de Gortari & Joseph Bravo, 2013. Acción anorexígena de las proopiomelanocortinas.

El efecto que hemos comentado de la activación de estos receptores MCR y el incremento del gasto energético viene mediado, al menos en cierta medida, por los puentes existentes entre el *nucleus tractus solitarius*, que a su vez conecta con el sistema nervioso simpático, de ahí que observemos este incremento en el consumo energético, y el núcleo paraventricular donde se encuentran la mayoría de estas neuronas con estos receptores (Gortari & Joseph Bravo, 2013).

También se ha observado que tanto la α -MSH y otros derivados de las proopiomelanocortinas, así como el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), del que ahora hablaremos, incrementan su síntesis como respuesta a un in-

cremento del tejido adiposa mediado por la leptina (Fig. 3).

Las neuronas CART por su parte secretan, como hemos dicho, el transcrito regulado por cocaína y anfetamina como respuesta a la leptina. Esta hormona, al igual que la α -MSH promueve un balance negativo de energía, es decir inhibe la ingesta. Estas neuronas CART a su vez, influyen sobre numerosos núcleos del hipotálamo informando de este incremento de leptina en el organismo. Extiende sus axones hacia los núcleos paraventriculares y hacia las aéreas laterales (Gortari & Joseph Bravo, 2013).

Por su parte, las neuronas que secretan los factores orexígenos actuaran como antagonistas a estas neuronas productoras de proopiomelanocortinas. Una de estas sustancias orexígenas, AGRP, es un inhibidor potente de los receptores MCR-3 y MCR-4 situados en el núcleo paraventricular, por lo que muy probablemente inhiba los efectos de α -MSH incrementando el apetito, pero su función en la fisiología del apetito no está del todo aclarada. Otro factor orexígeno del que ya hemos nombrado es el NPY. Este neuropéptido es producido por neuronas orexígenas presentes sobretodo en el núcleo arqueado del hipotálamo.

Estas neuronas se activan y secretan el neuropéptido cuando los niveles de reservas energéticas en el cuerpo son bajos provocando en el organismo un incremento en la sensación de hambre. Simultáneamente las neuronas POMC disminuyen la frecuencia de sus disparos (veremos posteriormente como, tanto las neuronas orexígenas como las anorexígenas, se estimula e inhiben por diferentes hormonas provenientes del organismo que pertenecen a ese sistema de "información" que tiene el animal para que el hipotálamo conozca el estado del metabolismo. Es lo que hemos denominado factores periféricos) bajando mucho la actividad de la vía α -MSH y recalcando esta sensación de hambre (Gortari & Joseph Bravo, 2013).

Tanto los péptidos orexígenos (NPY, AGRP), así como los péptidos anorexígenos (α -MSH y CART) son producidos por el núcleo arqueado y liberados en el núcleo paraventricular (Hernández Jiménez, 2004).

Pese a que algunos de los factores los comentaremos en el siguiente punto, como son los factores periféricos y ciertas hormonas relacionadas con el estrés como el cortisol, se presenta a continuación una tabla resumen de todas las sustancias orexígenas y anorexígenas que se han identificado, así como un modelo propuesto para la interrelación de los mismos y su acción sobre las neuronas POMC/CART y AGRP/NPY (fig. 4). A continuación realizaremos una breve descripción de los principales factores endocrinos que influyen en el apetito:

Factores que modulan el apetito.	
Estimuladores	Inhibidores
Neuropéptido Y	Colecistoquinina
Dinorfina	Enterostatina
GHRH.	
Norepinefrina	
Orexina-A	
Orexina-B (hipocretina)	
Hormona estimulante de melanocitos	
Peptico relacionado a agouti	
Pro opiomelanocortina	

Fig. 4. Colección de las diferentes sustancias que se ha comprobado su efecto orexígeno o anorexígeno [tomado de Hernández Jiménez, 2004]

Los factores periféricos son aquellas sustancias que mandan señales al sistema nervioso central con el fin de regular el apetito y la ingesta. Estos factores periféricos actúan sobre los neuropéptidos del sistema nervioso central, directamente sobre las neuronas cerebrales que los producen, o través de una estimulación del nervio vago. Casi todos son también péptidos, de los cuales los más estudiados son el péptido intestinal Y (PYY), el péptido similar la glucagón (GLP), la insulina, la colecistocinina, la leptina y la grelina. Estos factores, a excepción de la grelina, inhiben el apetito, mientras que la glucosa, un producto metabólico, aumenta o reduce el apetito en función de sus niveles en sangre. Realizaremos un breve "check list" de estas sustancias periféricas.

Grelina (cf. Romero & Zanesco, 2006)

Es un péptido de 28 aminoácidos que es excretado por el estómago. Los niveles de grelina en sangre aumentan antes de las comidas y disminuyen después de esta, considerándose que es un antagonista de la leptina. Los receptores para grelina se expresan en el núcleo arqueado y en el hipotálamo ventromedial. La acción orexigénica de la grelina se produce por dos vías: a través del sistema circulatorio ejerciendo efecto sobre las neuronas del ARC y a través del nervio vago.

Colecistocinina (cf. Juárez Rojo, 2006)

Hormona de 33 aminoácidos que se secreta en las células endocrinas del intestino delgado en respuesta a la presencia de nutrientes y favorece los procesos de saciedad al actuar sobre el hipotálamo. Además produce un efecto paracrino, paralelamente con las señales de distensión del estómago, sobre las neuronas del nervio

vago, disminuyendo la sensación de hambre. El efecto anorexigénico de la CCK depende de la correcta señalización de la leptina.

Péptido YY (PYY) (cf. Vioque et al., 2000)

Este péptido se sintetiza en la porción distal del tracto digestivo así como en el sistema nervioso central y periférico. Este péptido actúa directamente inhibiendo la liberación del neuropéptido Y y estimulando la producción de proopiomelanocortinas.

Además tiene una elevada afinidad hacia los receptores Agouti, bloqueando los efectos orexígenos de estos. Se ha observado que la administración del péptido YY reduce el hambre y el consumo de alimentos, tanto en los animales de laboratorio como en el hombre

Péptido GLP-1 (cf. Hernández Jiménez & Solomon, 2006)

Está formado por 21 aminoácidos y es secretado como respuesta a la ingesta de nutrientes, teniendo un efecto directo sobre la síntesis de insulina. Ejerce su efecto anorexigénico al actuar sobre el núcleo arqueado y el paraventricular, disminuyendo la ingesta. Además, disminuye el vaciado y la secreción gástrica.

Insulina (cf. Hernández Jiménez & Solomon, 2006)

A nivel central, estimula el núcleo arqueado y el ventromedial, disminuyendo el apetito y la ganancia de peso. En cambio, a nivel periférico, la insulina genera una señal orexigénica al disminuir los niveles de glucosa en sangre. La síntesis de insulina depende de los niveles de glucosa, glucógeno y glucagón en sangre, así como del sistema simpático y parasimpático y del estado de estrés.

Leptina (cf. Hernández Jiménez & Solomon, 2006)

Fue descubierta al aislar el gen "ob" de los ratones. La mutación de este gen hace que se ocasione una obesidad severa hereditaria de esos animales.

En el hombre, el gen *Ob (Lep)*, expresa la leptina en el tejido adiposo, leptina que interacciona receptores específicos para leptina, presentes en núcleo hipotalámico. Al unirse la leptina a sus receptores se produce una señal que informa al cerebro de que el cuerpo ya tiene suficiente alimento.

La leptina cruza la barrera hematoencefálica y, una vez en el sistema nervioso central influye sobre el control del apetito al inhibir la producción de los factores orexígenos neuropéptido "Y" y proteína *Agouti* en el núcleo arqueado del hipotálamo.

TEORÍAS SOBRE LA DOMINANCIA HORMONAL EN EL APETITO

Brevemente: existen dos teorías acerca de la dominancia hormonal del apetito: la teoría glucoestática y la teoría lipostática. La teoría glucoestática afirma que las concentraciones de glucosa en sangre son las que dominan el control del apetito, al ser utilizada la glucosa por los centros hipotalámicos. Cuando la concentración sanguínea es alta, el centro de saciedad inhibe al del hambre. Si las concentraciones disminuyen, el centro de saciedad es inhibido, y el del hambre domina. Esta teoría ya no es aceptada, aunque la insulina sigue siendo uno de los factores que más median en el mecanismo fisiológico del hambre.

Por su parte la teoría lipostática es otra teoría distinta que supone que las reservas de grasa del cuerpo son las que determinan el apetito. Se propone que una señal proveniente de los depósitos de grasa del cuerpo llega hasta el encéfalo y esto modula la conducta alimentaria, de forma que el cuerpo mantiene un peso particular. Si los depósitos de grasa aumentan, las ganas de comer disminuyen, y en periodos de inanición, el apetito aumenta (cf. Harris & Martin, 1984).

FACTORES AMBIENTALES

Por supuesto, además de todos los factores internos que regulan el apetito también existen factores externos, que no dependen del individuo, como pueden ser el olor, el color o el sabor de los alimentos, así como ciertas costumbres, como la llamada a la hora de comer, que se convierten en estímulos para aumentar el apetito, como ocurría en los experimentos de Pavlov, en que los perros comenzaban a salivar solo con oír la campana que precedía a la llegada de la comida. En otros animales, el estímulo puede ser el tamaño de la ingesta anterior. Estos experimentos demuestran que somos capaces de aprender ciertos ritmos con respecto a la comida, llamados ritmos aprendidos, como por ejemplo, tomar tres comidas al día. Por otra parte, los recién nacidos poseen ritmos ultradianos (de 30 minutos a 6 horas) para las comidas, que son ritmos directamente proporcionales a la tasa metabólica e inversamente proporcionales a la edad y al peso corporal. También, factores como el clima o las circunstancias pueden influir en el apetito.

EFECTO DEL ESTRÉS

El estrés, por lo general, aumenta el apetito. Esto es porque, en estado de estrés, el hipo-

tálamo secreta ACTH, que a su vez, estimula a la corteza adrenal para que libere cortisol. Niveles elevados de cortisol en el organismo provocan que se inhiba la secreción de leptina, y por tanto, el organismo considere que no haya el nivel suficiente de grasa acumulado. Este hecho desemboca en una estimulación de la ingesta por liberación del neuropéptido Y.

SUSTANCIAS QUE POTENCIAN EL SABOR

Según la OMS una sustancia aditiva se define como cualquier sustancia que, independientemente de su valor nutricional, se añade intencionadamente a un alimento con fines tecnológicos, en cantidades controladas. Dentro de los aditivos, se encuentran los potenciadores del sabor, que son sustancias que a las concentraciones a las que se usan normalmente en los alimentos, no tienen sabor propio, sino que potencian el de los alimentos presentes. Entre los potenciadores del sabor más importantes encontramos el ácido L-glutámico (E-620) y los glutamatos de sodio (E-621), de potasio, de calcio, de amonio y de magnesio. Cabe destacar que todos los estos potenciadores son derivados del glutamato, un aminoácido que estimula específicamente los receptores para el sabor UMAMI. Este glutamato, como aminoácido que es, es un componente natural de los alimentos, siendo más abundante en aquellos con un elevado contenido calórico.

Esto se relaciona con el control del apetito porque la evolución ha marcado una fuerte tendencia en el ser humano, y en general en el resto de animales, a la obtención de alimento rico en calorías, puesto que como vimos en la introducción, estos alimentos eran difíciles de obtener y muy dispersos. Así pues el efecto potenciador de estas sustancias se debe a esta característica evolutiva, y no a una característica propia de la sustancia.

FACTORES GENÉTICOS

Ciertas observaciones hicieron pensar que la genética tenía un papel importante dentro de la regulación de la ingesta. Algunas de ellas fueron las siguientes: En los gemelos homocigóticos, los factores que afectan a la distensión gástrica o que se coma más cuando la comida más gusta, son más parecidos que en los heterocigotos. Las personas con mutaciones que inhiben la síntesis de los receptores de melanocortina, comen más y son más obesos. Las personas que padecen el síndrome de Prader-Willi, presentan unos niveles de grelina cinco veces mayor que los niveles considerados normales. En algunas personas que sufren anorexia se ha observa-

do que sus receptores MCR se encuentran sobre excitados, reduciendo así el apetito.

REGULACIÓN A CORTO PLAZO

Cuando un animal comienza a comer, es debido a que existen ciertos estímulos que le inducen a hacerlo, como pueden ser las contracciones gástricas, la glucoprivación (pero si es demasiado grande o pequeña, el mecanismo se vuelve ineficaz), neurotransmisores y neuropéptidos, la asociación de ciertas señales con la hora de comer, o los ritmos endógenos. Aun así, debe haber alguna señal que indique que el animal debe de dejar de comer en un periodo corto de tiempo, que se estimule el centro de la saciedad del hipotálamo para que cese la ingesta, ya que no ha transcurrido suficiente tiempo para que ocurran cambios en las reservas energéticas, e induzcan este suceso. La distensión del tracto gastrointestinal (sobre todo, estómago y duodeno) inhibe el centro del hambre del hipotálamo, reduciendo el deseo de comer. En el estómago, los mecanorreceptores de los nervios vago y espláncnicos detectan la distensión: el nervio vago capta la distensión de las paredes, mientras que los nervios espláncnicos envían información al cerebro sobre la calidad del alimento. Además, las fibras espláncnicas poseen mecanorreceptores sensibles a la distensión, y algunos pueden sensibilizarse bajo el efecto de ciertas sustancias químicas, como bradikinina, capsaicina.

Hormonas que son secretadas por el tracto gastrointestinal, como la colecistoquinina (CCK) o el Péptido YY, también inhiben el centro del hambre. La CCK disminuye la ingesta principalmente porque activa la vía de la melanocortina en el hipotálamo. Pero esta no es su única vía de actuación: I) Cierra el esfínter duodenal, de forma que reduce el vaciado gástrico, II) reduce las contracciones gástricas y enviando al cerebro señales de saciedad, III) estimulando al vago para que envíe una señal al cerebro y que éste libere un péptido parecido a la CCK, IV) el PYY aparece en su máxima concentración 1 o 2 horas después de una comida, pero estos niveles están influenciados por las calorías de la ingesta, de forma que los alimentos ricos en grasas son los que desencadenan picos más altos de PYY, V) también se secreta el péptido Glucagon-like, cuando el intestino capta la presencia de alimento, y esto hace aumentar la producción de insulina. Ambos productos disminuyen el apetito y, VI) sin embargo, la grelina, que sufre un pico antes de las comidas, y un brusco descenso después de las mismas, sugiere un papel estimulador en el apetito. Por otro lado, los receptores de la boca también juegan un papel inhibitorio del apetito, aunque tiene menor duración que los anteriores.

La sensación de hambre disminuye cuando una considerable cantidad de comida ha pasado a través de la boca. Se postula que ciertos factores relacionados con la alimentación, como salivar, masticar o tragar, hacen la función de “contar” la comida que pasa por la boca, y cuando cierta cantidad ha pasado, el centro del hambre del hipotálamo se inhibe.

ALTERACIONES O TRASTORNOS EN EL APETITO

La obesidad. Las mutaciones genéticas que se relacionan con este trastorno, afectan al individuo que las padece de forma que le incrementan el apetito, y esto, en la mayoría de los casos, desemboca en obesidad. Es cierto que, es complicado relacionar la obesidad con los genes, porque en las familias se heredan tanto la genética como los hábitos alimentarios y los patrones de actividad física. Aún así, se sabe que los genes pueden causar obesidad produciendo anomalías en (1) las rutas de regulación de los centros de alimentación y (2) en el gasto energético y en el almacenaje de grasas. La obesidad, por lo general, está causada por mutaciones en ciertos genes o algunos receptores de hormonas: I) Mutaciones en el receptor del MCR-4, que causa obesidad porque no es capaz de unir a la hormona, que tiene la función de reprimir el apetito, II) mutaciones en el gen de la leptina, que provocan deficiencia congénita de leptina y III) mutaciones en el receptor de la leptina, que se consideran muy raras.

Pero no solo los factores genéticos influyen. Otras causas pueden ser: la forma de vida sedentaria, que provoca un balance de energía positivo y por tanto crecimiento del tejido adiposo, y diversos factores ambientales como el periodo preinvernal en los animales que pasan el invierno aletargados. La anorexia es un trastorno del apetito que en la mayoría de los casos tiene un origen psicológico y que consiste en un trastorno de la percepción sobre la constitución física del paciente. No obstante existen ciertos casos donde se han detectado en los pacientes sobreexcitación de los receptores MCR por lo que es posible que la falta de apetito en estos casos este explicada. Síndrome de Prader-Willi. Los individuos que lo padecen, en comparación con individuos sanos y obesos, presentan una velocidad inicial de la ingesta menor, pero con una duración mucho mayor, es decir, no existe una curva de desaceleración de la ingesta, por lo que se piensa que en este caso, prima más la falta de saciedad con respecto a una hiperfagia exagerada. Existen distintas alteraciones, tanto a nivel del sistema nervioso como a nivel endocrino, que dan una explicación a esta falta de saciedad característica del síndrome. En el sistema ner-

vioso central se ha podido observar una disminución del número de neuronas, sobre todo, de aquellas que producen oxitocina, y que podrían tener cierto papel en la regulación del apetito. Además, existen alteraciones en los receptores A del GABA, con lo cual, aumentan los niveles plasmáticos de GABA, lo que a su vez está relacionado con la falta de saciedad.

A nivel periférico, se encuentran alteraciones la insulina, ya que se observa hipoinsulinemia con respecto al grado de adiposidad, y aunque no está comprobado, podría influir en la falta de saciedad. Por otro lado, el SPW, es el único modelo de obesidad es el que los niveles de grelina son altos, además, los valores de ésta disminuyen muy poco tras la ingesta (en comparación con individuos de la misma obesidad). La falta de inhibición de la grelina, podría estar causada porque las concentraciones de PYY se ven disminuidas, y esto desembocaría en la hiperfagia característica. Con respecto al PP, sus valores basales y postprandiales se ven disminuidos, lo que también contribuye a explicar la hiperfagia de este síndrome.

NECESIDADES NUTRICIONALES ESPECIALES QUE INFLUYEN EN EL APETITO

- I. *Programación perinatal en la regulación de la ingesta (cf. Plagemann, 2006)*

El control fino de la ingesta durante las etapas prenatal y postnatal es muy importante, ya que desajustes en el proceso influyen en la vida del adulto, causando desarreglos y enfermedades. Esto es debido a que, durante la etapa prenatal, se dan los procesos de diferenciación neuronal y de la maduración del sistema nervioso central, por lo que la regulación perinatal tiene una influencia crítica en el desarrollo y la regulación de vías y redes involucradas en el crecimiento.

Los desequilibrios cualitativos y cuantitativos de los nutrientes y metabolitos, puede resultar en un desarrollo estructural y funcional defectuoso, e incluso puede ser que no aparezcan ciertos tipos celulares. En el caso de los fetos desnutridos, actúan las vías metabólicas que permiten al feto sobrevivir, pero resulta paradójico, que estas vías pueden perjudicar al individuo si el alimento se vuelve demasiado abundante.

En experimentos realizados con mujeres embarazadas se ha podido demostrar que una nutrición inadecuada de la madre afecta al feto, influyendo sobre la resistencia a la insulina, la obesidad e hipertensión. El primer trimestre del embarazo resulta fundamental (por lo que se ha podido comprobar) para el desarrollo de la obesidad, puesto que es un periodo de mucha vulne-

rabilidad. También se demostró que los fetos cuyas madres se veían sometidas a desnutrición, tenían más probabilidades de desarrollar enfermedades coronarias, obesidad y un perfil lipídico más aterogénico. Por otro lado, la restricción mineral también tiene un papel importante, porque altera el contenido en grasa corporal, la concentración sérica de lípidos y predispone a las crías a la resistencia a la insulina, aunque no se conocen cuales son los minerales más influyentes.

II. *Etapa neonatal de la regulación de la ingesta (cf. Breton, 2013)*

En el nacimiento, el hipotálamo a penas está innervado por fibras NPY del núcleo arqueado y el hipotálamo paraventricular está innervado para las fibras NPY/AgRP hasta el día 15 postnatal. Los ARN de NPY y AgRP en el núcleo arqueado se detectan desde el nacimiento, alcanzan su máximo a los 15 días y caen a niveles de adulto a los 30 días. Este desarrollo es paralelo al de la habilidad para regular la succión en función de las necesidades calóricas. En caso de que no se desarrolle correctamente el núcleo arqueado, se presenta anorexia fatal.

Los experimentos realizados estudiaron los aspectos cuantitativos de la sobrenutrición a través de la manipulación del tamaño de camada. Por ello, se ha podido comprobar que, las ratas de camadas pequeñas ganan más peso que las de las camadas normales, y además mantienen este fenotipo en la edad adulta. Sin embargo, las ratas de camadas grandes presentan retraso tanto en peso como en tamaño.

Por último se ha visto la relación entre la programación fetal y la exposición al ambiente, de manera que, la dieta posnatal puede amplificar los efectos deletéreos de la programación fetal. En ratas, las crías de madres alimentadas con una dieta rica en carbohidratos durante la gestación y la lactancia exhiben alteraciones en el sistema NPY que persisten en la edad adulta, porque después de la exposición en la vida temprana a las dietas ricas en grasas, se sobreexpresan los péptidos orexigénicos. De todas formas, los fármacos pueden atenuar los efectos perjudiciales resultantes de la programación.

III. *Lesión tisular*

Todo lo que se conoce sobre la relación entre la lesión tisular y el apetito es especulativo. Solo se tienen ciertas evidencias que apoyan la tesis de que una lesión tisular, por lo general, provocará un incremento en el apetito.

El razonamiento es el siguiente. Cuando un animal sufre una lesión, esta se ha de reparar. Así pues, la reparación de dicho daño producirá un incremento en el gasto energético del

animal y, por vía núcleo ventromedial (orexígena), debería de llegarle al hipotálamo la señal de incrementar la sensación de hambre. Existen diversas evidencias a favor de esta hipótesis. Una de estas evidencias se basa en que en un proceso inflamatorio, como el que se daría en la zona de la lesión tisular, se libera, entre otras sustancias, proteína C-reactiva (PCR), muy investigada por su relación con la obesidad y de sobra conocido su poder inhibitorio de la leptina. Precisamente la inhibición de esa leptina facilitaría el incremento de la ingesta. En cambio, existen evidencias también de lo contrario, de que una lesión tisular, y más generalmente, una inflamación producida por cualquier trastorno, puede inducir una reducción del apetito. Esto posee además una fuerte evidencia empírica puesto que es de sobra sabido que si un animal está enfermo o posee, por ejemplo, un fractura ósea, no incrementa vorazmente su apetito su no que, precisamente le pasa todo lo contrario. Esta hipótesis es apoyada por el hecho del descubrimiento de una interleucina, IL-1, que aparte de sus múltiples funciones en la respuesta inflamatoria, posee un fuerte poder inhibitorio del apetito. Además, la IL-6, producida por el hígado en situaciones similares a la anterior, parece que posee efectos similares.

Como se puede observar todo es una incógnita y solo se conocen diversos factores que podrían o no intervenir en una regulación del apetito por una lesión tisular.

BIBLIOGRAFÍA

Breton, C. (2013). The hypothalamus-adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. *Journal of Endocrinology*, 216(2), R19-R31.

Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.

Gortari, P. D., & Joseph Bravo, P. (2013). Las neuronas TR-Hérgicas como reguladores de la homeostasis energética. *Medicina Universitaria*, 11(42), 36-43

Hall, J. E. (2011). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. *Elsevier Health Sciences*.

Halton, T. L., & Hu, F. B. (2004). The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(5), 373-385.

Harris, R., & Martin, R. J. (1984). Lipostatic theory of energy balance: concepts and signals. *Nutrition and behavior*.

Hernández-Jiménez, S. (2004). Fisiopatología de la obesidad. *Gaceta Médica de México*, 140(2), 27.

Hernández, J. A. M., & Solomon, A. (2006). Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética. *Revista de medicina*, 50(1), 27-37.

Horvath, T. L. (2005). The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nature neuroscience*, 8(5), 561-565.

Juarez Rojo, I. E. (2008). Evaluación de la participación de la colecistocinina a nivel periférico en la conducta dolorosa en ratas diabéticas y no diabéticas (*Doctoral dissertation*).

Plagemann, A. (2006). Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Hormone Research in Paediatrics*, 65(Suppl. 3), 83-89.

Romero, C. E. M., & Zanesco, A. (2006). O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr*, 19(1), 85-91.

Simón, E., & Del Barrio, A. S. (2009). Leptina y obesidad. *In Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 25, pp. 53-64).

Vioque, J., Sánchez Vioque, R., Clemente, A., Pedroche, J., Yust, M. D. M., & Millán, F. (2000). Péptidos bioactivos en proteínas de reserva. *Grasas y Aceites*, 51(5), 361-365.