

Regulación del peso corporal y del apetito

(Body Weight and Appetite Regulation)

Moisés Vásquez-Machado, Guido Ulate-Montero

Resumen

Debido a que la epidemia mundial de obesidad no muestra signos de disminución, se ha hecho necesaria una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos subyacentes a la homeostasis energética, el proceso mediante el cual el consumo energético se iguala al gasto energético a lo largo del tiempo, de manera que los almacenes energéticos corporales, en la forma de tejido adiposo, se mantienen constantes a pesar de las variaciones diarias en la ingesta calórica. El sistema que controla el balance energético posee, a su vez, dos componentes: uno en el corto y otro en el largo plazo. El sistema, en el corto plazo, se encarga de regular el apetito o inicio y finalización de comidas individuales, y responde, fundamentalmente, a hormonas gastro-intestinales o señales de saciedad que se acumulan durante la alimentación y contribuyen a terminar la ingesta. Los factores de adiposidad, como la leptina e insulina, son señales que se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo, y su función involucra la regulación del balance energético por periodos prolongados, por lo que se encargan de la estabilidad del peso corporal. La vía central de las melanocortinas representa un punto crucial de integración de estas señales. Los ligandos de los receptores de melanocortina son sintetizados en poblaciones neuronales discretas dentro del núcleo arcuado del hipotálamo, y ejercen acciones en los dos componentes del balance energético. Sumado a su capacidad de respuesta frente a los niveles de hormonas circulantes, el cerebro también responde directamente a los niveles circulantes de nutrientes. Se han identificado dos proteincinasas que sensan los niveles de nutrientes y funcionan como reguladoras del peso corporal y consumo energético en el hipotálamo: mTOR y AMPK. Además de estos circuitos homeostáticos, los mecanismos hedónicos de alimentación son importantes en la regulación del consumo energético, superando la capacidad reguladora del sistema de balance energético. El objetivo de este artículo es revisar avances recientes en la comprensión de los mecanismos reguladores del peso corporal y el apetito, los cuales han ampliado la visión de la fisiopatología de la obesidad, al tiempo que ofrecen diversas perspectivas para su tratamiento.

Descriptor: peso corporal, obesidad, apetito, leptina, anorexia, depresores del apetito.

Abstract

Due to the fact that the obesity epidemic shows no signs of diminishing, a better understanding of the physiological mechanisms underlying energy homeostasis has become necessary. During this process energy intake is matched to energy expenditure over time, in such a way that body fuel stored in the form of adipose tissue is held constant despite daily fluctuations in caloric

Departamento de Fisiología,
Escuela de Medicina,
Universidad de Costa Rica.

Abreviaturas: AgRP, péptido relacionado con agouti; AMPK, quinasa activada por el AMP; ARC, núcleo arcuado; BAT, tejido graso pardo; CART, transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; CB, cannabinoides; CCK, colecistoquinina; GABA, ácido gamma-amino butírico; 5-HT, serotonina; IMC, índice de masa corporal; MCH, hormona concentradora de los melanocitos; MSH, hormona estimulante de los melanocitos; mTOR, quinasa blanco de la rapamicina; NEAT, termogénesis por actividad no asociada al ejercicio; NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina; UCPI, proteína desacoplante I; VTA, área tegmental ventral.

Correspondencia:

Guido Ulate Montero
Apartado 1300 – 2050, San Pedro, Costa Rica
Correo electrónico:
guidoulate@gmail.com

intake. The system that controls energy balance possesses 2 components: a short and a long-term. The short-term system is in charge of appetite regulation or the initiation and termination of individual meals. It responds basically to gut hormones or satiety signals that accumulate during eating and ultimately contribute to meal termination. Adiposity factors are circulating signals generated in proportion to the body energy storages, such as insulin and leptin, levels of which are involved in the regulation of energy balance over long intervals thereby promoting body weight stability. The central melanocortin pathway represents a crucial integration point for these signals. Melanocortin receptor ligands are synthesized by discrete neuronal populations within the arcuate nucleus of the hypothalamus and exert actions in both components of the energy balance equation. In addition to hormones, the brain also responds directly to the nutrient circulating levels. Two fuel-sensing protein kinases functioning as main regulators of body weight and food intake in the hypothalamus have been identified: mTOR and AMPK. Besides these basic homeostatic circuits, the hedonic mechanisms of feeding are important in the regulation of energy intake since they can override the energy balance system regulatory capability. The aim of this article is to review recent advances in the comprehension of the mechanisms underlying body weight and appetite regulation. Those mechanisms not only allow a new understanding about obesity pathophysiology but also provide new perspectives for its treatment.

Key words: body weight, obesity, appetite, leptin, anorexia, appetite depressants

Recibido: 1 de febrero de 2010

Aceptado: 9 de febrero de 2010

En los seres humanos el peso corporal se mantiene dentro de límites estrechos, pese a la importante variabilidad en la ingesta de alimentos o consumo energético.¹ La estabilidad en los almacenes corporales de energía sugiere la existencia de un sistema homeostático encargado de su control, que incluiría un conjunto de mecanismos fisiológicos destinados a mantener la equivalencia entre la ingesta y el gasto energéticos, durante un periodo determinado.²

Solo cuando se vence la capacidad reguladora del balance energético se producirá obesidad o pérdida de peso. La obesidad es un estado de aumento del peso corporal, en particular del tejido adiposo, de suficiente magnitud para producir consecuencias adversas a la salud.³ Se define de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC), considerándose sobrepeso un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y obesidad, un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.⁴

Costa Rica no cuenta con grandes estudios poblacionales en obesidad. En EEUU, el programa NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) proporciona, desde 1960, estimaciones periódicas del sobrepeso y la obesidad. Su última publicación se realizó en 2008. La prevalencia de obesidad en adultos fue del 11% en hombres y del 16% en mujeres, en el periodo comprendido entre 1960 y 1962. Entre 2005 y 2006, la cifra se incrementó al 33.3% en hombres y 35.3% en mujeres. La prevalencia actual de sobrepeso y obesidad, en conjunto, se estima en un 67%.⁵ En España el estudio SEEDO 2000 se desarrolló a partir de datos procedentes de encuestas nutricionales transversales, efectuadas entre 1990 y 2000, en población adulta española. La prevalencia de obesidad fue del 15.7% en mujeres y del 13.4% en hombres. El 53.5% de la población presentó sobrepeso u obesidad.⁶

Desde hace mucho tiempo se ha aceptado que el peso corporal y los almacenes de grasa se determinan por una interrelación entre factores hereditarios y ambientales, sin embargo, hasta años recientes se ha descubierto la identidad de algunos de los genes responsables. La caracterización de la proteína codificada por el gen *ob*, “la leptina”,⁷ así como de su respectivo receptor,⁸ marcaron el inicio de una serie de descubrimientos que han puesto de manifiesto los componentes moleculares iniciales de un sistema fisiológico coherente de balance energético.⁹ De ahí que sea imperante abordar la patogénesis de la obesidad en el contexto de dicho sistema fisiológico.

La epidemia actual de obesidad, no obstante, no parece generarse por un cambio en la genética del mundo occidental. La propensión a la obesidad debe estar en el material genético desde hace mucho tiempo, únicamente para expresarse en la época reciente como consecuencia de la disponibilidad y composición de los alimentos, así como del aumento del sedentarismo.¹⁰ En 1962 el genetista Neel propuso la teoría de los genes ahorrativos (*thrifty genotypes*), la cual establece que el ser humano ha evolucionado con mecanismos que conducen a un almacenamiento eficiente del exceso de energía en forma de grasa, con el fin de sobrevivir ante las épocas de hambrunas.¹¹

El sistema que controla el balance energético posee a su vez dos componentes: uno que actúa en el corto plazo y otro que lo hace en el largo plazo¹² (Figura 1). El sistema de corto plazo se encarga de regular el apetito o inicio y finalización de comidas individuales. Responde fundamentalmente a señales gastrointestinales o “factores de saciedad” que se acumulan durante la alimentación y contribuyen a terminar la ingesta.¹³

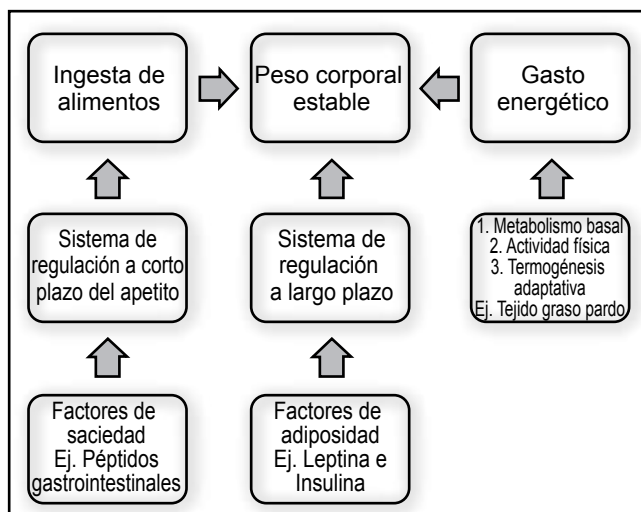


Figura 1. Balance energético. La estabilidad del peso corporal es el resultado del balance entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. El apetito es un sistema que regula en el corto plazo la ingesta de alimentos. Las hormonas leptina e insulina son factores de adiposidad que regulan en el largo plazo el peso corporal.

Aunque las señales de saciedad pueden afectar el tamaño de las comidas individuales, no están directamente involucradas en la regulación del peso corporal. Por ejemplo, ratones tratados por un largo periodo con colecistoquinina (CCK), mantienen su peso corporal aun cuando ingieren raciones más pequeñas con una mayor frecuencia.¹⁴ La regulación del apetito es, por lo tanto, insuficiente para explicar la estabilidad del peso corporal. Señales en el largo plazo o “factores de adiposidad” que se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo, como la leptina e insulina, se encargan del balance energético por periodos prolongados, es decir, de la regulación del peso corporal¹⁵ (Figura 1).

El objetivo de este artículo es revisar avances recientes en la comprensión de los mecanismos que regulan el peso corporal y el apetito, los cuales han ampliado la visión de la fisiopatología de la obesidad, a la vez que ofrecen diversas opciones para su tratamiento.

Balance energético

Desde una perspectiva termodinámica, la energía ingresa al organismo como comida y sale en la forma de calor o trabajo. La generación de calor se explica porque muchas reacciones del metabolismo energético (como la transferencia mitocondrial de electrones o todas aquellas reacciones que involucren el consumo de ATP) son exotérmicas. La obesidad es el resultado de un desbalance energético en el largo plazo que, dada su naturaleza progresiva, puede desarrollarse aun cuando el consumo energético exceda al gasto energético total, incluso por una leve diferencia.¹⁶ Un enfoque práctico permite analizar el gasto energético en diferentes componentes: el metabolismo basal, la actividad física y la termogénesis adaptativa.¹⁷ (Figura 1)

La tasa metabólica basal es la cantidad de energía gastada cuando un organismo se encuentra despierto, pero en reposo, sin digerir alimentos en forma activa y en condiciones de termoneutralidad (temperatura ambiental ~28°C). La termogénesis adaptativa es la producción de calor en respuesta a la temperatura ambiental o a la dieta.¹⁵

El gasto energético asociado a la actividad física se produce como consecuencia de la contracción muscular. Puede ser voluntaria o involuntaria. La energía gastada como consecuencia de actividades físicas diferentes al ejercicio planeado, como la actividad muscular necesaria para el mantenimiento de la postura o la mímica facial, se conoce como NEAT (*nonexercise activity thermogenesis*).¹⁸

En un estudio efectuado con humanos sedentarios, tanto eutróficos como obesos, con un consumo energético similar para ambas poblaciones, se determinó que los sujetos obesos permanecen sentados en promedio 2,5 horas más respecto a los delgados, lo cual representaba un ahorro energético de 350 kcal/d. Se repitió el estudio con el fin de determinar si la diferencia en NEAT era causa o consecuencia de la obesidad. En esta ocasión, durante dos meses, los participantes obesos se sometieron a una dieta con restricción calórica, en tanto que los sujetos eutróficos fueron sobrealimentados, y se produjo una pérdida de peso de 8 kg y una ganancia de peso de 4 kg, respectivamente.¹⁹ Este hallazgo sugiere que algunos hábitos sedentarios se encuentran determinados biológicamente y no tanto por el ambiente.²⁰

Se ha estimado que un exceso en el consumo de tan solo 100- 200 kcal/d, explica la epidemia de obesidad actual.¹⁰ Cuando las personas deciden aumentar su gasto energético para propósitos de control del peso corporal, sus esfuerzos se centran exclusivamente en el ejercicio físico. Se han propuesto modificaciones del NEAT (estar de pie en lugar de estar sentado, mantenerse en movimiento y no quieto) como coadyuvantes en la pérdida de peso.^{18,19}

El tejido adiposo pardo (BAT, *brown adipose tissue*) es uno de los principales determinantes de la termogénesis adaptativa en mamíferos pequeños (y en recién nacidos). Su función fisiológica es el mantenimiento de la temperatura corporal. En el BAT, la mitocondria libera energía química en la forma de calor mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, haciendo el proceso de respiración celular sumamente ineficiente. Éste fenómeno es mediado por la proteína desacoplante tipo 1 (UCP1, del inglés, *uncoupling protein 1*), la cual causa la pérdida del gradiente de protones, a través de la membrana mitocondrial interna y, por lo tanto, libera energía en la forma de calor, en lugar de acumularla como ATP.²¹

La estimulación de receptores adrenérgicos β_3 en el BAT provoca un incremento importante en las concentraciones intracelulares de triiodotironina (T3). La T3, a su vez, estimula la transcripción de la UCP1.²²

Hasta hace poco, el BAT, en el ser humano adulto, se consideraba carente de participación fisiológica, ya que el BAT intraescapular desaparece rápidamente después del nacimiento, y pequeños depósitos de células similares al BAT han sido considerados vestigiales. Sin embargo, tres estudios recientes con empleo de la tecnología de la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) demuestran la presencia y relevancia del BAT en el ser humano adulto.²³⁻²⁵ El mensaje común de estos estudios es que el BAT se encuentra presente y activo en adultos humanos, y que tales presencia y actividad están inversamente asociadas con la adiposidad.

La exposición al frío podría entonces representar una intervención natural que estimule el gasto energético o el BAT. Basado en ello, el BAT podría convertirse en un blanco de la terapia farmacológica en el control del peso corporal. Una negativa ante lo anterior, es la falta de una correlación directa entre la actividad del BAT y la termogénesis inducida por el frío, en los estudios realizados hasta el momento.²⁶

Regulación central del balance energético

A mediados del s. XX, Gordon Kennedy fue el primero en proponer un modelo homeostático para controlar el balance energético y el peso corporal. Él planteó la existencia de señales circulantes, generadas en proporción a los depósitos de grasa, que influenciaban el consumo de alimentos y el gasto energético en forma coordinada, para mantener el peso corporal.²⁷ Una serie de experimentos en ratas, cuyas regiones hipotalámicas eran selectivamente lesionadas, demostraron el papel central del hipotálamo en esa regulación. En un modelo inicial se planteó el concepto del hipotálamo lateral como centro de alimentación y del núcleo ventromedial como centro de saciedad. Revisiones de este modelo han documentado que la hiperfagia no se produce como consecuencia de lesiones pequeñas al núcleo ventromedial, pero, que sí sucede a daños localizados más dorsalmente, que logran interrumpir las conexiones al núcleo paraventricular (PVN), lo que ha convertido este último en el verdadero centro de la saciedad.²⁸

Pese a que por mucho tiempo la naturaleza exacta de estos mediadores fue desconocida, la reciente documentación del hecho de que hormonas periféricas -como la leptina, insulina, entre otras- al mismo tiempo que nutrientes, pueden directamente comunicarse al hipotálamo para controlar la homeostasis energética, ha establecido los cimientos para comprender con detalle los circuitos neuronales involucrados en la regulación del peso corporal y el apetito. Este sistema regulador depende de complejos circuitos neuronales intrahipotalámicos y puede ser superado por funciones cerebrales superiores influenciadas por el valor adictivo de los alimentos.²⁹

La investigación posterior del hipotálamo se centró en el núcleo arcuado (ARC) del hipotálamo mediobasal, donde se han estudiado dos poblaciones neuronales opuestas

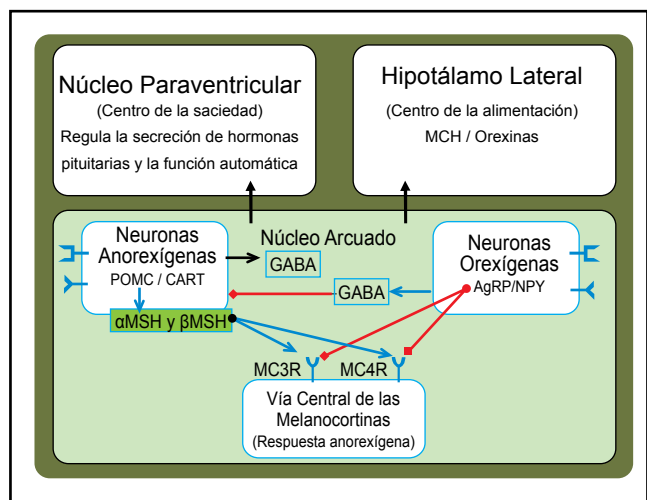


Figura 2. Regulación central del balance energético. Se muestra la relación entre las principales regiones hipotalámicas reguladoras del balance energético. POMC: proopiomelanocortina; CART: transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; α y β MSH: hormonas estimulantes de los melanocitos α y β ; MC3R: receptor de melanocortina 3; MC4R: receptor de melanocortina 4; AgRP: péptido relacionado con agouti; NPY: neuropéptido Y; MCH: hormona concentradora de melanina; GABA: ácido gamma-amino butírico; I : receptor de insulina; Y : receptor de leptina. Las líneas rojas significan inhibición y las azules, estimulación.

funcionalmente: por un lado, las que expresan proopiomelanocortina/transcrito relacionado con cocaína y anfetamina (POMC/CART), que promueven la anorexia, mientras que las neuronas que expresan el péptido relacionado con agouti/neuropéptido Y (AgRP/NPY) son orexigénicas³⁰ (Figura 2).

Los efectos opuestos de ambas neuronas se median en parte a través de las mismas neuronas efectoras, mediante la producción de acciones contrarias sobre el mismo mecanismo de señalización, conocido como la vía central de las melanocortinas³¹ (Figura 2).

POMC es la proteína precursora de muchos péptidos biológicamente activos.³² Entre ellos, las hormonas estimulantes de los melanocitos α y β (α y β -MSH), que actúan sobre los receptores de melanocortina (MC3R y MC4R) para activar una respuesta anorexígena.³³⁻³⁵ Por el contrario, AgRP es un antagonista competitivo de MSH, por lo que reduce la señalización a través de MSH, con lo que promueve el consumo de alimentos.³⁶⁻⁴¹

Tanto las neuronas POMC como las AgRP expresan receptores para leptina e insulina, los cuales, son activados por las respectivas hormonas para incrementar la expresión del ARNm de POMC, y disminuir los niveles de ARNm de NPY y AgRP⁴²⁻⁴⁶ (Figura 2).

La delección del gen del MC4R causa obesidad en el ratón, y los ratones heterocigotos para el alelo *knock-out* presentan obesidad moderada.⁴⁷ Es pertinente mencionar que entre el 4% y el 5% de los casos de obesidad severa en

el ser humano, se han asociado a mutación de este *locus*, y la mayoría de humanos afectados presentan un único alelo mutado,⁴⁸ lo que sugiere que esta vía es necesaria para la homeostasis energética normal, y se encuentra altamente regulada.

Ambas poblaciones de neuronas expresan el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-amino butírico (GABA)^{49, 50} y las neuronas AgRP inhiben a las POMC cercanas, a través de la liberación de GABA.⁵¹ Recientemente la inactivación del transportador vesicular de GABA, específicamente en neuronas AgRP, demostró que la señalización por GABA en esta población de neuronas, es necesaria para el control del balance energético, por lo que su función es mediada en parte por la inhibición de POMC.⁵²

Las neuronas del ARC se proyectan a su vez al PVN (el centro de la saciedad). El PVN puede considerarse un núcleo efector del hipotálamo, puesto que regula la secreción de hormonas pituitarias, liberando neuropéptidos desde sus proyecciones hacia la eminencia media; también participa en la regulación de la función autonómica mediante proyecciones a neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Un ejemplo de ello son las neuronas TRH en el PVN, que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.⁵³

Un segundo lugar de proyección de las neuronas del ARC (AgRP y MSH) es hacia neuronas en el hipotálamo lateral (el centro de la alimentación), que expresan los neuropéptidos orexigénicos MCH y orexina/hipocretina.⁴⁶ La delección del gen MCH causa un fenotipo eutrófico,⁵⁴ mientras que la sobreexpresión transgénica promueve la obesidad.

Señales de adiposidad

La hormona derivada del adipocito, leptina (de '*leptos*', 'delgado') es secretada de forma proporcional a los almacenes de grasa corporal, por lo que un aumento en la adiposidad y en el peso corporal provoca un incremento en las concentraciones circulantes de leptina, mientras que el ayuno y la pérdida de peso inhiben su secreción.^{55, 56}

Los animales sin la hormona (ratón ob/ob) o su receptor (ratón db/db) desarrollan hiperfagia y obesidad extrema. La obesidad resultante de la pérdida de la hormona se revierte con la administración de esta.^{7,57-60} Sin embargo, el entusiasmo inicial en relación con el potencial terapéutico de la leptina declinó rápidamente tras observarse que la mayoría de pacientes obesos presenta resistencia a la acción de la leptina.⁶¹

Los mecanismos que explican este fenómeno no son bien comprendidos. Dentro de los potenciales procesos se incluye un defecto en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica para alcanzar los receptores centrales.⁶² La existencia de una falla en el transporte se ve apoyada por la documentación de una mayor potencia de la

leptina administrada intracerebralmente (en relación con la administrada periféricamente), en un modelo de obesidad inducida por dieta en ratones.⁶³ Se han documentado isoformas más cortas del receptor de leptina en la microvasculatura cerebral del ratón, que contribuyen al transporte de leptina al sistema nervioso central.⁶⁴ No obstante, al parecer las principales células diana de la leptina se ubican en el ARC, el cual se piensa que reside fuera de la barrera hematoencefálica.⁶²

Una hipótesis que ha recibido atención reciente, radica en que la resistencia a la leptina puede deberse a una atenuación de la cascada de señalización intracelular. El SOCS-3 (*supressor of cytokine signaling*) es una proteína intracelular que regula de forma negativa la acción de varios receptores de citoquinas. Limita la señalización de la leptina y, por lo tanto, es un mediador potencial de la resistencia a la leptina.⁶⁵

La inactivación neuronal específica del receptor de leptina produce obesidad, y la reconstitución neuronal específica del receptor de leptina es suficiente para revertir el fenotipo obeso del ratón db/db,^{66, 67} indicador de que la función primaria de leptina es producto de su acción en el sistema nervioso central. Las respuestas anorexígenas activadas por la acción central de la leptina son mediadas, al menos en parte, por la vía central de las melanocortinas.⁶⁸

Los receptores de leptina (ObRb) pertenecen a los receptores de citoquinas y funcionan a través de las vías de señalización de JAK/STAT, PI3K y MAPK.^{69, 70} La leptina aumenta la expresión de POMC y disminuye la de AgRP, con lo que promueve la anorexia.⁷¹

El hallazgo de que la insulina, al ser infundida en el cerebro, disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal, llevó a la propuesta de Woods *cols*, sobre la función de la insulina como una señal de adiposidad en el cerebro.^{2,72} La delección específica, en neuronas, del receptor de la insulina produce obesidad en ratones,⁷³ pero esta es leve si se compara con la obesidad severa que se desarrolla cuando se pierden los receptores de leptina de las neuronas,⁶⁶ de ahí que la leptina sea la señal de adiposidad prototípica.

La unión de la insulina a su receptor (receptor de membrana tipo tirosina quinasa) produce la autofosforilación del receptor y el reclutamiento de las proteínas sustratos del receptor de insulina (IRS). Las proteínas IRS -por medio de la activación de varias proteincinasas-^{74,75} producen la fosforilación del factor de transcripción FOXO, el cual se desprende de la región promotora de algunos genes, y se relocaliza desde el núcleo al citoplasma.^{76,77} La regulación de la actividad de FOXO por la insulina, afecta la transcripción de neurotransmisores, favoreciendo la expresión de POMC e inhibiendo la expresión de AgRP.^{78,79} Esta vía de señalización es candidata para la convergencia de las acciones de la leptina y la insulina.⁸⁰⁻⁸²

Señales de saciedad

La cantidad de alimentos consumida durante comidas individuales debe ser regulada para alcanzar la homeostasis energética. El principal determinante del tamaño de una comida es la saciedad, la cual se refiere a los procesos que promueven la terminación de la comida. La saciedad resulta de la acción coordinada de una serie de señales neurales y humorales que nacen en el tracto gastrointestinal, en respuesta a las propiedades fisicoquímicas de los alimentos ingeridos.⁸³

A diferencia de las señales de adiposidad, el hipotálamo no es el lugar del sistema nervioso central donde se procesan las señales de saciedad, más bien, esta información generada durante el curso de una comida converge en el núcleo del tracto solitario (NTS). El NTS es un área del tallo encefálico caudal que integra la información sensorial proveniente del tracto gastrointestinal y vísceras abdominales. La señal de saciedad es transmitida al tallo cerebral por medio del nervio vago o fibras aferentes, que pasan a la médula espinal a partir del tracto gastrointestinal superior.²

Como los niveles de leptina no se elevan después de las comidas, la leptina no es una señal de saciedad. A pesar de ello, la deficiencia de leptina elimina la eficacia de las señales de saciedad, ya que dichos individuos no presentan respuesta de saciedad ante las comidas,⁶² de manera que las señales de adiposidad modifican la sensibilidad de las neuronas del tracto solitario para favorecer o disminuir la acción de las señales de saciedad en la terminación de las comidas.

Un análisis exhaustivo que contemple todos y cada uno de los péptidos que funcionan como señales de saciedad, excede los propósitos de la presente revisión. No obstante, se mencionan CCK, GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), péptido YY (PYY), oxintomodulina y obestatina, como los más destacados.⁶⁵

La ghrelina es el ligando del receptor GHSR (*growth hormone secretagogue receptor*), cuya activación en el hipotálamo provoca la liberación de la hormona de crecimiento por la glándula pituitaria.⁸⁴ Pero, este péptido podría ser más importante en la regulación del apetito que en la de la hormona de crecimiento. La ghrelina es única entre los péptidos gastrointestinales; su particularidad radica en que estimula el consumo de alimentos, y su administración crónica en ratas causa obesidad.⁸⁵ Las células que sintetizan la ghrelina se ubican a lo largo del tracto gastrointestinal, con una mayor densidad en el fondo gástrico. Los niveles plasmáticos de ghrelina aumentan durante el ayuno e inmediatamente antes de las comidas, y caen dentro de una hora posterior al consumo de alimentos, lo que ha sugerido que la ghrelina está involucrada en el inicio de las comidas.⁸⁶

Se ha hipotetizado que la caída en los niveles de ghrelina posterior a la cirugía de *bypass* gástrico para el tratamiento

de la obesidad, es parte del éxito terapéutico de tal intervención, al suprimirse el apetito en esos pacientes.⁸⁷ Asimismo, la administración intravenosa de ghrelina aumenta el apetito y el consumo de alimentos en cerca de un 30%,⁸⁸ tanto en sujetos normales como en pacientes con anorexia relacionada al cáncer.

El hipotálamo sensa las concentraciones de nutrientes

Sumado a su capacidad de respuesta frente a los niveles de hormonas circulantes, el cerebro también responde directamente ante la presencia de nutrientes, tales como la glucosa,⁸⁹⁻⁹¹ los ácidos grasos⁹² y los aminoácidos.⁹³ La evidencia indica que estas señales informan al sistema nervioso central acerca del estado energético, con el propósito de inducir cambios en el comportamiento apetitivo y balance energético.¹⁵ El papel de los nutrientes no se encuentra tan claramente definido en la bibliografía como el de las señales de adiposidad o las señales de saciedad; sin embargo, por su carácter intermitente, su función debe ser similar a la de las señales de saciedad (control del apetito).

Se han identificado dos proteincinasas que sensan los niveles de nutrientes y funcionan como reguladores del peso corporal y del consumo de alimentos en el hipotálamo. Por un lado, AMPK (*AMP-activated protein kinase*) que es orexígena, siendo activada por una depleción de ATP, o señales de nutrientes u hormonales generadas bajo condiciones de deficiencia energética y modula respuestas periféricas para restaurar la homeostasis energética.⁹⁴ Por el otro, la proteincinasa de serina-treonina mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que es activada en condiciones de balance energético positivo, en particular, aumento de los niveles de ATP. (Figura 3) La mTOR tiene un papel fundamental en la regulación de la síntesis proteica y el crecimiento celular, ambos procesos dependientes de la disponibilidad de nutrientes. La actividad de mTOR es regulada por hormonas y nutrientes, particularmente aminoácidos de cadena ramificada, como la leucina. Las dos proteincinasas se expresan en las neuronas POMC y AgRP del ARC, donde responden a insulina, leptina y ante los niveles de nutrientes. Además, la activación de la AMPK produce la inhibición de la señalización por mTOR^{15, 95, 96} (Figura 3).

Se ha demostrado que la vía de señalización por mTOR participa en la respuesta anorexígena mediada por la leptina.⁹³ Mientras que la leptina activa a AMPK en tejidos periféricos, en el hipotálamo reduce la actividad AMPK, y esta inhibición parece ser necesaria para la habilidad de la leptina en disminuir la ingesta.⁹⁷ Como la activación de AMPK inhibe a mTOR⁹⁸ (Figura 3), la reducción de la actividad AMPK puede incrementar la acción de mTOR.

Mecanismos hedónicos en el consumo de alimentos

Si la ingesta calórica fuera controlada únicamente por mecanismos homeostáticos, la mayoría de las personas se

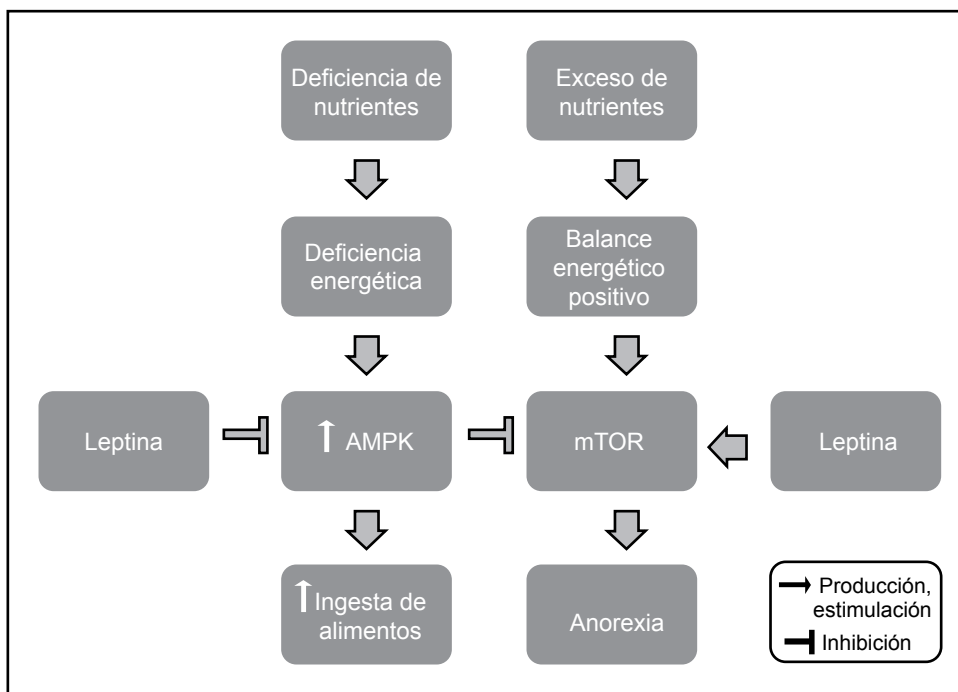


Figura 3. Función de los nutrientes en el hipotálamo. La deficiencia y el exceso de nutrientes en el hipotálamo regulan la actividad de 2 proteincinasas: AMPK y mTOR. La primera estimula el apetito y la segunda lo inhibe. La leptina es una señal de adiposidad que estimula a mTOR e inhibe a AMPK. AMPK: proteincinasa activada por AMP; mTOR: proteincinasa blanco de la rapamicina

encontrarían en su peso ideal.⁹⁹ Sin embargo, la comida y el agua son estímulos placenteros y motivantes que activan neuronas dopaminérgicas ubicadas en el área tegmental ventral (VTA), con proyección al núcleo *accumbens*, con lo que facilitan el comportamiento de búsqueda de alimentos. Los circuitos neuronales de recompensa activados son los mismos que participan en la adicción a drogas.²⁹

La insulina y la leptina producen una modulación del sistema de recompensa cerebral, con la acción sobre los receptores respectivos ubicados en las neuronas dopaminérgicas del VTA. La leptina reduce la frecuencia de disparo de las neuronas dopaminérgicas del VTA, mientras que la insulina favorece la expresión del transportador para la recaptura de dopamina en las sinapsis de tales neuronas.¹⁵ Así, al disminuir las concentraciones de dopamina en el núcleo *accumbens*, ambas hormonas disminuyen la actividad del circuito de recompensa.

Un sistema capaz de modular los mecanismos homeostáticos y hedónicos de control del peso corporal y del apetito es el de los endocannabinoides. El interés en el sistema de endocannabinoides nació con la observación de que el uso de marihuana produce hambre.¹⁰⁰ La administración exógena de endocannabinoides en el núcleo *accumbens* de las ratas causa un aumento agudo en el consumo de alimentos.¹⁰¹ Los endocannabinoides ejercen un efecto orexigénico en el hipotálamo al actuar en receptores CB1, los cuales colocalizan con los neuropéptidos CART, MCH y las

orexinas.¹⁰² En los modelos animales, defectos en la acción de la leptina se asocian con niveles hipotalámicos elevados de endocannabinoides.^{103,104}

Control del gasto energético

Los componentes del gasto energético que pueden ser fácilmente modificados (la actividad física y la termogénesis adaptativa) son importantes en el control de la obesidad. Se podría prever que los circuitos neurales involucrados en el control de la ingesta de alimentos y en el gasto energético son completamente distintos; no obstante, estas vías se encuentran muy interrelacionadas. En la mayoría de mutaciones que producen obesidad, como aquellas relacionadas con defectos en la leptina o en la vía de las melanocortinas, la obesidad es la suma del aumento en el consumo energético, junto con la disminución en el gasto energético, lo que sugiere que la leptina y la vía de las melanocortinas activan mecanismos efectores que regulan tanto el consumo como el gasto energético.⁶²

Uno de los principales componentes de la termogénesis mediada centralmente depende del tono del sistema nervioso simpático hacia los tejidos periféricos. La infusión de catecolaminas al músculo esquelético aumenta el gasto energético sin la realización de trabajo.¹⁷ El hecho de que los ratones desprovistos genéticamente de la producción de catecolaminas muestren una mayor sensibilidad al frío en relación con aquellos sin UCP-1, deja ver que otras vías de

termogénesis independientes del BAT también son importantes.^{105, 106} Dos posibilidades por considerar son, primero, la producción de ciclos fútiles diferentes al desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y, segundo, las alteraciones en la biogénesis mitocondrial, que hacen a la mitocondria más permeable a los protones y, por lo tanto, menos eficiente en la producción de ATP.¹⁷

Las reacciones químicas de formación y utilización de ATP se encuentran acopladas en el sentido de que, cantidades determinadas de reactantes producen cantidades determinadas estequiométricamente de productos. Para que la termogénesis aumente es preciso cambiar el grado de acoplamiento de estas reacciones. Alternativamente, las consecuencias del trabajo celular producto de reacciones que utilizan ATP deben ser desechadas de tal forma que el ATP sea desperdiciado en un ciclo fútil. Dentro de las reacciones que completan ciclos fútiles se incluyen la relajación muscular (durante el temblor por escalofríos), fugas de iones (ingreso de Na⁺ y salida de K⁺ a través de la membrana celular, o salida de Ca²⁺ hacia el citosol a partir de los depósitos intracelulares), y la degradación proteica, por citar unos ejemplos.¹⁶

Perspectivas terapéuticas

Dentro de las terapias actualmente aprobadas para el tratamiento de la obesidad, se incluyen las drogas similares a las anfetaminas, tales como, la fentermina con acción simpaticomimética. Por su perfil de efectos adversos (hipertensión pulmonar, valvulopatías, abuso y dependencia) solo pueden ser utilizadas en el corto plazo. En el largo plazo los tratamientos aprobados son sibutramina y orlistat. La sibutramina es un inhibidor de la recaptura de serotonina (5-HT) y noradrenalina. Entre sus efectos adversos se incluyen hipertensión arterial y taquicardia.¹⁰⁷ Al parecer, el aumento en los niveles de 5-HT en el ARC, por el uso de sibutramina, provoca la activación de receptores 5-HT_{2C} en neuronas POMC, lo que a su vez ejerce una acción moduladora que favorece la transcripción de MSH y la activación de la vía de las melanocortinas.^{108, 109} La fentermina tendría una acción similar. Orlistat interfiere con la absorción de grasas al actuar como inhibidor de la lipasa pancreática.¹⁰⁷ El rimonabant es un antagonista de los receptores CB1 de endocannabinoides. Entre sus acciones se cita el bloqueo del efecto modulador favorecedor, que habitualmente ejercen los endocannabinoides sobre los mecanismos hedónicos de consumo de alimentos,¹¹⁰ al tiempo que se pierde el efecto antagonista ejercido por los endocannabinoides sobre la acción de las señales de adiposidad.¹¹¹

El Contrave es una combinación de bupropion (un inhibidor de la recaptura de dopamina y noradrenalina) con naltrexone (un antagonista de los receptores opioides), que

se encuentra en las últimas fases de ensayos clínicos. El bupropion ejercería un efecto similar a la sibutramina, mientras que el naltrexone actuaría de forma sinérgica al bloquear una inhibición de las neuronas POMC mediada por β-endorfina. Actualmente, se evalúa el uso de péptidos gastrointestinales (GLP-1, oxintomodulina), para reducir el consumo de alimentos en humanos.¹⁰⁷ Mecanismos adicionales -todavía en investigación- incluyen el uso de melanocortinas y agonistas de los receptores de melanocortinas, antagonistas de MCH, antagonistas de ghrelina, o agonistas de los receptores β3-adrenérgicos. El CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) es una citoquina con un receptor homólogo al de leptina, por lo que tiene una acción similar a la leptina; pero, en ensayos clínicos se ha documentado producción de anticuerpos contra el fármaco.¹⁰⁷

Un blanco terapéutico adicional es la enzima HSD-1 (*11β hydroxysteroid dehydrogenase 1*). Un aumento en los niveles sistémicos de glucocorticoides induce obesidad, pero la mayoría de obesos no presenta esa alteración. La enzima HSD-1 se expresa en el tejido adiposo, funciona al reactivar los glucocorticoides localmente a partir de metabolitos inactivos y se encuentra sobreexpresada en los almacenes de grasa de los pacientes con obesidad.⁶²

Conclusiones

Una adecuada comprensión de los mecanismos involucrados en la regulación del balance energético es la piedra angular para entender de la etiopatogenia y fisiopatología de la creciente pandemia de obesidad. La obesidad es el resultado de un desbalance entre el consumo de alimentos y el gasto energético. La vía central de las melanocortinas es fundamental en la regulación de la homeostasis energética. Las acciones antagónicas del AgRP y de los derivados de la POMC, a través de sus acciones opuestas sobre los receptores de melanocortina, afectan ambos componentes de la ecuación del balance energético.

El reciente progreso en el conocimiento de los componentes moleculares que regulan el peso corporal y el apetito, tiene importantes implicaciones para el tratamiento de la obesidad. A pesar de que la dieta y el ejercicio siguen siendo los pilares en el manejo de la obesidad, una creciente cantidad de pacientes requerirán el apoyo farmacológico para lograr o mantener una reducción en el peso corporal. La intervención sobre ciertos pasos del sistema de homeostasis energética podría ser necesaria para tal objetivo.

Referencias

1. Edholm OG. Energy expenditure and calorie intake in young man. *Proc Nutr Soc.* 1961; 20: 71-76.
2. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seely RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404: 661-669.
3. Bessessen DH. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2027-2034.
4. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6(Suppl 2): 51S-209S.
5. NHANES data on the Prevalence of overweight, obesity and extreme obesity among adults: United States, trends 1960-62 through 2005-2006. December 2008. En: http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/overweight/overweight_adult.htm
6. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 608-612.
7. 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: 425-432.
8. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995; 83: 1263-1271.
9. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 2000; 404: 644-651.
10. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here?. *Science.* 2003; 293-295.
11. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962; 14: 353-362.
12. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: Visceral allies in the obesity wars. *Science.* 2005; 307: 1909-1914.
13. Woods SC, Seeley RJ, Porte DJ, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science.* 1998; 280: 1378-1382.
14. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol.* 1984; 246(5 Pt 2): R776-R787.
15. Sánchez-Lasheras C, Könnner AC, Brüning JC. Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Front Neuroendocrinol* 2009; (Epub ahead of print) doi: 10.1016/j.yfrne.2009.08.002.
16. Lowell BB, Spiegelmen BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature.* 2000; 404: 661-671.
17. Spiegelmen BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104: 531-543.
18. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science.* 1999; 283: 212-214.
19. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science.* 2005; 307: 584-586.
20. Ravussin E. A NEAT way to control weight?. *Science.* 2005; 307: 530-531.
21. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84: 277-359.
22. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001; 81: 1097-1142.
23. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1518-1525.
24. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1509-1517.
25. van Marken-Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1500-1508.
26. Celi FS. Brown adipose tissue-when it pays to be inefficient. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1553-1556.
27. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953; 140: 578-596.
28. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron.* 1999; 22: 221-232.
29. Könnner AC, Klöckener T, Brüning JC. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol Behav.* 2009; 97: 632-638.
30. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005; 184: 291-318.
31. Garfield AS, Lam DD, Marston OJ, Przydzial MJ, Heisler LK. Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20: 203-215.
32. Zhou A, Bloomquist BT, Mains RE. The prohormone convertases PC1 and PC2 mediate distinct endoproteolytic cleavages in a strict temporal order during proopiomelanocortin biosynthetic processing. *J Biol Chem.* 1993; 268: 1763-1769.
33. Biebermann H, Castañeda TR, van Landeghem F, von Deimling A, Escher F, Brabant G et al. A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab.* 2006; 3: 141-146.
34. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature.* 1997; 385: 165-168.
35. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GS, Keogh JM, Madonna ME et al. A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab.* 2006; 3: 135-140.
36. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science.* 1997; 278: 135-138.
37. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U, Sarosi I, Stark KL. Overexpression of *Agrp* leads to obesity in transgenic mice. *Nat Genet.* 1997; 17: 273-274.
38. Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature.* 1994; 27: 799-802.
39. Nijenhuis WA, Oosterom J, Adan RA. *AgRP*(83-132) acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-4 receptor. *Mol Endocrinol.* 2001; 15: 164-171.
40. Tolle V, Low MJ. In vivo evidence for inverse agonism of Agouti-related peptide in the central nervous system of proopiomelanocortin-deficient mice. *Diabetes.* 2008; 57: 86-94.
41. Haskell-Luevano C, Monck EK. Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively active brain melanocortin-4 receptor. *Regul Pept.* 2001; 99: 1-7.
42. Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ et al. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci.* 2002; 22: 9048-9052.
43. Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes.* 1995; 44: 147-151.
44. Schwartz MW. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology.* 1992; 130: 3608-3616.
45. Kitamura T, Feng Y, Kitamura YI, Chua SC, Xu AW, Barsh GS et al. Forkhead protein *FoxO1* mediates *Agrp*-dependent effects of leptin on food intake. *Nat Med.* 2006; 12: 534-540.

46. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*. 1999; 23: 775-786.
47. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*. 1997; 88: 131-141.
48. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000; 106: 271-279.
49. Hentges ST, Nishiyama M, Overstreet LS, Stenzel-Poore M, Williams JT, Low MJ. GABA release from proopiomelanocortin neurons. *J Neurosci*. 2004; 24: 1578-1583.
50. Horvath TL, Bechmann I, Naftolin F, Kalra SP, Leranth C. Heterogeneity in the neuropeptide Y-containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABAergic subpopulations. *Brain Res*. 1997; 756: 283-286.
51. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, Horvath TL et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001; 411: 480-484.
52. Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci*. 2008; 11: 998-1000.
53. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest*. 2000; 105: 859-861.
54. Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature*. 1998; 17: 670-674.
55. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292-295.
56. Ahima RS, Prabakara D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996; 82: 250-252.
57. Chua SC, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*. 1996; 271: 994-996.
58. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996; 84: 491-495.
59. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995; 269: 543-546.
60. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763-770.
61. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999; 282: 1568-1575.
62. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004; 116: 337-350.
63. Van Heek M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP et al. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*. 1997; 99: 385-390.
64. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjorbaek C, El-Haschimi K, Banks WA et al. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology*. 2002; 143: 775-783.
65. Coll AP, Farooqi S, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007; 129: 251-262.
66. Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1113-1121.
67. de Luca C, Kowalski TJ, Zhang Y, Elmquist JK, Lee C, Kilimann MW et al. Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3484-3493.
68. Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G et al. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature*. 1997; 390: 349.
69. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272: 32686-32695.
70. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H et al. The full-length leptin receptor has signalling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 8374-8378.
71. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y et al. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*. 2003; 421: 856-859.
72. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte DJ. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight in baboons. *Nature*. 1979; 282: 503-505.
73. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillete J, Schubert M, Orban PC et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000; 289: 2122-2125.
74. Backer JM, Myers MG, Shoelson SE, Chin DJ, Sun XJ, Miralpeix M et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is inactivated by association with IRS-1 during insulin stimulation. *EMBO J*. 1992; 11: 3469-3479.
75. Kohn AD, Kovacina KS, Roth RA. Insulin stimulates the kinase activity of RAC-PK, a pleckstrin homology domain containing ser/thr kinase. *EMBO J*. 1995; 14: 2132-2147.
76. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell*. 1999; 96: 857-868.
77. Biggs WH, Meisenhelder J, Hunter T, Cavenee WK, Arden KC. Protein kinase B/Akt-mediated phosphorylation promotes nuclear exclusion of the winged helix transcription factor FKHRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 7421-7426.
78. Belgardt BF, Husch A, Rother E, Ernst MB, Wunderlich FT, Hampel B et al. PDK1 deficiency in POMC-expressing cells reveals FOXO1-dependent and -independent pathways in control of energy homeostasis and stress response. *Cell Metab*. 2008; 7: 291-301.
79. Kim MS, Pak YK, Jang PG, Namkoong C, Choi YS, Won JC et al. Role of hypothalamic Foxo1 in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Nat Neurosci*. 2006; 9: 901-906.
80. Niswender KD, Gallis B, Blevins JE, Corson MA, Schwartz MW, Baskin DG. Immunocytochemical detection of phosphatidylinositol 3-kinase activation by insulin and leptin. *J Histochem Cytochem*. 2003; 51: 275-283.
81. Niswender KD, Morrison CD, Clegg DJ, Olson R, Baskin DG, Myers MG, Seeley RJ, Schwartz MW. Insulin inactivation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes*. 2003; 52: 227-231.
82. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Schwartz MW. Intracellular signaling. Key enzyme in leptin induced anorexia. *Nature*. 2001; 413: 794-795.
83. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13-23.
84. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402: 656-660.
85. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407: 908-913.

86. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001; 50: 1714-1719.
87. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 23: 1623-1630.
88. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2832-2836.
89. Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn- Meynell AA. Neuronal glucosensing: what do we know after 50 years?. *Diabetes*. 2004; 53: 2521-2528.
90. Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. *Physiology*. 2007; 22: 241-251.
91. McCrimmon RJ, Shaw M, Fan X, Cheng H, Ding Y, Vella MC et al. Key role for AMP-activated protein kinase in the ventromedial hypothalamus in regulating counterregulatory hormone responses to acute hypoglycemia. *Diabetes*. 2008; 57: 444-450.
92. Lam TK, Schwartz GJ, Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nat Neurosci*. 2005; 8: 579-584.
93. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*. 2006; 312: 927-930.
94. Kola B. Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20: 942-951.
95. Flier JS. Regulating energy balance: the substrate strikes back. *Science*. 2006; 312: 861-864.
96. Marshall S. Role of Insuline, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: A nutritional perspective of diabetes, obesity, cancer. *Sci STKE*. 2006; 1: 1-10.
97. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004; 428: 569-574.
98. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*. 2003; 115: 577-590.
99. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002; 36: 199-211.
100. Isoldi KK, Aronne LJ. The challenge of treating obesity: the endocannabinoid system as a potential target. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 823-831.
101. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol*. 2001; 134: 1151-1154.
102. Cota D, Marsicano G, Tshop M, Grubler Y, Flaschskamm C, Schubert M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003; 112: 423-431.
103. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Palmiter RD, Sugiurak T et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001; 410: 822-825.
104. Jo YH, Chen YJ, Chua SC Jr, Talmage DA, Role LW. Integration of endocannabinoid and leptin signaling in an appetite-related neural circuit. *Neuron*. 2005; 48: 1055-1066.
105. Enerbäck S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*. 1997; 387: 90-94.
106. Thomas SA, Palmiter RD. Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline. *Nature*. 1997; 1: 94-97.
107. Cooke D, Bloom S. The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5: 919-931.
108. Xu Y, Jones JE, Kohno D, Williams KW, Lee CE, Choi MJ et al. 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron*. 2008; 60: 582-589.
109. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, Fan W, Low ML, Smart JL et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science*. 2002; 297: 609-611.
110. Richard D, Guesdon B, Timofeeva E. The brain endocannabinoid system in the regulation of energy balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23: 17-32.
111. Woods SC. The endocannabinoid system: mechanisms behind metabolic homeostasis and imbalance. *Am J Med*. 2007; 120(2 Suppl 1): S9-S17.