

ALTERACIONES EN EL EJE HIPOTALAMO-TEJIDO ADIPOSO Y SU RELACION CON EL RIESGO PARA LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA

RAUL I. CONIGLIO¹, ERNESTO DAHINTEN², MONICA BOERI², FERNANDA LEBRUN², ANA M. MONSALVE³¹Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; ²Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco; ³Laboratorio del Sanatorio de la Asociación Española de Socorros Mutuos de Comodoro Rivadavia

Resumen Estudios poblacionales en la región sur de Argentina mostraron una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en sujetos de ambos sexos, sobre todo luego de los 50 años de edad; la obesidad central se halló fuertemente asociada con la presencia del síndrome metabólico (SM) y con la enfermedad coronaria demostrada por angiografía. La regulación de la homeostasis de la energía se realiza a través de la interacción entre el sistema nervioso central (neurotransmisores y neuropéptidos) y el sistema periférico (hormonas) mediante complejos mecanismos. Alteraciones genéticas o adquiridas en estos sistemas de regulación pueden conducir a la obesidad y en especial a la obesidad central. Considerando al tejido adiposo visceral como un órgano secretor, incrementos de su masa pueden generar estados de insulino-resistencia (IR), la cual directa o indirectamente puede conducir a la disfunción endotelial y a la aterosclerosis coronaria. Aunque un 40% de IR serían de origen genético, una elevada proporción de ellos son adquiridos por conductas inadecuadas en el estilo de vida (exceso de ingesta de calorías y baja actividad física). Un mayor conocimiento de la regulación central y periférica de los hábitos alimentarios y del balance energético podría ayudar a desarrollar tratamientos para disminuir la incidencia de estas alteraciones metabólicas y con ello la probabilidad de enfermar o morir por enfermedad coronaria.

Palabras clave: homeostasis de la energía, neuropéptidos, obesidad central, insulino-resistencia, aterosclerosis

Abstract *Alterations in hypothalamus-adipose tissue axis in relation with the risk of coronary atherosclerosis.* Recent population studies in Southern Argentina have found a sharp rise in prevalence of overweight and obesity in both sexes and specially after fifty years of age. Hence, the obesity in itself was found associated with the presence of metabolic syndrome (MS) and coronary heart disease, which have been demonstrated by angiography studies. The regulation of energy homeostasis is controlled by interactions between the central nervous system (neurotransmitters and neuropeptides) and the peripheral system (hormones) through very complex mechanisms. Genetics or acquired alterations in these regulation systems can be the origin of obesity and specially of central obesity. The visceral adipose tissue can be considered a secretor organ and its mass increment could generate insulin-resistance (IR) state, which directly or indirectly, could develop into endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis. Although some studies estimate that 40% of IR are of genetic origin, a high proportion of these are acquired by inadequate habits in life style (specially excess of food intake and low physical activity). Finally, a better knowledge of the central and peripheral regulations in alimentation habits and energetic balance could help to develop treatments to decrease the incidence of these metabolic alterations and, consequently the morbidity and mortality due to coronary atherosclerosis.

Key words: energy homeostasis, neuropeptides, central obesity, insulin resistance, atherosclerosis

La obesidad es muy frecuente en la población general y para la detección epidemiológica se considera el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². La prevalencia en Europa oscila entre el 15 y 20% en sujetos de edad media, con tendencia a aumentar. La acumulación

Glosario: 5-HT, 5-hidroxitriptamina o serotonina; AGRP, proteína relacionada con agouti; α -MSH, hormona estimulante de melanocitos-alfa; ARC, núcleo arcuato; CART, transcripto regulado de cocaína-anfetamina; CCK, colecistoquinina; DA, dopamina; DM, núcleo dorsomedial; GABA, ácido gamma-amino-butírico; GLP-1, péptido similar a glucagon-1; HHA, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal; IR, insulino-resistencia; LA, núcleo lateral; MCH, hormona liberadora de melanina; MCH-R, receptor de hormona liberadora de melanina; MC-R, receptor de melanocortinas; NA, noradrenalina; NPY, neuropéptido Y; NTS, núcleo *tractus solitarius*; PAF, factor activador plaquetario; PFA, área prefrontal; POMC, pro-opiomelanocortina; PV, núcleo paraventricular; PYY₃₋₃₆, péptido YY₃₋₃₆; SM, síndrome metabólico; TNF- α , factor de necrosis tumoral-alfa; TRH, hormona liberadora de tirotrófina; VM, núcleo ventromedial

Recibido: 2-VI-2003

Aceptado: 27-XI-2003

Dirección postal : Dr. Raúl Ignacio Coniglio, Saavedra 372, 8500 Viedma, Argentina
Fax 02920-421418

e-mail : rconiglio@arnet.com.ar

de tejido adiposo en la región abdominal confiere un riesgo incrementado para la enfermedad cardiovascular y la muerte prematura, la enfermedad coronaria, la diabetes no-insulino-dependiente y la hipertensión arterial¹.

En la región sur de Argentina² se halló una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC > 27 kg/m²) en sujetos de 30 a 50 años, con diferencias significativas entre varones y mujeres, 30.5% vs. 22.4% (P<0.05); luego de los 50 años fue 47.1% y 41.5% (ns) respectivamente. En otro estudio³ en varones de 30 a 65 años, la obesidad central se halló fuertemente asociada con factores e indicadores lipoproteicos de riesgo para la aterosclerosis coronaria, incluyendo Apo B y Apo B/C-HDL. También fue demostrada una fuerte asociación del índice de concinidad con la presencia de la enfermedad coronaria cuando fueron comparados coronarios con controles⁴. Por otra parte, en un grupo de mujeres postmenopáusicas de 48 a 67 años, con IMC≥28.3 y relación cintura/cadera > 0.87, 21.7% tenían simultáneamente hipertensión arterial, hipertrigliceridemia e índice de insulino-resistencia (HOMA) ≥3.0, todos ellos componentes del síndrome metabólico (SM)⁵.

Tomando en cuenta estas observaciones se analizan los mecanismos reguladores de la ingesta para la homeostasis de la energía corporal. Alteraciones en estos sistemas pueden generar un estado de obesidad central e insulino-resistencia y asociarse con la disfunción endotelial y la aterosclerosis coronaria.

Mecanismos reguladores de la ingesta a nivel central

La alimentación es iniciada por el apetito y finalizada por la sensación de saciedad, la cual puede ser definida como la sensación de plenitud existente hasta el inicio de la próxima señal de hambre, generalmente determinada, entre otros, por la hipoglucemia^{6, 7}. El hipotálamo es la región cerebral que rodea el sector inferior del tercer ventrículo, extendiéndose desde el quiasma óptico hasta los cuerpos mamilares. Varios núcleos están involucrados en el control de la alimentación y la homeostasis de la energía: arcuato (ARC), paraventricular (PV), lateral (LA), ventromedial (VM) y dorsomedial (DM). El apetito parece estar controlado por LA, mientras que la saciedad por VM.

Estos centros están bajo la influencia de distintas vías nerviosas aferentes y eferentes. Las vías aferentes, se activan por estímulos neurosensoriales, tales como el olfato, el gusto, estímulos metabólicos como los niveles de glucosa sanguínea y estímulos hormonales periféricos como los niveles de leptina, insulina y otros, y ejercen su efecto a través de nervios vagales y simpáticos, como así también por ejes psiconeuroendocrinos como el eje

psico-hipotálamo-hipófisis-adrenal o psico-hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Diferentes autores han estudiado la relación entre los neuropéptidos y el control del apetito, la regulación del peso corporal y la homeostasis de la energía; aunque la mayoría de los estudios fueron realizados en roedores, se observa una significativa homología entre las especies de mamíferos respecto de estos mecanismos de regulación⁸⁻¹⁰. En la Tabla 1 se listan algunos de los neuropéptidos más conocidos asociados con la homeostasis de la energía, indicando su origen, el efecto sobre la ingesta de la comida y el peso corporal. Se denominan neuronas de primer orden a aquellas que tienen contacto directo con hormonas periféricas como leptina e insulina¹⁰.

Neuropéptidos anorexígenos

Entre los producidos por neuronas de primer orden, las melanocortinas¹¹ tienen como precursor a pro-opiomelanocortina (POMC) la cual por ruptura molecular produce ACTH y β -lipotrofina. ACTH es luego convertida en hormona estimulante de melanocitos-alfa (α -MSH), mientras que β -lipotrofina es transformada en γ -lipotrofina, β -endorfina y β -MSH. Cuando la leptina está aumentada, las neuronas productoras de POMC en el ARC incrementan su actividad disminuyendo el consumo de alimentos y aumentando la actividad simpática. Las melanocortinas tienen receptores específicos en distintas partes del cerebro denominados MC-Rs. Cuando α -MSH se une a MC-4 disminuye el consumo de alimentos y aumenta el gasto de energía, pero este efecto puede ser antagonizado por AGRP, el cual bloquea la acción de α -MSH. Las dinorfinas, derivadas de la lipotrofina, tienen acción anorexígena actuando sobre la ingesta lipídica.

El transcrito regulado de cocaína-anfetamina (CART)¹² es un péptido de 116 aminoácidos que disminuye el consumo de comida y el peso corporal. Su síntesis está co-localizada con POMC en un sitio distinto pero adyacente a las neuronas que responden al neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con agouti (AGRP), dentro del núcleo arcuato. Estas neuronas de primer orden, NPY/AGRP y POMC/CART, tienen receptores para leptina e insulina y responden a las señales hormonales circulantes emitidas desde el tejido adiposo⁸. Estas neuronas se proyectan sobre los núcleos PV, área prefrontal (PFA) y LA, donde se encuentran las neuronas hipotalámicas de segundo orden; todas ellas están involucradas en la regulación de la homeostasis de la energía y el consumo de alimentos. CART también activa el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA) a través de la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) en las neuronas del núcleo PV; tiene acción saciadora.

TABLA 1.– Neuropéptidos asociados a la homeostasis de la energía

Denominación	Abreviatura	Origen	Ingesta de Comida	Peso Corporal	Nº Referencia
ANOREXÍGENOS					
<i>Producidos por neuronas de primer orden</i>					
Hormona estimulante de melanocitos-alfa	alfa-MSH	Hipófisis, ARC, NTS y otros tejidos	↓	↓	11
Transcripto regulado de cocaína-anfetamina	CART	Varios núcleos del hipotálamo, SNC.	↓	↓	12
<i>Producidos por neuronas de segundo orden</i>					
Hormona liberadora de corticotrofina	CRH	Distribuida en el cerebro	↓	↓	13
Urocortinas	Urocortinas	Distribuida en el cerebro, estómago y colon	↓	↓	14
Hormona liberadora de tirotrófina	TRH	Neuronas del núcleo PV	↓	–	15
Neurotensina		ARC, PV y DM y periferia	↓	–	16
Péptido similar a glucagón 1	GLP1	Yeyuno, ileum, colon, NTS e hipotálamo	↓	–	17
OREXÍGENOS					
<i>Producidos por neuronas de primer orden</i>					
Neuropéptido Y	NPY	SNC e hipotálamo	↑	–	18
Proteína relacionada con agouti	AgRP	Núcleo ARC	↑	↑	19
<i>Producidos por neuronas de segundo orden</i>					
Hormona concentradora de melanina	MCH	Núcleo LA	↑	–	20
Orexinas (o hipocretinas)	Orexina A y B	Núcleo LA	↑	–	21
Galanina	Galanina	Hipotálamo y SNC	↑	–	22

ARC = núcleo arcuato; DM = núcleo dorsomedial; LA = núcleo lateral; NTS = núcleo tractus solitarius; PV = núcleo paraventricular; SNC = sistema nervioso central

Entre los neuropéptidos anorexígenos producidos por neuronas de segundo orden se encuentra CRH. Es un péptido de 41 aminoácidos y se encuentra muy distribuido en el cerebro¹³. Es un potente anorexígeno cuya expresión es estimulada por leptina e insulina. CRH incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y por lo tanto incrementa la termogénesis, el gasto energético y la lipólisis. Este péptido tiene receptores específicos y gran importancia metabólica por ser el activador más conocido del eje HHA. Los sistemas CRH hipotalámicos en el PV ejercen control inhibitorio sobre la ingesta inducida por el NPY.

Un efecto endocrino bien conocido de las citoquinas es la activación del eje HHA. Se ha informado que muchas citoquinas estimulan la liberación hipotalámica de CRH, lo cual contribuye a la activación del eje HHA, como así también a la anorexia y pérdida de peso. Han sido informadas acciones similares sobre CRH y la ingesta para las interleuquinas IL-1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interferon gamma y factor activador plaquetario (PAF). Parecería que el incremento sostenido en los niveles circulantes o en la expresión hipotalámica de una o más de dichas citoquinas causaría estimulación persistente de la actividad de CRH en PV.

Las urocortinas¹⁴ conforman un grupo de neuropéptidos, de los cuales la urocortina-I se puede unir fuertemente

con los receptores para CRH. La administración central de urocortina-I disminuye la saciedad y reduce la cantidad de comida a ingerir.

La hormona liberadora de tirotrófina (TRH)¹⁵ inhibe el consumo de alimentos y está asociada al sistema leptina-melanocortina. Su expresión en las neuronas del núcleo PV está afectado por α -MSH (POMC). Es un estimulador del gasto energético. Su principal papel lo cumple en la estimulación de la liberación de TSH en la hipófisis para la activación del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. Se conocen dos tipos de receptores, TRH-R1 y 2. El primero se encuentra en el hipotálamo y el segundo en otras regiones del cerebro.

Neurotensina¹⁶ es un neuropéptido de 13 aminoácidos producido por el hipotálamo y también en la periferia, que se libera durante la comida; disminuye el consumo de alimentos, afectando el metabolismo de la energía. Actúa sobre el aparato digestivo y el sistema cardiovascular. Su acción se expresa a través de la unión a tres receptores.

El péptido similar a glucagón-1 (GLP-1)¹⁷ inhibe el vaciado gástrico y la secreción de glucagón, estimula la secreción de insulina. La administración central produce disminución aguda del consumo de alimentos y de agua. Tiene su receptor GLP1-R en cerebro y en los núcleos hipotalámicos ARC y PV. GLP-1 inhibe el señalamiento de NPY en el núcleo PV.

Neuropéptidos orexígenos

Entre los neuropéptidos con actividad orexígena en neuronas de primer orden se encuentra NPY¹⁸. NPY tiene 36 aminoácidos y es el agente orexígeno más potente que se conoce, aumenta el apetito sobre todo a expensas de los carbohidratos e inhibe la leptina. Su acción orexígena central se suma a su capacidad para disminuir el consumo energético sistémico por disminución de la actividad adrenérgica. Se expresa en muchas regiones del organismo, pero mayoritariamente en las neuronas de ARC y está co-localizado con AGRP, otro péptido con actividad orexígena; es decir, un solo tipo de neurona puede contener múltiples efectores anabólicos⁹. NPY aumenta en el estrés, pérdida de peso, hiperosmolaridad, feocromocitoma, estimulación beta 3 adrenérgica, exceso de glucocorticoides, testosterona y antiserotoninérgicos, así como en la enfermedad por pánico. NPY incrementa la lipogénesis en el tejido adiposo blanco. Disminuye con la ingesta calórica y tras la administración de leptina, insulina, IGF2, estrógenos y drogas serotoninérgicas. Su administración puede estimular el apetito e inversamente, su deficiencia puede conducir a la pérdida del apetito y el peso corporal; han sido descritos seis subtipos de receptores para el neuropéptido Y.

La proteína relacionada con agouti (AGRP)¹⁹ es un péptido de 132 aminoácidos; su síntesis es inhibida por leptina y a la inversa, bajos niveles de leptina la estimulan. Su acción estimula el consumo de alimentos (sobre todo de grasas) y la termogénesis; es un antagonista de los receptores MC4-R y MC3-R. Mutaciones en el gen se encuentran en sujetos con anorexia nerviosa, lo cual sugiere que se encuentra asociado a la homeostasis del peso corporal.

Entre los péptidos producidos por las neuronas de segundo orden se encuentra la hormona concentradora de melanina (MCH)²⁰. Tiene 19 aminoácidos y es producida por las neuronas del núcleo LA del hipotálamo; éstas reciben señales de ARC y se conectan con otras áreas del cerebro, las cuales integran señales relacionadas con el olfato y sensaciones viscerales. Tiene los receptores MCH-R y MCH-R2, los cuales se expresan en el hipotálamo (VM, LA, ARC) pero también en la corteza cerebral, hipocampo y regiones olfatorias. MCH desempeña un importante papel en el comportamiento alimentario induciendo hiperfagia y disminuyendo el gasto energético. También activa el eje HHA con liberación de ACTH.

Las orexinas²¹ han sido halladas en núcleo LA y provienen de un mismo precursor, la preproorexina. Están relacionadas con el consumo de alimentos, regulación de la temperatura, sueño y otras funciones cerebrales. Se expresan también en hígado y corazón.

La galanina²² tiene 29 aminoácidos y se encuentra en los núcleos ARC, DM, LA, PV y otras partes del cerebro.

Se expresa en neuronas que tienen receptores para leptina, estimula la alimentación, especialmente de grasas, inhibe la secreción de insulina e induce la hiperglucemia. Su secreción está afectada por la leptina y la insulina.

Respecto de las monoaminas neurotransmisoras y su rol en el consumo de alimentos⁹, la noradrenalina (NA) regula la ingesta en forma positiva, aumenta la necesidad de comer en cantidad y frecuencia, con predominio sobre los hidratos de carbono, y aumenta el peso ganado. Los receptores para NA están co-localizados con los de NPY y la leptina podría inhibir la liberación de NA, pero la deficiencia de leptina podría inducir la hiperfagia. La dopamina (DA) sería necesaria para el consumo de alimentos pero la interpretación es complicada. La dopamina actúa selectivamente sobre determinados alimentos y es responsable del apetito, pero la alteración en DA se asocia más al alcoholismo y las adicciones. La serotonina (5-HT) es el neurotransmisor central que regula la ingesta o la saciedad a nivel del núcleo VM; la hiperserotoninergia produce anorexia y la hiposerotoninergia produce ganancia de peso. El mantenimiento de la homeostasis de la energía requiere de un buen funcionamiento del señalamiento para 5-HT. Las drogas que aumentan los receptores para 5-HT suprimen el consumo de alimentos; a la inversa, fallas en estos receptores inducen al consumo y al aumento del peso corporal. Los agonistas de 5-HT atenúan el apetito inducido por NPY y reducen las concentraciones hipotalámicas de NPY, mientras que los antagonistas de 5-HT estimulan el apetito e incrementan la síntesis y liberación de NPY. Los efectores finales de 5-HT son el CRH y el ácido gamma-amino-butírico (GABA). Tanto el sistema central como el periférico son modulados por hormonas tiroideas, gonadales y corticosteroides, que contribuyen a la complejidad del circuito.

Mecanismos reguladores de la ingesta a nivel periférico

Las hormonas que regulan la alimentación pueden ser clasificadas en dos grupos diferentes, las de regulación lenta que controlan la estabilidad de los depósitos grasos, como leptina e insulina y las de regulación rápida que controlan el acto de comer, tales como colescistoquinina y ghrelín²³.

Leptina

La leptina o proteína "ob" tiene 167 aminoácidos y proviene de la periferia con acción central colaborando en el mantenimiento del equilibrio de la ingesta calórica. Es secretada por el tejido adiposo en forma proporcional a su volumen y es un sensor de éste. Las mutaciones de este gen producen: obesidad, hiperfagia, hiperglucemia,

insulino-resistencia, hipotermia e infertilidad. Su expresión en el tejido adiposo se incrementa tras la ingesta de alimentos y disminuye durante el ayuno y en la diabetes mellitus.

La insulina y los estrógenos son reguladores positivos de la síntesis de leptina, mientras que las catecolaminas a través de sus receptores beta-adrenérgicos, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga inhiben su síntesis²⁴.

Los receptores Ob-R están en casi todos los tejidos y se han encontrado varias isoformas. El receptor más largo es abundante en el hipotálamo y está insertado en la membrana plasmática con dominios extracelular, transmembranal e intracelular. Otro receptor, que carece del dominio intracelular, se localiza en el hipotálamo y en otros tejidos como pulmones, riñones y cerebro. Existe un receptor aún más pequeño, sin los dominios intracelular y transmembranal, y probablemente su función es transportar la leptina en el plasma. Algunos casos de obesidad en humanos se podrían producir por una leptino-resistencia a través de varios mecanismos relacionados con estos receptores⁸.

La secreción de leptina aumenta de forma exponencial con el incremento de los depósitos grasos en sujetos normales. Con respecto al sexo, las mujeres poseen mayor proporción de grasa subcutánea (altamente secretora de leptina) que los hombres, por lo cual presentan niveles más altos. Además, la producción de leptina por unidad de masa grasa es mayor en las mujeres que en los hombres. Con respecto a la dieta, no se observan cambios a corto plazo tras la carga oral de glucosa o por mezcla de nutrientes, siempre que no se modifique el peso corporal; han de transcurrir 12 horas del ayuno o de la sobrealimentación para que los niveles de leptina se modifiquen.

La leptina es transportada desde la sangre hasta el líquido cefalorraquídeo, a través de la barrera hematoencefálica, y luego en el cerebro se une a los receptores neuronales específicos, desde donde se realiza el control del consumo de alimentos. Sin embargo, la leptina también puede actuar rápidamente sobre el núcleo ARC sin atravesar la barrera hematoencefálica, a través de la eminencia media¹⁰. A nivel hipotalámico, en el núcleo ARC, la leptina inhibe la liberación de NPY, AGRP y galanina (péptidos orexígenos) pero estimula POMC (α -MSH), CART y neurotensina (péptidos anorexígenos), lo cual sugiere un rol importante en la regulación de la homeostasis de la energía²⁵.

La leptina puede controlar los niveles de glucocorticoides mediante una inhibición de la producción hipotalámica de NPY y/o CRH; podría actuar bloqueando el eje HHA²⁶. El déficit de leptina, conduce al aumento de los depósitos grasos, mientras que su administración genera la reducción de la masa grasa corporal junto con la oxidación de los ácidos grasos.

Sin embargo, un exceso de glucocorticoides puede producir una inhibición en la señal post-receptor de leptina, generándose un aumento de peso corporal; esto se produciría porque los glucocorticoides estimulan la liberación de una citoquina, denominada SOCS3 (*supresor of cytokine signalling-3*) la cual interfiere en la transducción post-receptor de leptina (sistema JAK-STAT)⁹.

La leptina tiene otras acciones, como actuar sobre células endoteliales estimulando la angiogénesis y su posible participación en la regulación de la presión arterial. En la pubertad se produce un importante aumento de leptina que tiene una acción gonadal. El tejido adiposo, que aumenta en este período de la vida del sujeto, ejerce una función endocrina a través del *feed back* hipotalámico, mediado por leptina, estimulando a la hormona liberadora de gonadotropinas (LH-RH). El ayuno prolongado puede provocar un hipogonadismo debido a la disminución de las concentraciones de leptina. La leptina también tiene efectos sobre testículos y ovarios. Un exceso de leptina inhibe la función gonadal (disminuye la producción de testosterona en el testículo y de estrógenos en el ovario).

Insulina

La insulina también ejerce su función a nivel del SNC y es secretada por las células beta del páncreas en proporción a la adiposidad. Tiene sus receptores en la misma región hipotalámica donde están los de leptina. La secreción de insulina está influenciada por la cantidad de grasa almacenada en el cuerpo y por cambios en el balance energético, al igual que la leptina²⁷, pero se diferencia de ésta en que aumenta rápidamente en respuesta a las comidas. Tanto la insulina como la leptina, a nivel del SNC inhiben el consumo de alimentos y activan la termogénesis.

Parece existir una relación entre leptina e insulina y probablemente esté a nivel del hígado. En un organismo que tiene resistencia leptínica, la leptina en exceso produce una resistencia a la acción de la insulina a nivel hepático, lo cual produce la hiperinsulinemia. Algunos autores han hallado fuertes correlaciones entre leptinemia e insulinemia luego de ajustar para IMC, sugiriendo que la hiperleptinemia podría constituir un componente más del síndrome metabólico²⁸.

Colecistoquinina (CCK)

La CCK es una hormona de origen duodenal de 40 aminoácidos. Su secreción por las células secretorias neuroendocrinas del intestino es estimulada, sobre todo, por la ingesta de grasas. Provoca sensación de plenitud en el sistema gastrointestinal y saciedad a nivel cerebral por acción directa o mediada por leptina e insulina; inter-

viene en la regulación rápida de la alimentación. Entre estos péptidos, denominados «factores de saciedad», se incluyen también la bombesina, neuromedina B y glucagón y contribuyen a la terminación del acto de comer²⁹.

Ghrelín

Es un péptido de 28 aminoácidos, con actividad orexígena, producido principalmente por el estómago. Estimula la alimentación y sus niveles en sangre aumentan cuando el estómago está vacío y caen abruptamente cuando está lleno, es decir, interviene en la regulación rápida²³. Tiene sus receptores en el núcleo arcuato, a nivel de las neuronas NPY/AGRP, activando la liberación de estos neuropéptidos con un efecto opuesto a leptina, insulina y el péptido YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆) las cuales inhiben a estas neuronas. La liberación del ghrelín está aumentada en la anorexia y disminuída en la obesidad¹⁰.

Péptido YY₃₋₃₆

Deriva de la familia de neuropéptidos Y (NPY) y es secretado por las células endocrinas del intestino delgado y colon en forma proporcional al contenido calórico de la comida y tiene una acción anorexígena. Sus niveles quedan altos entre las comidas produciendo una inhibición del acto de comer por más de 12 horas³⁰ lo cual lo asocia con la regulación lenta. El receptor se encuentra en el núcleo arcuato, en las mismas neuronas NPY/AGRP y se denomina Y2 (Y2R), un subtipo de receptor NPY; se piensa que la activación de Y2R por PYY₃₋₃₆ inhibe la expresión de NPY y AGRP y también activa la liberación de POMC, por lo cual inhibe el consumo de alimentos³⁰.

Conceptos finales sobre la regulación del apetito y la saciedad

Se ha observado que las neuronas catabólicas del núcleo arcuato (POMC/CART) se encuentran adyacentes e inhibidas por las anabólicas (NPY/AGRP) y una inhibición en estas últimas por insulina, leptina o PYY₃₋₃₆ podría activar aquellas contribuyendo a reducir el consumo de alimentos²³.

Por otra parte, las neuronas de segundo orden ubicadas en PV, PFA (área perifornical) y LA reciben axones de las neuronas de primer orden NPY/AGRP y POMC/CART y a la inversa, y participan de la regulación del apetito. Así, la estimulación de PV inhibe el apetito y se ha observado que una destrucción de este núcleo produce hiperfagia y obesidad; por otro lado, la estimulación de LA y PFA estimula el apetito, pero su destrucción produce anorexia, indicando que estos núcleos están comprometidos en el señalamiento anorexígeno y orexígeno⁸.

Aunque el hipotálamo es el centro regulador de la homeostasis de la energía y recibe señales del tejido adiposo, sus neuronas se interconectan con otros centros cerebrales también involucrados en esta regulación, como son el núcleo tractus solitarius (NTS), el área postrema, partes del sistema límbico, la amígdala y la corteza cerebral. El centro de la saciedad parece encontrarse en el núcleo NTS en el cerebelo de la rata⁸; allí convergen fibras aferentes del nervio vago y del sistema simpático desde el tracto gastrointestinal superior (señales mecánicas o químicas generadas en el estómago e intestino delgado durante la ingestión de comida e información proveniente del hígado relacionada con el metabolismo de la energía), y también a través de señales humorales (CCK), las cuales una vez integradas conducirán a la finalización del acto de comer.

El resultado de estas interacciones determinará el tamaño y duración de la comida, digestión, absorción, metabolismo, almacenamiento de energía, generación de calor y otros aspectos, configurando un complejo mecanismo de regulación todavía no bien conocido; deficiencias genéticas o adquiridas en estos mecanismos pueden conducir a un incremento del peso corporal y a la obesidad.

Obesidad abdominal e insulino-resistencia. Asociación con la aterosclerosis coronaria

Fallas en la regulación de la homeostasis de la energía pueden conducir a la obesidad y especialmente a la obesidad central. Aunque los mecanismos que vinculan la obesidad central con la insulino-resistencia (IR) no están resueltos, se han propuesto varias hipótesis.

Una hipótesis toma en cuenta el rol secretor del tejido adiposo de moléculas biológicamente activas denominadas «adipocitoquinas»³¹ y fallas en su regulación en la obesidad podrían contribuir a desarrollar IR y disfunción endotelial. En la obesidad, la síntesis del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) está aumentada y puede causar IR sistémica por interferir en la fosforilación de la tirosina e IRS-1, en el señalamiento post-receptor de la insulina³²; la resistina, podría empeorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa³³; un aumento de la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) en el tejido adiposo visceral guarda relación directa con IR³⁴ y puede relacionar a este tejido con la trombosis y la hipertensión. La adiponectina está altamente expresada en el tejido adiposo y puede inhibir la expresión de moléculas de adhesión, inducidas por TNF- α , en células endoteliales vasculares habiéndose propuesto un rol antiaterogénico para ella³⁵; en la obesidad y en sujetos con diabetes tipo 2 con IR, en los cuales la incidencia de aterosclerosis coronaria es alta, se presenta hipo-adiponectinemia³⁶.

Otra hipótesis vincula al tejido adiposo central con IR a través de una liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado por vía portal, los cuales pueden generar neogluco-génesis, hiperinsulinemia, hiperlipoproteinemia³⁷, todos ellos factores de riesgo para la aterosclerosis.

Sin embargo, se ha propuesto que la presencia de IR en sujetos con obesidad central podría estar inducida por una mayor actividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HAA), produciendo hipercortisolismo, lo cual junto con una disminución de los niveles de las hormonas sexuales y de la somatotrofina aumentaría los depósitos grasos contribuyendo a la IR. La estimulación del eje HHA puede estar relacionada con la depresión, la ansiedad, el estrés, el alcohol, el hábito de fumar y con factores psicosociales y socioeconómicos³⁸.

Para una eficiente homeostasis de la energía es necesaria la adecuada expresión de los genes involucrados en ella, además de aquellos que intervienen en la distribución grasa, la lipólisis, la oxidación de las grasas y el metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético; sin embargo, fallas genéticas podrían predisponer para IR y el síndrome metabólico (SM)³⁹. Se ha informado que la contribución genética para IR es del orden del 40%⁴⁰ por lo que factores medioambientales adversos, una dieta alimentaria y estilo de vida inadecuados son los mayores causantes de la obesidad central, IR y SM y requieren detección, evaluación y tratamiento⁴¹.

IR puede desarrollar la disfunción endotelial directamente a través de una menor biodisponibilidad de óxido nítrico y un aumento del estrés oxidativo⁴² o indirectamente a través de la generación de factores de riesgo, muchos de los cuales integran SM (hiperinsulinismo, hipertrigliceridemia, disminución de colesterol HDL, hipertensión arterial, hiperglucemia, estado protrombótico)⁴³. La disfunción endotelial sería el primer paso del complejo proceso de la aterogénesis⁴⁴.

Discusión

En la regulación de la homeostasis de la energía y de los depósitos grasos participan múltiples efectores producidos por el sistema nervioso central, el tejido adiposo, el páncreas, el intestino, el estómago, el hígado y el músculo, entre otros. Las disminuciones en las concentraciones de leptina e insulina y el aumento de glucocorticoides constituyen una combinación hormonal que contribuye a estimular el apetito y aumentar los depósitos grasos. A nivel del CNS, el NPY como agente orexígeno y el efecto opuesto ejercido por el sistema melanocortina desempeñan un rol destacado. El efecto de CCK para producir la saciedad está potenciado por leptina y alteraciones en este complejo sistema pueden conducir a la obesidad.

El tejido adiposo como un órgano secretor ejerce sus efectos sobre el hígado, músculo y CNS. En la obesidad pueden producirse alteraciones en estos sistemas y conducir a fenómenos de insulino-resistencia, la cual por sí sola o a través de alteraciones metabólicas se asocia con la disfunción endotelial y la aterogénesis. Aproximadamente 40% sería de origen genético pero la mayor frecuencia por hábitos de vida inadecuados y un ingreso calórico mayor que el gasto energético realizado.

Un mayor conocimiento de la regulación central y periférica de los hábitos alimentarios y del balance energético podría ayudar a desarrollar tratamientos para disminuir la incidencia de estas alteraciones metabólicas y con ello la probabilidad de enfermar o morir por enfermedad coronaria.

Bibliografía

- Hodge A.M., Zimmet PZ. The epidemiology of obesity. *Baillière's Clin Endocrin and Metab* 1994; 8: 577-98.
- Coniglio RI, Dahinten E, Vidal EJ et al. Prevalencia de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en zonas urbanas de la patagonia argentina. Estudio multicéntrico. *Medicina (Buenos Aires)* 1992; 52: 320-32.
- Coniglio RI, Colombo O, Vasquez LA, et al. Obesidad central: Relación entre el índice de conicidad y los factores de riesgo lipoproteicos para la aterosclerosis coronaria. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 21-8.
- Coniglio RI, Ordoñez F, Polini N, Benozzi S, Alvarez C, Selles J. Factores de riesgo causales, condicionales y predisponentes en coronarios del sur argentino. I. Asociación con la presencia y severidad de las lesiones demostradas por angiografía. *Acta Bioq Clin Latinoam* 2002; 36: 343-56.
- Coniglio RI, Etchepare C, Vásquez LA, et al. Frecuencia del síndrome metabólico en mujeres postmenopáusicas según el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera. *Clin Invest Arteriosclerosis. (Barcelona)* 2001;13: 54-62.
- López-Mato A, Bouldosa O. Trastornos de la alimentación. *Psiquiatría biológica* 1991; 29: 254.
- Halmi K.. Revisión de las bases biológicas de los trastornos de la alimentación. En: Bloom F., Kupfer D. (eds). *Psicofarmacología. 4° generación del progreso*. Nueva York. USA., Raven Press. 1995, p.1609-16.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
- Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabet. Med* 2002; 19: 619-27.
- Hillebrand JJG, de Wied D, Adan RAH. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283-2306.
- Forbes S, Bui S, Robinson BR, Hochgeschwender U, Brennan MB. Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4233-7.
- Larsen PJ, Vrang N, Petersen PC, Kristensen P. Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART (42-89) peptide inhibits and causes weight loss in lean and obese Zucker (fa/fa) rats. *Obs Res* 2000; 8: 590-6.

13. Heinrichs SC, Menzaghi F, Pich EM, Hauger RL, Koob GF. Corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus modulated feeding induced by neuropeptide Y. *Brain Res* 1993; 611: 18-24.
14. Spina M, Merlo-Pich E, Chan PK, et al. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuro-peptide. *Science* 1996; 273: 1561-4.
15. Legradi G, Lechan RM. The arcuate nucleus in the major source for neuropeptide Y- innervation of thyrotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1998;139: 3262-70
16. Luttinger D, King RA, Sheppard D, Strupp J, Nemeroff CB, Prange Jr AJ. The effect of neurotensin on food consumption in the rat. *Eur. J. Pharmacol* 1982; 81: 499-503.
17. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
18. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986; 7: 1189-92.
19. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 1998; 139: 4428-31.
20. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-7.
21. Shiraiishi T, Oomura Y, Sasaki K., Wayner WJ. Effects of leptin and orexin-A on food intake and feeding related hypothalamic neurons. *Physiol. Behav* 2000; 71: 251-61
22. Kyrkouli SE, Stanley BG, Seirafi RD, Leibowitz SF. Stimulation of feeding by galanin: anatomical localization and behavioral specificity of this peptide's effects in the brain. *Peptides* 1990; 11: 995-1001.
23. Schwartz MW and Morton GJ. Keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418: 595-7.
24. Martinez JA, Frühbeck G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 1996; 52: 255-8.
25. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-6.
26. Heiman ML, Chen Y, Caro JF. Leptin participates in the regulation of glucocorticoid and growth hormone axes. *J Nutr Biochem* 1998; 9: 553-9 .
27. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419-23.
28. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 : 928-33
29. Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-83
30. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY₃₋₃₆ physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
31. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38: 202-6.
32. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
33. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
34. Landin K., Stigendal L, Eriksson E, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor - 1. *Metabolism* 1990; 39: 1044-8.
35. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator of endothelial adhesion molecules. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
36. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.
37. Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Intern J Obes* 1999; 23 (Suppl.1): 10-3.
38. Björntorp P. Obesity and the adipocyte. Neuroendocrine factors in obesity. *J Endocrinol* 1997; 155: 193-5.
39. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001; 250: 105-20..
40. Beck-Nielsen H. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). General characteristics of the insulin-resistance syndrome. Prevalence and heritability. *Drugs* 1999; 94(Suppl 1): 7-10.
41. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 : 2486-97.
42. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the rol of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-4.
43. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): An expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-31
44. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340: 115-26.

Si jeunesse savait; si vieillesse pouvait.

Si la juventud supiera; si la vejez pudiera.

Henri Estienne (1531-1594)

Les Prémices, 1594