

ASPECTOS NEUROENDOCRINOS DE LA OBESIDAD

MARIO PERELLO, EDUARDO SPINEDI

Unidad de Neuroendocrinología, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE-CONICET-CICPBA), La Plata

Resumen En la fisiopatología de la obesidad intervienen factores genéticos, sociales, metabólicos, endocrinos y neurológicos. Esta multifactoriedad junto al hecho que estos factores se interrelacionan a través de mecanismos muy complejos, que son sólo parcialmente conocidos, ha llevado a que la comprensión íntima de este trastorno resulte una tarea sumamente ardua. Por estos motivos, el conocimiento integral de esta afección plantea un desafío al que actualmente están abocados numerosos grupos de investigadores. El análisis de la obesidad como un trastorno neuroendocrino, propone el estudio de este fenómeno desde una visión particular que implica disfunciones en casi todos los órganos endocrinos y en el sistema nervioso central, fundamentalmente en la actividad hipotalámica. Estas alteraciones afectan principalmente a los ejes neuroendocrinos hipotálamo-hipofiso-adrenal, adipo-insular y al control hipotalámico, tanto de la ingesta de alimento como del almacenamiento y gasto energético. Este artículo plantea una actualización en este campo; en primer lugar, se realiza una breve descripción, en forma independiente, de los principales sistemas antes mencionados y luego una descripción de su funcionamiento normal integrado. Finalmente, se describen desregulaciones de estos mecanismos y se discute como ellas contribuirían al desarrollo y/o mantenimiento de la obesidad.

Palabras clave: obesidad, hipotálamo, glucocorticoides, leptina, insulina

Abstract *Neuroendocrine aspects of obesity.* Genetic, social, metabolic, endocrine and neural events participate in the physiopathological development of obesity. Because of the multifactorial background of obesity, up to now, it has been very difficult to fully understand the whole disease. In fact, the relationship between several signals, through very complex mechanisms, is only partially known. Obesity, from a neuroendocrine point of view, implies taking into account abnormalities in both hypothalamic and endocrine functions. Among altered functions in obesity, namely those involving the hypothalamo-pituitary-adrenal and adipo-insular axes activities and the neural circuitry controlling food intake and energy expenditure have been subjects of major research. This review attempts to update information about this disorder by, firstly, analyzing each of the already mentioned systems and, secondly, focusing on the normal function of integrated processes. Finally, the discussion of some altered mechanisms and the role played by each of them in the development/maintenance of the obesity phenotype are also revisited.

Key words: obesity, hypothalamus, glucocorticoid, leptin, insulin

Conceptos generales

La obesidad es un trastorno de alta frecuencia en los países desarrollados; de hecho, en EE.UU. una de cada cuatro personas es obesa (IMC, índice de masa corporal, superior a 30). El gran incremento de la morbilidad y mortalidad de este sector de la población ha originado que esta afección sea un tema de gran interés para la salud. En un principio, este trastorno fue simplificado por la medicina considerándolo un producto del exceso de la

GLOSARIO

ACTH: adrenocorticotrofina.
 AgRP: *agouti-related protein*.
 CART: *cocaine and amphetamine-regulated transcript*.
 CCK: colecistoquinina.
 CRH: *corticotropin releasing hormone*.
 CRH-R: receptor de CRH.
 GC: glucocorticoides.
 GLP-1: *glucagon-like peptide-1*.
 IRS: *insulin receptor substrate*.
 MCH: *melanin-concentrating hormone*.
 MC-R: receptor de α -MSH.
 α -MSH: *melanocyte stimulating hormone*.
 NPY: neuropéptido Y.
 POMC: pro-opiomelanocortina.
 PYY₁₋₃₆: péptido YY₁₋₃₆.
 SOCS: *supresor of cytokine signaling*.
 StAR: *steroidogenic acute regulatory*.
 STAT: *signal transducer activator transcription*.
 UCP: *uncoupling protein*.
 Y: receptor de NPY.

Recibido: 21-VIII-2003

Aceptado: 10-XII-2003

Dirección Postal: Dr. Mario Perelló, Unidad de Neuroendocrinología, IMBICE, Calle 526 e/10 y 11, CC 403, (1900) La Plata, Argentina
 Fax: (54-0221) 4253320. e-mail: neuroend@imbice.org.ar

ingesta de alimento o de la falta de actividad física. Sin embargo, desde una perspectiva actual, la obesidad se describe como un trastorno multifactorial, dependiente del género, de la susceptibilidad genética, de la edad y de la dieta. Se conoce que su desarrollo y mantenimiento están asociados con desórdenes endocrinos, metabólicos y conductuales, caracterizados por un aumento del peso corporal, incremento de la masa grasa, hiperfagia, aumento de GC (glucocorticoides), hiperinsulinemia/insulinorresistencia e hiperleptinemia/leptinorresistencia. Estas alteraciones han sido muy estudiadas y nuestro conocimiento al respecto ha avanzado notablemente; así, se puede establecer una visión de la obesidad que se caracteriza por una desregulación de ciertos ejes neuroendocrinos, del control del apetito y del gasto energético. Este artículo se inicia con una descripción independiente de estos sistemas, luego sus interacciones y, finalmente, se abordan ciertos trastornos que aparecen en la obesidad.

Eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA)

El eje neuroendocrino HHA está constituido principalmente por tres niveles: uno hipotalámico, uno hipofisario y otro adrenal; éstos se vinculan jerárquicamente regulando, finalmente, la secreción adrenal de GC. Este eje media la respuesta neuroendocrina a estados alostáticos, es decir a situaciones donde se modifica el estado homeostático; en ellas se incrementa la síntesis de CRH (*corticotropin releasing hormone*) en el núcleo paraventricular hipotalámico y su liberación al sistema porta hipofisario. La activación de neuronas CRH está modulada por numerosos neurotransmisores y neuropéptidos, entre ellos el NPY (neuropéptido Y) proveniente del núcleo arcuato hipotalámico. Los GC plasmáticos, a su vez, determinan un poderoso mecanismo de *feed-back* negativo sobre la actividad neuronal, regulando la síntesis de CRH y la sensibilidad a los mecanismos activadores del eje¹. El CRH al unirse a los receptores CRH-R1 corticotropos produce, vía un aumento en la expresión y procesamiento de POMC (pro-opiomelanocortina), la secreción de ACTH (adrenocortico-trofina) que, a su turno, estimula la producción de GC adrenales. Una de las proteínas clave en la respuesta adrenal a ACTH es StAR (*steroidogenic acute regulatory*) que participa en el paso inicial y limitante de la esteroidogénesis adrenal, controlando el pasaje del colesterol citoplasmático al interior de la mitocondria².

Los GC, producto final en la activación del eje HHA, producen sobre el metabolismo general diversas acciones, entre otras: a) aumento de la gluconeogénesis hepática en forma directa e indirecta, incrementando la respuesta a hormonas gluconeogénicas (glucagón y catecolaminas); b) estímulo de la proteólisis en tejidos

periféricos, suministrando sustratos gluconeogénicos al hígado; c) inhibición de la captación de glucosa por tejidos periféricos; d) aumento de la lipólisis adipocitaria, aunque, en forma crónica y asociados a la insulina, pueden ser lipogénicos y alterar la distribución grasa³.

Eje adipo-insular

Basado en un gran número de publicaciones, ha sido propuesta la existencia de un eje adipo-insular⁴. Este eje estaría dado por los efectos estimuladores de insulina sobre secreción de leptina y por los efectos inhibidores de leptina sobre la síntesis de insulina, ya sea directamente sobre la célula β pancreática o, indirectamente, mediado por el sistema nervioso autónomo.

El adipocito clásicamente fue considerado como una célula con la función de almacenar triglicéridos durante los periodos de exceso calórico y movilizarlos cuando el balance energético lo requiera; sin embargo, actualmente es considerada una célula endocrina⁵. Esta célula posee la enzima P₄₅₀ aromatasas, que convierte andrógenos en estrógenos, y produce angiotensinógeno, renina y enzima convertidora, siendo un generador local de angiotensina II. Además, el adipocito produce factores denominados "adipoquinas", como: adiposina, adiponectina, resistina y leptina. Esta última ha sido la más estudiada, se sabe que es producida y secretada a partir del gen *ob* y sus niveles circulantes correlacionan directamente con el IMC, debido a que en general la cantidad de masa grasa determina la masa corporal. Sin embargo, los niveles de leptina aumentan por la noche y disminuyen en ayuno, sin cambios apreciables en la masa grasa⁵.

El receptor de leptina, Ob-R, distribuido en la mayoría de los tejidos, es miembro de la familia de receptores clase I de citoquinas y se expresa en distintas isoformas (Ob-Ra-f). La isoforma "larga", Ob-Rb, posee todos los dominios implicados en la señalización intracelular y activa factores de transcripción tipo STATs (*signal transducer activator transcription*). Estos aumentan la expresión de distintos genes, entre ellos SOCS (*suppressor of cytokine signaling*) que, en turno, bloquea la vía de señalización estimulada por Ob-Rb, estableciendo un mecanismo tipo *feed-back* negativo intracelular⁶.

La insulina actúa directamente sobre el adipocito incrementando la expresión de *ob* y la secreción de leptina *in vitro*; estos efectos requieren cierto tiempo para manifestarse *in vivo*, no siempre ocurren en forma aguda y en condiciones fisiológicas serían dependientes de los GC⁷. A su vez, la leptina modifica la función de la célula β -pancreática, su administración *in vivo* disminuye la insulinemia en animales alimentados y ayunados. Los estudios *in vitro*, aunque conflictivos, demuestran un efecto directo de la adipoquina inhibiendo la liberación de

insulina basal y post-glucosa⁸. La innervación pancreática por el sistema nervioso autónomo contribuye a este efecto inhibitorio, la administración de leptina *in vivo* inhibe la expresión y secreción de NPY hipotalámico, ello disminuye el tono del sistema nervioso parasimpático, reduciendo el estímulo autónomo sobre la secreción de insulina⁹.

La existencia de Ob-Rb en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo sugiere que la leptina actúa en estos tejidos y, posiblemente, afecta la respuesta a insulina; sin embargo, hace falta más evidencia que aclare el rol fisiológico de estos receptores. Estudios *in vivo* muestran que la administración central o periférica de leptina incrementa la sensibilidad a insulina y la utilización de glucosa; otros autores han mostrado que la leptina antagoniza el efecto de la insulina en el hepatocito, disminuyendo la fosforilación del IRS (*insulin receptor substrate*)-1. Respecto al músculo esquelético, los resultados *in vitro* son contradictorios; mientras algunos estudios encuentran que leptina puede modular la acción de insulina, otros no hallan efectos. Se especula que el rol *in vivo* de leptina sobre el metabolismo de la glucosa está mediado, principalmente, por acciones centrales¹⁰. Además, debe destacarse el rol de leptina sobre el tejido adiposo inhibiendo la lipogénesis e incrementando la β oxidación, la adipo-apoptosis y los niveles de UCP (*uncoupling protein*)-1, que desacopla la cadena transportadora de electrones mitocondriales disipando como calor la energía del gradiente electroquímico. Estos mecanismos ocurren directamente sobre el adipocito a través de acciones auto-paracrinas y también, indirectamente, mediado por eferencias del sistema nervioso autónomo^{11,12}.

Regulación hipotalámica de la ingesta de alimento

El hipotálamo contiene múltiples sistemas neuronales que contribuyen en la regulación de la homeostasis del balance energético; algunos estimulan el consumo de alimento (señales orexigénicas) y otros lo disminuyen (señales anorexigénicas), (Tabla 1).

Sustratos neuroanatómicos del control de la ingesta de alimento: Los componentes hipotalámicos que intervienen en estas funciones son los núcleos arcuato, ventromedial, paraventricular, dorsomedial, supraóptico, supraquiasmático y el área hipotalámica lateral. El núcleo arcuato es uno de los núcleos más importantes del sistema y se lo asocia con una función integradora del balance energético. Este núcleo contiene muchas neuronas productoras de sustancias que controlan el apetito, como NPY, derivados POMC (como α -MSH, *melanocyte stimulating hormone*), CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*), AgRP (*agouti-related*

TABLA 1.— *Neuropéptidos, neurotransmisores y hormonas involucradas en el control de la ingesta de alimento.*

Origen	Actividad Orexigénica	Actividad Anorexigénica
Hipotalámico	NPY	CRH
	galanina	urocortina
	β -endorfina	α -MSH
	dinorfinas	GLP-1
	encefalinas	CART
	MCH	neurotensina
	orexinas	CCK
	AgRP	serotonina
	glutamato	
	GABA	
	noradrenalina	
Periférico	glucocorticoides	insulina
	ghrelina	leptina
		PYY ¹⁻³⁶

protein), GABA y glutamato. Además, en el núcleo arcuato existe una débil barrera hematoencefálica, así estaría estratégicamente posicionado para una comunicación directa con señales periféricas.

El núcleo ventromedial ha sido reconocido como el "centro de saciedad" y, del mismo modo, el área hipotalámica lateral como el "centro del apetito", dado que lesiones en estas zonas producen hiperfagia o anorexia, respectivamente. Sin embargo, es evidente que la adjudicación de dos compartimentos tan estancos es una exagerada simplificación del sistema. Actualmente, el núcleo ventromedial es considerado como un sitio de relevo de señales controladoras del apetito, por ejemplo recibe proyecciones del núcleo arcuato y envía eferencias al núcleo paraventricular y al núcleo dorsomedial. El área hipotalámica lateral ha sido identificada como un importante productor de señales orexigénicas como MCH (*melanin-concentrating hormone*), orexinas y aminoácidos excitatorios. El núcleo paraventricular también participa en el control del apetito, casi todas las señales orexigénicas conocidas poseen receptores en él y también algunas anorexigénicas, como CRH y leptina. Otros núcleos proyectan axones a éste, destacándose el núcleo arcuato a partir de células productoras de NPY; esta zona sería uno de los sitios cruciales para la liberación de señales orexigénicas y un sitio de interacción de señales que inhiben el apetito por disminuir la liberación de NPY¹³.

Señales orexigénicas: El neuropéptido con mayor poder orexigénico es NPY, que sería el transductor natural del apetito en condiciones normales; la transmisión

NPY-érgica representaría un componente final común de muchas vías hipotalámicas responsables de la ingesta de alimento. El NPY se produce, principalmente, en el núcleo arcuato y actúa sobre el apetito a través de dos subtipos de receptores, los Y1 y Y5, ampliamente distribuidos en el hipotálamo. La galanina es otra sustancia de señal orexigénica, menos potente que el NPY, que se produce en sub-poblaciones de los núcleos arcuato, dorsomedial y paraventricular; sus receptores están ampliamente distribuidos en el hipotálamo pero, dependiendo del diseño experimental, sus acciones pueden no manifestarse. Otras sustancias orexigénicas son los péptidos opiodes β -endorfina, dinorfinas y encefalinas, sus efectos suelen ser de corta duración y modesta amplitud. El neuropéptido MCH es producido en el área hipotalámica lateral y en la *zona inserta*, su efecto orexigénico es de menor duración e intensidad que el de NPY. Las orexinas, producidas en la zona dorsal y lateral de hipotálamo, actúan sobre los núcleos arcuato y paraventricular¹³.

Señales anorexigénicas: El CRH inhibe el apetito a través de los receptores CRH-R1 y CRH-R2. La urocortina es un neuropéptido que posee un 45% de homología con CRH y que se sintetiza en el área hipotalámica lateral y en el núcleo supraóptico, pero no en el núcleo paraventricular; aunque es agonista del CRH-R2, tiene un efecto supresivo de la ingesta de alimento más potente que el CRH debido a que posee mayor afinidad por este receptor¹⁴. El neuropéptido α -MSH, producido a partir de POMC, ejerce su acción anorexigénica a través de receptores MC3-R y MC4-R, distribuidos en todos los núcleos antes mencionados. Una particularidad de este sistema es la existencia del péptido orexigénico AgRP, antagonista de MC4-R. Otros neuropéptidos con actividad anorexigénica son el GLP-1 (*Glucagon-like Peptide-1*) y CART que, producidos en diferentes zonas hipotalámicas, mediarían mensajes de señales periféricas¹³.

Señales periféricas reguladoras de la ingesta de alimento: La regulación precisa de la homeostasis requiere un control integrado de señales metabólicas y hormonales, éstas poseen una importante función moduladora del apetito. Las neuronas NPY del núcleo arcuato poseen gran número de receptores para GC; éstos, a través de un aumento de NPY, median un incremento de la ingesta de alimento y del peso corporal. La insulina actúa centralmente disminuyendo el apetito, efecto mediado por disminución de la liberación de NPY en el núcleo paraventricular. El rol *in vivo* de insulina sobre la ingesta de alimento no está claro dado que su liberación está seguida por secreción de leptina, potente señal anorexigénica¹⁵.

El Ob-Rb se encuentra en los núcleos arcuato, ventromedial, paraventricular, dorsomedial y en el área hipotalámica lateral, siendo el primero de éstos el más sensible a leptina. Su rol en el núcleo arcuato incluiría dos mecanismos: la activación de neuronas POMC y la

inactivación de neuronas NPY; como éstas también contienen GABA se inhibe del tono GABA-érgico local, de manera que disminuye el tono inhibitorio sobre las neuronas POMC y favorece su actividad anorexigénica¹⁶. La leptina también incrementa la producción de CRH en núcleo paraventricular; estos hallazgos parecen en desacuerdo con el efecto inhibitorio de leptina sobre la liberación de CRH hipotalámico en respuesta a la hipoglucemia¹⁷. Sin embargo, la inhibición del eje HHA (disminución de CRH?) y del apetito (aumento de CRH?) por leptina son hechos bien establecidos. Por estos hallazgos queda claro que, dada la complejidad del sistema, es difícil comprender el comportamiento global analizando un único componente.

En los últimos años, también se ha valorado la importancia de los péptidos de origen gastrointestinal, como CCK (colecistoquinina), ghrelina y PYY₁₋₃₆ (péptido YY₁₋₃₆), en el control del apetito. La CCK, liberada por el tracto gastrointestinal durante las comidas, ejerce un potente efecto anorexigénico. La ghrelina, liberada por estómago y tracto gastrointestinal en situaciones de balance energético negativo, posee actividad orexigénica y actúa, principalmente, sobre el núcleo arcuato activando las neuronas NPY/AgrP, ya que no afectaría las neuronas POMC¹⁸. El PYY₁₋₃₆ es una señal anorexigénica liberada luego de la ingesta de alimento por el tracto gastrointestinal. Este péptido presenta una homología del 70% con el NPY y alta afinidad por los receptores Y2. Sólo las neuronas NPY del núcleo arcuato expresan Y2 y su estimulación determina la inhibición presináptica de éstas, reduciendo la señal NPY-érgica¹⁹.

Regulación hipotalámica del Sistema Nervioso Autónomo

Para que el control del balance energético actúe como un sistema integrado, además de regular la ingesta de alimento, se requiere el control del almacenamiento y gasto energético. Ello está mediado a través de eferencias del sistema nervioso autónomo que son reguladas por muchas de las regiones hipotalámicas que controlan el apetito. El área hipotalámica lateral y el núcleo ventromedial tienen proyecciones dentro y fuera del hipotálamo regulando la actividad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, respectivamente; el núcleo paraventricular también está conectado a fibras eferentes del sistema nervioso autónomo; así, las eferencias de este sistema ayudan a mediar los efectos de los neuropéptidos hipotalámicos sobre el balance energético. La activación del sistema nervioso simpático promueve la disipación de energía y la pérdida de peso corporal, siendo estimulada por CRH e inhibida por NPY. En la activación del sistema nervioso parasimpático ocurre el balance inverso de neuropéptidos y determina la

deposición de energía por disminución de UCP-1 y por incremento de: la secreción de insulina, la actividad de enzima lipoprotein-lipasa en el tejido adiposo y la lipogénesis, tanto hepática como adipocitaria²⁰.

Integración neuroendocrino-metabólica

Los sistemas antes mencionados interactúan permanentemente y funcionan en forma coordinada, estas interrelaciones son de enorme complejidad y sólo parcialmente conocidas. En este apartado se hace una breve reseña del conocimiento actual sobre los mecanismos de comunicación entre los diferentes sistemas antes descritos. (Fig. 1).

La leptina posee una acción inhibitoria sobre el eje HHA; el ratón aleptinémico (ob/ob) posee altos niveles de GC, que pueden revertirse por administración de la adipoquina. Este efecto podría estar mediado por el hipotálamo ya que la leptina bloquea la liberación de CRH inducida por la hipoglucemia¹⁷; no obstante, esta acción sería indirecta dado que las neuronas del núcleo paraventricular no expresan abundante cantidad de Ob-Rb y, por otro lado, leptina bloquea la síntesis de NPY en las neuronas del núcleo arcuato, el cual activa este eje. Algunos autores hallaron que leptina y GC poseen efectos antagónicos sobre la expresión de POMC y AgRP²¹, incluso describen efectos de leptina aumentando CRH en el NPV, aun en animales adrenalectomizados²². Estos resultados, congruentes con el rol anorexigénico de la adipoquina, no coinciden con sus efectos sobre el eje

HHA, aunque algunos de los trabajos que describen un aumento de CRH por la administración central de leptina, también observan una activación de este eje. Además, se encontró que la leptina aumenta la expresión de CRH-R2 en el núcleo ventromedial, acción que orientaría sus efectos hipotalámicos al control del apetito.

Por otro lado, la leptina ejerce un efecto inhibitorio sobre el estímulo esteroidogénico de ACTH en las células de la corteza adrenal, mediado por inhibición de la expresión de las enzimas esteroidogénicas citocromo P₄₅₀ y, en forma aguda, por un bloqueo de StAR²³. En la glándula adrenal, al igual que en el hipotálamo, el incremento de leptina induce un *down-regulation* de Ob-Rb, desensibilizando su propio efecto. La expresión de Ob-Rb también está controlada por ACTH mediante un *down-regulation*, de tipo heterólogo²⁴. Estos efectos periféricos de leptina son muy importantes y, de cierta manera, aclaran los efectos netos de la leptina sobre el eje HHA. Ello puede apreciarse durante el ayuno; esta situación está caracterizada por hipoleptinemia y altos GC sin aumento de ACTH y a nivel hipotalámico existe aumento de NPY con disminución de CRH, que determinan la sensación de hambre; no obstante, el CRH disminuido no correlaciona con la actividad elevada del eje HHA en la periferia. Es aquí donde se propone que cobra importancia la leptina, ya que la desaparición del tono inhibitorio sobre la corteza adrenal generado por la baja leptinemia, explicaría los altos GC a pesar de valores normales de ACTH. Así se desprende que la leptina, a través de diferentes acciones, puede producir tanto la inhibición del apetito como la del eje HHA²⁵.

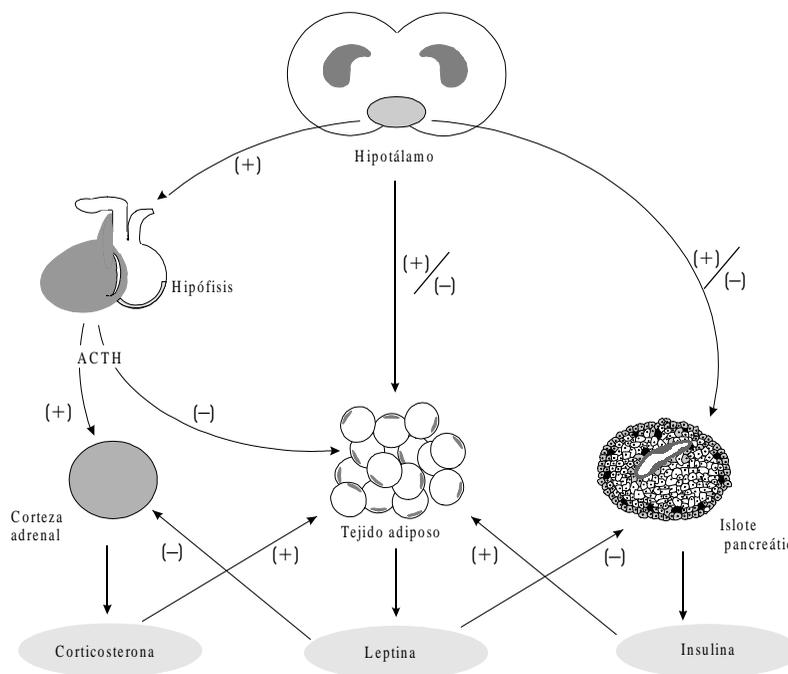


Fig. 1.- Esquema de los mecanismos mediante los cuales interactúa el eje HHA, el eje adipo-insular y el hipotálamo.

Las hormonas del eje HHA también modulan la síntesis de leptina; ACTH ejerce un potente efecto inhibitorio sobre ésta, especialmente cuando se encuentra en altos niveles²⁶. Los GC estimulan la expresión y secreción de leptina, independientemente de los efectos sobre el apetito, aunque el incremento de insulina o la lipogénesis asociada a éste pueden contribuir al estímulo sobre el adipocito²⁷. La estimulación dual de los GC sobre el apetito y la adipoquina puede parecer paradójica; sin embargo, la inhibición del apetito no se observa cuando el aumento de leptina es inducido por GC, esto se halló en animales y en humanos: los pacientes con síndrome de Cushing son hiperleptinémicos e hiperfágicos²⁸. Luego, se comprobó que los GC contribuyen a la ingesta de alimento estimulando NPY y reduciendo la sensibilidad hipotalámica a leptina²⁹.

Las catecolaminas, mediante receptores β_3 -adrenérgicos, ejercen un efecto supresivo de la producción de leptina. Estos hallazgos sugieren que la reducción de leptina estaría mediada por el sistema nervioso simpático, principal sistema mediador de la lipólisis en el este tejido.

Los péptidos gastrointestinales poseen conocidas acciones sobre el páncreas endocrino; sin embargo, su rol sobre las funciones del eje HHA y adipocitaria aún deben ser aclaradas. En el hipotálamo, las interacciones ghrelina-leptina son las más estudiadas estas hormonas no sólo poseen funciones antagónicas, sino que cada una desensibiliza los efectos de la otra y se considera que el balance entre ambas es crítico para el mantenimiento de la homeostasis³⁰.

Obesidad: disfunciones neuroendocrino-metabólicas

Es difícil establecer cuál es la causa primaria de obesidad, generalmente se asume que la hiperfagia se debe a leptino e insulino-resistencia central; sin embargo, se halló que el aumento de la ingesta de alimento, *per se*, rápidamente las induce³¹. El NPY es el péptido orexigénico más potente, su administración central en ratas produce hiperfagia y el resto de las particularidades de obesidad ya mencionadas³². Sin embargo, el fenotipo obeso no puede ser inducido si se administra NPY en ratas adrenalectomizadas, aunque sí puede serlo si se co-inyecta el NPY con dexametasona³³. Así, parece claro que, además de la hiperfagia inducida por NPY, se requiere de GC para inducir obesidad. Algunos de los efectos de NPY no dependen de los GC, como la reducción de UCP-1, mediada por el sistema nervioso autónomo, y otros dependen parcialmente, como la hiperinsulinemia y la hiperleptinemia que, inducidas por NPY mediante la activación del sistema nervioso parasimpático, se acentúan por los GC³³.

Los resultados experimentales indican que la administración intraperitoneal de dexametasona disminuye el NPY en el núcleo arcuato y la ingesta de alimento; no obstante, si se inyecta dexametasona centralmente en el tercer ventrículo, aumenta NPY y produce hiperfagia, desencadenándose un fenotipo obeso. Este hecho sugiere que el mecanismo por el que los GC afectan el apetito es central. Sin embargo, la administración de dexametasona, por ambas vías, aumenta la insulinemia y la leptinemia e inhibe el eje HHA. Se postula que en el caso de la administración periférica, la dexametasona ingresaría al hipotálamo en menor concentración que en el otro caso, resultando insuficiente para prevenir los efectos inhibitorios de la leptina sobre el NPY y para ejercer sus propios efectos³⁴. Por otro lado, la independencia de algunos fenómenos con la hiperfagia se pone de manifiesto si a un animal al que se le administró dexametasona centralmente sólo se le permite comer igual cantidad que un animal control; se observa que desarrolla las mismas características que un animal inyectado con dexametasona y alimentado *ad libitum* (aumento de adiposidad, leptinemia e insulinemia) aunque menos acentuadas³⁴. Sin embargo, no se debe pensar que el NPY es centralizador y principal responsable del desarrollo de obesidad ya que la ablación del gen NPY en ratón *ob/ob* sólo atenúa el fenotipo obeso y, por otro lado, el ratón *knock out* para el gen del NPY no manifiesta trastornos en la ingesta de alimento.

Se ha demostrado que los GC, en rangos fisiológicos, se contraponen a todas las acciones de leptina; estas acciones, independientes de NPY, dependerían de leptino-resistencia inducida por GC²⁹. Es conocido que en los animales adrenalectomizados disminuye la leptina y aumenta la sensibilidad hipotalámica a ella, por un incremento de STAT-3 y una disminución de SOCS-3; ello indicaría que estas proteínas participan en la resistencia a leptina generada por GC³⁵. El hallazgo que SOCS-3 inhibe la vía de señalización de leptina indica que esta proteína actuaría como un mediador molecular de la leptinorresistencia; sin embargo, este hecho aún no ha podido ser demostrado³⁶.

Una vez establecida la leptinorresistencia, se instala un "círculo vicioso" entre el tejido adiposo y la corteza adrenal. Los GC estimulan el apetito, el aumento de la reserva grasa y la síntesis de leptina; el aumento de la adipoquina, asociado o no a los altos GC, incrementa en forma reactiva la resistencia a ésta en el hipotálamo y en la corteza adrenal, exacerbándose la hiperfagia y la producción de GC³⁷. El hipercortisolismo causa una situación de mayor exigencia a la célula β -pancreática, pero además se genera otro "caprichoso" círculo de interrelaciones entre la leptina y la insulina por desregulación del eje adipo-insular. La hiperinsulinemia promueve la adipogénesis que, junto a otros mecanismos, puede desencadenar insulino-resistencia. En individuos obesos, los elevados nive-

les de leptina y GC llevan a una disminución de Ob-Rb, atenuándose el efecto de la adipoquina sobre la célula β -pancreática. La falta de la inhibición autonómica desencadenada por leptina y la ausencia de su efecto directo sobre el páncreas, contribuyen a aumentar la insulinemia. A su vez, la insulina incrementa la liberación de leptina, potenciándose así el ciclo⁴.

Adicionalmente, la leptino-resistencia disminuye los mecanismos por los que la propia leptina limita la masa de tejido adiposo. La ausencia de sus efectos lipolíticos y pro-apoptóticos se combinan con los efectos lipogénicos y anti-apoptóticos de la insulina; éstos están exacerbados ya que, generalmente, aumenta la insulinemia y, además, el adipocito es una célula muy sensible a esta hormona. Este sería otro de los factores que contribuye al aumento del tejido adiposo y al desarrollo de obesidad¹¹.

A nivel hipotalámico, la insensibilidad a la leptina no sólo limita sus acciones anorexigénicas sino que también incrementa la sensibilidad a la ghrelina, exacerbando los disturbios sobre el balance energético³⁸. La sensibilidad al efecto anorexigénico de PYY₁₋₃₆ no parece modificarse en los individuos obesos; pero dado que en ellos los niveles de PYY₁₋₃₆ son bajos, esta deficiencia también podría contribuir en la fisiopatología de la obesidad³⁹.

En conclusión, una visión neuroendocrina de la obesidad permite comprender mejor algunos de los mecanismos comprometidos en este trastorno, a pesar de su complejidad. De lo mencionado en este artículo, se desprende que es difícil establecer cuáles son mecanismos desencadenantes primarios del síndrome y cuáles son consecuencias de éstos. Si bien resulta claro que, una vez establecidos, contribuyen unos a otros para su permanencia.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por el subsidio PICT 5-5191/99 Argentina.

Bibliografía

1. Pacak K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001; 22: 502-48.
2. Stocco D, Clark BJ. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev* 1996; 17: 221-44.
3. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
4. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E1-E14.
5. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-47.
6. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 14563-72.
7. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
8. Poutout V, Rouault C, Guerre-Millo M, Briaud I, Reach G. Inhibition of insulin secretion by leptin in normal rodent islets of Langerhans. *Endocrinology* 1998; 139: 822-6.
9. Mizuno A, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K. Leptin affects pancreatic endocrine functions through the sympathetic nervous system. *Endocrinology* 1998; 139: 3863-70.
10. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-76.
11. Della-Fera MA, Qian H, Baile CA. Adipocyte apoptosis in the regulation of body fat mass by leptin. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 299.
12. Huan JN, Li J, Han Y, Chen K, Wu N, Zhao AZ. Adipocyte-selective reduction of the leptin receptors induced by antisense-RNA leads to increased adiposity, dyslipemia and insulin resistance. *J Biol Chem* 2003; 278: 45638-50.
13. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
14. Cone RD. The corticotropin-releasing hormone system and feeding behavior—a complex web begins to unravel. *Endocrinology* 2000; 141: 2713-4.
15. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
16. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411: 480-4.
17. Heiman ML, Ahima RS, Craft LS, Schoner B, Stephens TW, Flier JS. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. *Endocrinology* 1997; 138: 3859-63.
18. Altman J. Weight in the balance. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 131-6.
19. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
20. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 584-96.
21. Arvaniti K, Huang Q, Richard D. Effects of leptin and corticosterone on the expression of corticotropin-releasing hormone, agouti-related protein, and proopiomelanocortin in the brain of ob/ob mouse. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 227-36.
22. Jang M, Mistry A, Swick AG, Romsos DR. Leptin rapidly inhibits hypothalamic neuropeptide Y secretion and stimulates corticotropin-releasing hormone secretion in adrenalectomized mice. *J Nutr* 2000; 130: 2813-20.
23. Cherradi N, Capponi AM, Gaillard RC, Pralong FP. Decreased expression of steroidogenic acute regulatory protein: a novel mechanism participating in the leptin-induced inhibition of glucocorticoid biosynthesis. *Endocrinology* 2001; 142: 3302-8.
24. Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Homologous and heterologous down-regulation of leptin receptor messenger ribonucleic

- acid in rat adrenal gland. *J Endocrinol* 2000; 167: 479-86.
25. Dallman MF, Akana SF, Bhatnagar S, et al. Starvation: early signals, sensors, and sequelae. *Endocrinology* 1999; 140: 4015-23.
 26. Spinedi E, Gaillard RC. A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH. *Endocrinology* 1998; 139: 4016-20.
 27. Halleux CM, Servais I, Reul BA, Detry R, Brichard SM. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 902-10.
 28. Leal-Cerro A, Considine RV, Peino R, et al. Serum immunoreactive-leptin levels are increased in patients with Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1996; 28: 711-3.
 29. Solano JM, Jacobson L. Glucocorticoids reverse leptin effects on food intake and body fat in mice without increasing NPY mRNA. *Am J Physiol* 1999; 277: E708-16.
 30. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002 8; 418: 595-7.
 31. Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2786-91.
 32. Raposinho PD, Pedrazzini T, White RB, Palmiter RD, Aubert ML. Chronic neuropeptide Y infusion into the lateral ventricle induces sustained feeding and obesity in mice lacking either Npy1r or Npy5r expression. *Endocrinology*. 2004; 145: 304-10.
 33. Zakrzewska KE, Sainsbury A, Cusin I, Rouru J, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Selective dependence of intracerebroventricular neuropeptide Y-elicited effects on central glucocorticoids. *Endocrinology* 1999; 140: 3183-7.
 34. Zakrzewska KE, Cusin I, Stricker-Krongrad A, et al. Induction of obesity and hyperleptinemia by central glucocorticoid infusion in the rat. *Diabetes* 1999; 48: 365-70.
 35. Madiehe AM, Lin L, White C, Braymer HD, Bray GA, York DA. Constitutive activation of STAT-3 and downregulation of SOCS-3 expression induced by adrenalectomy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R2048-58.
 36. Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999; 274: 30059-65.
 37. Perelló M, Gaillard R, Chisari A and Spinedi E. Restoration of adrenal sensitivity to leptin after transient correction of hyperleptinemia in Monosodium Glutamate-Damaged male rat. *Neuroendocrinology* 2003; 78: 176-84.
 38. Zigman J and Elmquist JK. Minireview: From anorexia to obesity- The Yin and Yan of body weight control. *Endocrinology* 2003; 144: 3749-56.
 39. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by Peptide YY₁₋₃₆. *N Engl J Med* 2003; 349: 941-8.

The most accomplished way of using books at present are twofold: either, first, to serve them as men do of lords, - learn their titles exactly and then brag of their acquaintance; or, secondly, which is, indeed, the choicer, the profounder and politer method, to get a thorough insight into the index, by which the whole book is governed and turned, like fishes by the tail. For to enter the palace of learning at the great gate requires an expense of time and forms, therefore men of much haste and little ceremony are content to get in by the back door.

La más cumplida manera de manejar los libros hoy en día, tiene dos procedimientos: el primero es hacer con ellos lo que se hace con los grandes señores - aprender exactamente sus títulos y luego jactarse de que se les conoce; el segundo, que en verdad es el más excelente, profundo y correcto, consiste en dirigir una mirada escudriñadora en el índice, por el que todo el libro se rige y mueve, igual que el pez, por la cola. Porque entrar en el palacio de la sabiduría por la puerta grande requiere un gasto muy considerable de tiempo y ceremonias, por lo cual las personas que tienen mucha prisa y pocas ganas de ceremoniales se contentan con meterse dentro por la puerta trasera.

Jonathan Swift (1667-1745)

A tale of a Tub: a digression in praise of digressions