

Participación del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal en la homeostasis energética

A. Solomon, JA. Martínez

Dpto. Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra

Correspondencia:

JA. Martínez

Dpto. Fisiología y Nutrición

Universidad de Navarra

(jalfontz@unav.es)

Resumen

El mantenimiento del peso y la composición corporal dependen de una regulación central a través de regiones hipotalámicas y no hipotalámicas así como de un control periférico a través de órganos del tracto gastrointestinal, entre otros. La interrelación entre ambos sistemas está mediada por señales nerviosas, hormonas, neuropéptidos, nutrientes y metabolitos. En efecto, en la regulación del apetito y del gasto energético participan regiones hipotalámicas como el núcleo arqueado (ARC), núcleo paraventricular (PVN), el núcleo dorsomedial (DMH), el área hipotalámica ventromedial (VMH) y área hipotalámica lateral (LH), y regiones no hipotalámicas como el núcleo del tracto solitario (NTS). El tracto gastrointestinal (estómago, intestino, páncreas, hígado) informa al sistema nervioso central (SNC) de la ingesta de alimentos y de la homeostasis energética a través de señales de distensión y metabólicas, mediadas por preso- y quimiorreceptores así como por señales neuroendocrinas específicas.

Determinados factores orexigénicos y anorexigénicos, como pueden ser la ghrelina, insulina, leptina, entre otros, se generan moduladamente en el tracto gastrointestinal en función del estado nutricional. Dichas señales interaccionan con neuropéptidos centrales implicados en la regulación del apetito y gasto energético como el neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con aguti (AGRP), orexinas, hormona concentradora de melanina (MCH), proopiomelanocortina (POMC), transcriptor relacionado con cocaína y anfetaminas (CART), hormona liberadora de corticotropina (CRH), entre otros. En definitiva, el tracto gastrointestinal y el SNC participan conjuntamente tanto en la regulación del apetito, a corto y medio plazo, como en el control del gasto energético y, por tanto, en la homeostasis energética y en la estabilidad de peso y composición corporal.

Palabras clave: tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, apetito, balance energético, neuropéptidos.

Introducción: obesidad, ingesta y gasto energético

La obesidad se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa corporal producida por un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético¹. Actualmente, la obesidad constituye una de las alteraciones metabólicas de mayor repercusión no sólo desde el punto de vista sanitario, sino también desde ámbitos psicológicos, sociales y económicos². Este fenómeno se debe en gran medida a cambios ambientales y socia-

Summary

Body weight maintenance depends on a central regulatory system through the hypothalamic and extrahypothalamic regions as well as through peripheral regulation involving the gastrointestinal tract. The interrelations between the two systems are mediated by neuronal connections, hormones, neuropeptides and nutrient derived signals. In fact, the regulation of appetite and energy expenditure involve several hypothalamic regions such as the arcuate nucleus (ARC), paraventricular nucleus (PVN), dorsomedial nucleus (DMH), the ventromedial hypothalamus (VMH) and lateral hypothalamus (LH), and extrahypothalamic regions such as the nucleus of the tractus solitarius (NTS). The gastrointestinal tract (stomach, intestine, pancreas and liver) informs the central nervous system (CNS) about food intake and energy homeostasis through distension and metabolic signals, produced by mechanical and chemical receptors, and specific neuroendocrine signals. Some orexigenic and anorexigenic factors, such as ghrelin, insulin, leptin, etc, are produced in the gastrointestinal tract in relation to the nutritional status. These signals interact with central neuropeptides implicated in the regulation of appetite and energy expenditure such as neuropeptide Y (NPY), aguti-related protein (AGRP), orexins, melanin concentrating hormone (MCH), proopiomelanocortin (POMC), cocaine and amphetamine related transcript (CART), and corticotropin releasing hormone (CRH). In conclusion, the gastrointestinal tract and the CNS co-participate by short-term and long-term regulation of appetite and energy expenditure, and are implicated in the control of energy homeostasis and body weight composition.

Key words: gastrointestinal tract, central nervous system, appetite, energy balance, neuropeptides.

les que han tenido lugar en las últimas décadas (los hábitos dietéticos, el sedentarismo...).

Esta enfermedad se ha convertido en una pandemia, con creciente prevalencia, que supone una grave amenaza para la salud pública, debido al riesgo a desarrollar enfermedades asociadas como la diabetes, hipertensión, alteraciones inflamatorias, etc³ y por el elevado coste sanitario que se deriva de las mismas⁴. La prevalencia de obesidad varía de unos países a otros cifrándose en torno al 10% en Europa, y la de sobrepeso en el

36.5% en hombres y 25.6% en mujeres⁵. Concretamente, según un estudio de la Sociedad Española para el estudio de la obesidad⁶, la prevalencia de obesidad y sobrepeso en España en el año 2004 era del 14.5% y 39% respectivamente, con tendencia a aumentar⁷. En este contexto, las opciones terapéuticas actuales incluyen diversos tipos de dietas hipocalóricas, la práctica de ejercicio físico, intervenciones quirúrgicas⁸, posibles bloqueos de señales específicas del organismo^{9,10} o tratamientos farmacológicos³, donde se ha demostrado que una reducción moderada de peso puede disminuir el riesgo de mortalidad en sujetos obesos². Estas observaciones justifican una actitud terapéutica encaminada a conseguir tanto la pérdida de peso como su mantenimiento a lo largo del tiempo y el conocimiento de los procesos y mecanismos implicados en la excesiva acumulación de grasa corporal.

El metabolismo energético se define como el conjunto de procesos y reacciones físico-químicas implicadas en la obtención y transformación de energía a partir de la ingesta de alimentos, para el mantenimiento de las funciones vitales en las células¹¹. El organismo destina esta energía fundamentalmente a tres componentes: metabolismo basal, actividad física y efecto termogénico. El control del balance energético a través del apetito y de la termogénesis, así como la estabilidad de la composición corporal se ha explicado a través de diversas teorías como la del peso fijo o ponderostato, la glucostática o glucogenostática, la metabólica o de reparto de nutrientes, a través de la participación del sistema nervioso y neuropéptidos, así como modelos conductuales (Martínez J.A., 2000). En este sentido, se ha postulado una hipótesis para el control del peso y composición corporal basada en la existencia de un sistema de regulación compuesto por tres factores interrelacionados (Figura 1): la ingesta, la termogénesis y los depósitos grasos¹².

Los mecanismos que regulan la estabilidad ponderal son altamente complejos, entre los que están implicadas varias regiones nerviosas, afectando tanto a la corteza cerebral como el

hipotálamo y el tallo cerebral. Estos centros nerviosos poseen numerosos circuitos neuronales, que conectan los centros del apetito y saciedad, produciendo tanto señales aferentes como eferentes¹³. Entre las zonas superiores relacionadas con la regulación de la ingesta, las más importantes parecen ser los núcleos arqueado, paraventricular y dorsomedial, y las áreas hipotalámicas ventromedial y lateral¹⁴. Por otro lado, la sensación de hambre no solo está controlada a nivel central, sino que también aparecen distintos factores periféricos como pueden ser las señales provenientes del estómago, intestino, hígado, tejido adiposo, etc¹⁵, incluso está influenciado por factores emocionales, sociales o de comportamiento¹⁶.

Además, este complejo sistema homeostático está ajustado tanto a corto como a largo plazo, por factores de índole variada. Así, el apetito o la saciedad son regulados a corto plazo mediante factores nutricionales (sensación de hambre, tipo de alimentos, etc) y fisiológicos¹⁷. Entre estas señales fisiológicas se encuentran algunos factores estimulantes de la ingesta, como puede ser una hipoglucemia producida por un estado de ayuno, o por mecanismos de saciedad, producidos por la llegada de alimentos al estómago. Además, también participa el tallo cerebral, concretamente el núcleo del tracto solitario, recibiendo terminaciones nerviosas provenientes del nervio vago¹⁸.

Por otro lado, existe también una regulación a largo plazo, donde el organismo establece una serie de mecanismos, cuyo objetivo es el mantenimiento estable del peso y composición corporal. Dentro de este grupo, las señales más importantes son las producidas por hormonas como la leptina o insulina, y los almacenes de depósitos grasos, interactuando entre sí para mantener el equilibrio energético en el organismo¹⁹. De todas formas, estas dos categorías de señales no son excluyentes, ya que existen factores como la insulina, la leptina o la ghrelina que participan en señales a corto plazo y largo plazo, afectando conjuntamente a la ingesta y el gasto energético¹³.

Regiones del sistema nervioso central que participan en la regulación del apetito y peso corporal

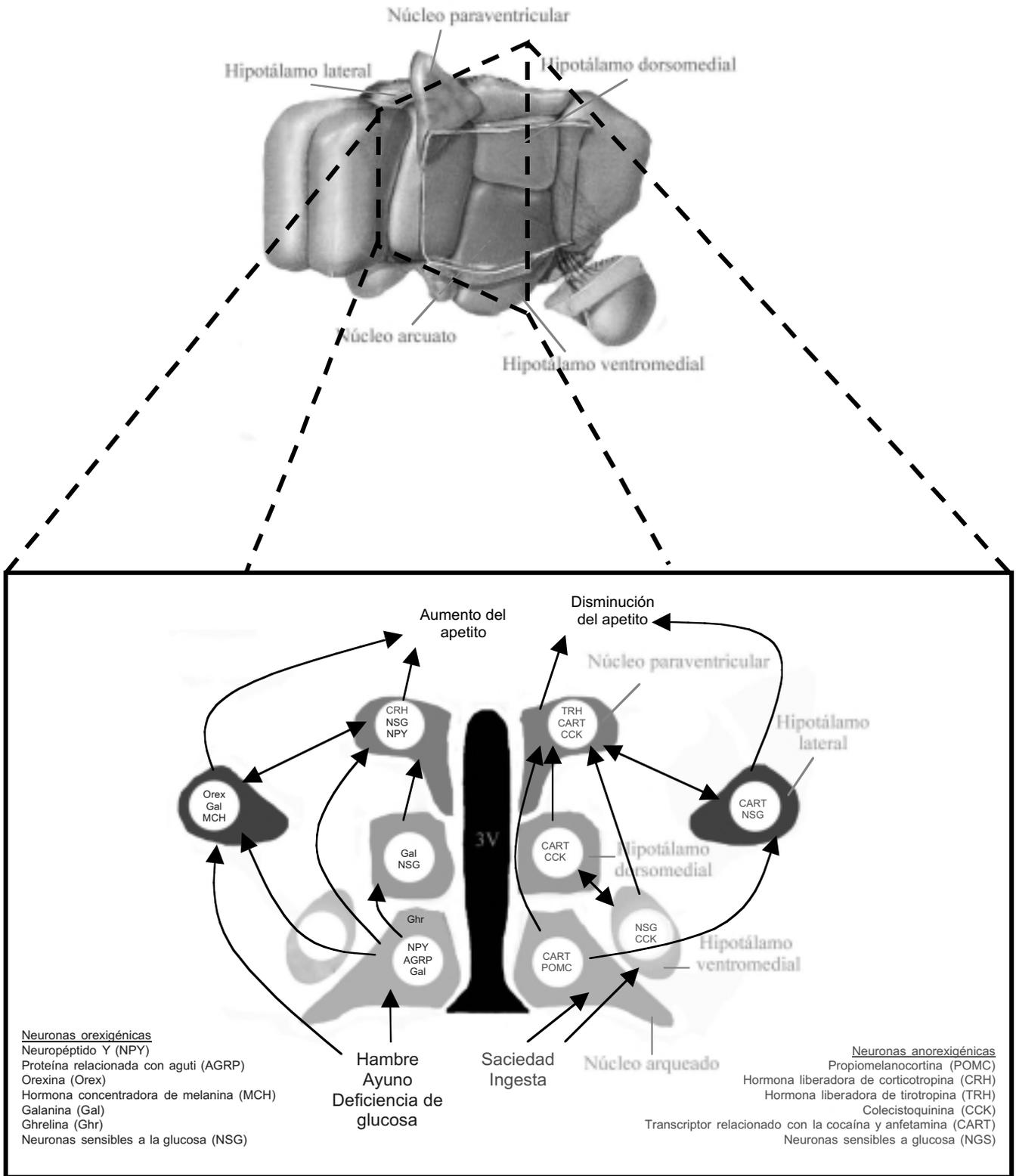
La ingesta alimentaria involucra distintos aspectos del comportamiento, como pueden ser el hambre y la decisión de empezar a comer. La complejidad de la sensación de hambre se demuestra en la diversidad de hormonas, neuropéptidos, neurotransmisores y áreas cerebrales que entran en juego a nivel del sistema nervioso. En este sentido, las señales periféricas que controlan la homeostasis energética también son múltiples²⁰, siendo el hipotálamo la principal zona del sistema nervioso central que acoge la señalización y regula este proceso²¹, en el que están involucrados diferentes mediadores y regiones cerebrales (Figura 2).

Concretamente, el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo juega un papel importante en el control de la ingesta²², debido a la presencia de neuronas que poseen receptores específicos para una gran variedad de señales. Además, el ARC descansa cerca de la barrera hematoencefálica, por lo que las poblaciones neuronales que residen en dicha área son altamente accesibles a los mensajeros que circulan por ella, como pueden ser la leptina, insulina y ghrelina¹⁴, las cuales atraviesan el epéndimo

Figura 1. Esquema representativo de la regulación de la ingesta y la homeostasis energética.



Figura 2. Esquema representativo de la regulación de la ingesta y peso corporal mediado por el hipotálamo.



por difusión desde el fluido cerebroespinal al tercer ventrículo²³. Desde el ARC se proyectan fibras nerviosas a otras regiones importantes como el núcleo paraventricular (PVN) y dorsomedial (DMH) y el hipotálamo lateral (LH) donde se expresan otros neuropéptidos²¹, involucrados en la regulación del balance energético y, a su vez, todas ellas interconectadas bajo distintas vías neuronales, controlando así el apetito y la ingesta¹⁴.

Por otro lado, el núcleo paraventricular (PVN), situado en la parte superior del tercer ventrículo en el hipotálamo anterior, es un centro integrador donde convergen gran cantidad de rutas neuronales, que están involucradas en la homeostasis energética¹². Esta región está constituida por gran cantidad de proyecciones neuronales de NPY/AGRP y POMC/CART provenientes del ARC y por neuronas de orexina y MCH localizadas en el LH²⁴.

Otra área de interés en el control del metabolismo energético es el núcleo hipotalámico dorsomedial (DMH), localizada encima del ARC e importante en la regulación de la ingesta por la gran cantidad de circuitos neuronales provenientes del ARC, PVN, área hipotalámica lateral y tallo cerebral y su alta expresión de receptores de insulina y leptina²⁵. A su vez, el PVN y el DMH actúan conjuntamente produciendo la iniciación y el mantenimiento de la ingesta²⁶.

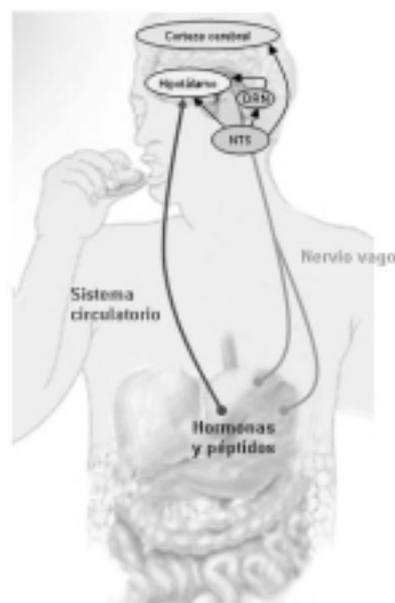
Otra región orexigénica fundamental en la regulación de la ingesta es la región hipotalámica lateral (LH), considerado el centro del hambre. Dicha área está vagamente delimitada y comprende de una extensa y difusa localización de neuronas que expresan orexinas, hormona concentradora de melanina (MCH) y neuronas glucosensitivas (NGS), que producen un incremento de la ingesta^{27,28}.

El área hipotalámica ventromedial (VMH) está considerada como el centro de la saciedad²⁹. La estimulación de esta área inhibe el apetito, debido a la presencia de gran cantidad de neuronas que expresan receptores de leptina y CCK³⁰. El VMH también es rico en neuronas glucosensitivas, que se activan cuando los niveles de glucosa en sangre son altos, disminuyendo la ingesta.

Por otra parte, el control del apetito y peso corporal también está regulado por el tallo cerebral y médula espinal, encargadas de recoger la información aferente proveniente del nervio vago, que informa sobre el estado nutricional de la persona¹². La comunicación entre las rutas metabólicas y el tallo cerebral (Figura 3), en respuesta a señales de saciedad o inicio del hambre, son esenciales para la regulación de la ingesta y la homeostasis energética³⁰. El nervio vago acoge terminaciones nerviosas provenientes de quimio- y mecanoreceptores sensibles a cualquier señal gastrointestinal producida por la distensión, la presencia de nutrientes o metabolitos y la síntesis de péptidos en células endocrinas de la pared del estómago e intestino³¹. Toda la información proveniente de los tejidos periféricos termina en la zona del núcleo del tracto solitario (NTS), que junto con el hipotálamo mantiene conexiones sinápticas con todo el cerebro^{32,33}. Las señales inducidas por el sabor, la textura y la tensión mecánica de los alimentos viajan a través del nervio vago para informar "in situ" al cerebro de la situación nutricional. Del mismo modo, existen otras regiones como el área postrema, que actúa como área diana para la señalización regulada por péptidos como la amilina o la GLP-1¹⁸.

También se ha descrito que la ingesta alimentaria depen-

Figura 3: Representación de las señalizaciones periféricas y centrales en el sistema nervioso central. NTS (Núcleo del tracto solitario); DRN (Núcleo dorsal del rafe)



de de la regulación del ciclo vigilio-sueño en el que estarían implicadas algunas regiones como el hipotálamo lateral³⁴.

Todas estas áreas hipotalámicas y extrahipotalámicas sintetizan péptidos que producen diversas señales que a través de conexiones neuronales regulan la ingesta y la homeostasis energética¹². Los neuropéptidos actúan normalmente por la vía de receptores acoplados a proteína G y pueden variar la actividad neuronal junto con la producción de neurotransmisores específicos³⁰.

Neuropéptido Y (NPY). El NPY es un neurotransmisor de 36 aminoácidos perteneciente a la familia de polipéptidos pancreáticos (PP), que es uno de los neurotransmisores más abundantes en el cerebro³⁵. Además de ser un potente agente orexigénico, también está involucrado en la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), la regulación del crecimiento y funciones cardiovasculares³⁶. El NPY disminuye el gasto energético y la actividad del sistema simpático en el adiposito, mientras que aumenta la acumulación de grasa por la estimulación en la expresión de enzimas lipogénicas en tejido adiposo blanco³⁷. La principal localización de este neuropéptido es el ARC, desde donde se prolongan fibras nerviosas al PVN, DMH y LH, estableciendo un efecto estimulador de la ingesta. El NPY interacciona con gran cantidad de neuronas orexigénicas y anorexigénicas, siendo la más evidente la relación con las productoras de proteína relacionada con aguti y su efecto inhibidor en neuronas productoras de melanocortina²¹.

Proteína relacionada con aguti (AGRP). Este neuropéptido de 132 aminoácidos fue aislado y clonado por la similitud que presentaba respecto a la proteína aguti³⁸. El AGRP principal-

mente se expresa en el núcleo arqueado y la médula adrenal, donde actúa paralelamente con el NPY estimulando el apetito. A su vez, posee una segunda función como antagonista del a-MSH frente al receptor de melanocortina-3 y 4 inhibiendo la señal anorexigénica³⁹. El AGRP también presenta tanto efectos agudos, mediados por el sistema opioide, como a largo plazo regulando el gasto energético y la termogénesis por el sistema de TRH⁴⁰.

Orexinas. Este grupo de neuropéptidos orexigénicos de 33 aminoácidos se expresa en neuronas situadas en el área perifornical, en el hipotálamo lateral y el núcleo dorsomedial^{41,42}. Estas áreas proyectan ramificaciones hacia varias zonas hipotalámicas relacionadas con el control del apetito y peso corporal, incluyendo el PVN y el ARC²⁷. Los niveles de ARNm de orexina están regulados por las situaciones de ayuno e hipoglucemia, sugiriendo un papel fisiológico, influenciado por los niveles de glucosa y la presencia de comida en el tracto gastrointestinal⁴³. En general, las neuronas productoras de orexinas parece ser que están más involucradas en el control del apetito como una señal de corto plazo que en el control a largo plazo como reguladoras del peso corporal¹⁵.

Hormona concentradora de melanina (MCH). La MCH es una molécula orexigénica de 19 aminoácidos, sintetizada principalmente en zonas del LH, la zona perifornical y la zona incerta⁴⁴. Las neuronas de MCH reciben prolongaciones desde el núcleo arqueado⁴⁵ estimulando el apetito. Además, presentan gran cantidad de conexiones con otras regiones cerebrales involucradas en la regulación del sentido del gusto, olfato y en las sensaciones viscerales⁴⁶. El MCH juega aparentemente un papel más importante como regulador del gasto energético y la actividad que de la ingesta.

Proopiomelanocortina (POMC). Las melanocortinas son péptidos de 241 aminoácidos, derivados de la molécula precursora POMC, expresadas principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo, el núcleo del tracto solitario y en tejido periférico⁴⁷. El POMC es procesado como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y finalmente da lugar a la formación de la molécula hormona estimuladora de melanocitos (a-MSH). Debido a la presencia del receptor de leptina en neuronas de melanocortina cuando los niveles de leptina están altos, las neuronas del núcleo arqueado que expresan POMC son estimuladas, disminuyendo el apetito y aumentando la actividad del sistema nervioso simpático asociada a una reducción en la liberación de insulina basal y un aumento de la glucemia⁴⁸.

Transcriptor relacionado con cocaína y anfetaminas (CART). Este neuropéptido, al igual que el POMC, se expresa principalmente en zonas hipotalámicas como el núcleo arqueado, paraventricular, dorsomedial y área hipotalámica lateral⁴⁹, en la hipófisis y médula adrenal^{50,51}, produciendo un efecto de inhibición en la ingesta, en la activación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA) y termogénesis⁵². Además, el CART inhibe la secreción y el vaciado gástrico, incrementando la circulación de ácidos grasos, probablemente regulado por la actividad de la leptina⁵³.

Hormona liberadora de corticotropina (CRH). Este péptido de 41 aminoácidos está ampliamente distribuido por el cerebro, siendo el PVN la zona donde es más abundante. El CRH regula el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HHA), ejerciendo un potente efecto sobre los niveles de ACTH y glucocorticoides⁵⁴.

Por otro lado, el CRH está íntimamente relacionado con el proceso de estrés producido por el ayuno⁵⁵. Dentro de esta familia peptídica existe la urocortina, que se expresa principalmente en el hipotálamo lateral. Ambos tienen un efecto inhibitorio sobre la ingesta calórica y de la activación del gasto energético²¹, estimulando el sistema simpático y la lipólisis⁵⁶.

Hormona liberadora de tirotrópina (TRH). Esta hormona de carácter anorexigénica, localizada en el PVN, recibe terminaciones nerviosas de otras áreas hipotalámicas como DMH estimulando el gasto energético a través de la termogénesis³⁰, e interactuando con el eje HHA.

Neurotensina. Este péptido de 13 aminoácidos se produce en neuronas del ARC, PVN y DMH al igual que en la periferia, actuando sobre los sistemas digestivo y cardiovascular durante la ingesta³⁰. La neurotensina posee un efecto inhibitorio de la ingesta dependiente de la leptina y además reduce la temperatura corporal¹⁹.

Péptido relacionado con la galanina (GALP). Esta molécula de 60 aminoácidos se sintetiza a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo⁵⁷, compartiendo el mismo receptor que la galanina. A diferencia de la galanina, es dependiente de los niveles de leptina, produciendo efectos catabólicos, incluyendo la reducción de la ingesta y la estimulación de la termogénesis y limitando la ganancia de peso²¹, independientemente de la señalización regulada por las melanocortinas⁵⁸.

Opioides. Los opioides parecen estimular las señales orexigénicas generadas por estímulos del gusto y la sensación de recompensa tras la ingesta⁵⁹. Recientemente, se ha sugerido que los opioides interactúan en el apetito con el efecto agudo de hiperfagia producida por el AGRP⁶⁰. Las moléculas más importantes de este grupo son la dinorfina y β -endorfina.

Oxitocina. Este péptido anorexigénico se produce en neuronas localizadas en el PVN. La oxitocina posee un efecto central anorexigénico y, otro periférico, estimulando el vaciado gástrico y la motilidad⁶¹ en el tracto gastrointestinal.

Sistema gastrointestinal y su papel en la regulación del apetito y peso corporal

Uno de los sistemas periféricos que informan de manera relevante al SNC sobre la situación nutricional del individuo es el tracto gastrointestinal⁶². El aparato digestivo transforma y degrada los alimentos mediante procesos mecánicos y químicos para facilitar la asimilación de los nutrientes contenidos en ellos³¹. Dichos procesos se acompañan de señales nerviosas y de la estimulación y secreción de distintas hormonas y péptidos, que mediante señalizaciones periféricas pueden informar al sistema nervioso central de la situación nutritiva y metabólica⁶³. Por otro lado, no se puede excluir ambas conexiones de otro sistema esencial en la regulación de la ingesta y balance energético: el tejido adiposo⁶⁴.

Además de todas las hormonas descritas, es evidente que los nutrientes ingeridos y las señales nerviosas de distensión afectan a la expresión de péptidos que regulan la sensación de hambre, el metabolismo energético y el peso corporal^{21,64}. Moléculas como la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos producen señales sobre el SNC. Por ejemplo, un estado de hipoglucemia promueve la activación de neuronas orexigénicas

y glucosensitivas localizadas en el hipotálamo estimulando la ingesta de alimentos⁶⁵. Las señales de saciedad generadas por mecano y quimiorreceptores provenientes del tracto gastrointestinal y órganos anejos afectan a la ingesta de alimento³¹, influyendo sobre el apetito mediante la activación de neuronas del hipotálamo y del cerebro medio a través del nervio vago⁶⁶ o atravesando directamente la barrera hematoencefálica¹². Por otro lado, en las señales provenientes del tejido adiposo participan hormonas secretadas al sistema circulatorio en relación a la cantidad de grasa almacenada⁴⁷. Las hormonas y péptidos periféricos y señales sensoriales producidas por el sistema gastrointestinal y tejido adiposo generan señales orexigénicas o anorexigénicas con destino al SNC, afectando el apetito y composición corporal¹³.

Insulina. Esta hormona de 51 aminoácidos, sintetizada en las células beta del páncreas, se considera como pieza clave en la regulación de la homeostasis glucostática y energética⁶⁷. La insulina posee un doble efecto sobre la ingesta y peso corporal a nivel central, estimulando neuronas del ARC y VMH por la entrada a través de la barrera hematoencefálica, disminuyendo el apetito y la ganancia de peso⁶⁸. En cambio, la presencia periférica de insulina produce la disminución de los niveles de glucosa en sangre generando una señal orexigénica⁶⁹. La síntesis y secreción de insulina depende de los niveles de glucosa, aminoácidos y glucagón en sangre, de los sistemas simpático (a) y parasimpático (neuronas colinérgicas) y estados de estrés³⁰. Además, la insulina regula el metabolismo energético inhibiendo la gluconeogénesis y estimulando la lipogénesis y el gasto calórico⁷⁰.

Ghrelina. Esta hormona, péptido acilado de 28 aminoácidos sintetizado principalmente en el estómago, es un ligando endógeno del receptor de liberación de la hormona de crecimiento⁷¹. En humanos, los niveles de ghrelina están aumentados en el ayuno y en la restricción energética, mientras que están disminuidos tras una sobrealimentación y en la obesidad, debido a una represión aguda de la expresión de ARNm de ghrelina del tracto gastrointestinal⁷². Diversas evidencias señalan que la ghrelina posee funciones, como hormona endocrina sobre el tracto gastrointestinal y el cerebro, relacionadas con la regulación de la ingesta y del balance energético en humanos^{73,74}. La acción orexigénica de la ghrelina se produce por medio de dos vías: del sistema circulatorio, produciendo un efecto directo sobre neuronas orexigénicas que descansan en el ARC, y a través del nervio vago⁵⁵.

Leptina. Esta hormona de 146 aminoácidos se sintetiza mayoritariamente en el tejido adiposo y también en el estómago^{75,76} y circula en sangre en relación con la grasa corporal, cuyo efecto principal es la inhibición del apetito y regulación del peso corporal a largo plazo^{77,78}. La leptina cruza la barrera hematoencefálica (BBB) hacia el hipotálamo estimulando neuronas anorexigénicas y glucosensitivas, reduciendo la sensación de apetito y la ingesta⁷⁹ a través de acciones sobre el ARC, PVN, DMH y VMH. También se ha demostrado que la leptina está involucrada en la regulación del gasto energético y en procesos de lipólisis^{80,81}.

Galanina. Este péptido de 29 aminoácidos se sintetiza en intestino delgado y está distribuido por todo el hipotálamo⁸². La galanina posee un efecto estimulador sobre apetito independiente de señales producidas por el NPY, AGRP, MCH y leptina,

sugiriendo un sistema selectivo, que regula el apetito y el metabolismo energético en relación con el consumo de grasas²¹.

Colecistoquinina (CCK). Esta hormona de 33 aminoácidos producida en células endocrinas del intestino delgado se secreta en respuesta a la presencia de nutrientes en el lumen. La CCK es también un neurotransmisor con una amplia distribución tisular, incluyendo el hipotálamo (PVN y VMH) y la médula espinal^{83,84}, ejerciendo un efecto inhibitorio de la ingesta en humanos⁸⁵ favoreciendo procesos de saciedad. Además, la CCK produce un efecto paracrino, paralelamente con señales de distensión de la pared estomacal, sobre neuronas del nervio vago, disminuyendo la sensación de hambre⁸⁶. El efecto anorexigénico del CCK depende de la señalización correcta de la leptina⁸⁷.

Péptido YY (PYY). Esta molécula de 36 aminoácidos se produce en células endocrinas del estómago, secretado a la sangre después de las comidas⁸⁸. El PYY pertenece a la familia del NPY ejerciendo un efecto inhibitorio sobre el apetito y disminuyendo la ingesta en humanos⁸⁹. Este péptido afecta principalmente a neuronas anorexigénicas de melanocortina localizadas en el ARC, sugiriendo que el PYY es un importante regulador a corto plazo de la ingesta⁹⁰.

Polipéptido pancreático (PP). Esta hormona producida en las células de los islotes de Langerhans del páncreas disminuye el apetito⁹¹. El receptor específico para este péptido está presente en la médula espinal y el núcleo arqueado del hipotálamo⁹².

Amilina. La amilina es un péptido de 37 aminoácidos que se co-secreta con la insulina en células beta del páncreas en respuesta a la ingesta de alimentos. La amilina posee un efecto a corto plazo en la generación de señales de saciedad y un posible papel en el control a largo plazo sobre la ingesta, el peso corporal y la homeostasis energética⁹³.

Péptido relacionado con glucagón (GLP-1). El GLP-1 es un péptido de 21 aminoácidos producido en el estómago, intestino, páncreas e hipotálamo⁹⁴ que tiene un efecto directo sobre la síntesis de insulina⁹⁵. Desde el estómago, la GLP-1 es secretada a la sangre en respuesta a la ingesta de nutrientes, sugiriendo un efecto anorexigénico mediado por el SNC. Concretamente, este péptido afecta directamente a las áreas hipotalámicas del ARC y el PVN a través del tallo cerebral, disminuyendo la ingesta^{96,97}. Además, la GLP-1 disminuye el vaciado y la secreción gástrica⁹⁸.

Oxintomodulina. Este péptido de 37 aminoácidos, producido en el intestino y cerebro⁹⁴, es liberado después del consumo de comida produciendo un efecto inhibitorio sobre la ingesta⁹⁹. La oxintomodulina produce la señal paralelamente con la GLP-1¹⁰⁰, aunque su efecto sobre el cerebro parece involucrar más la vía de señalización a través de la BBB que por el nervio vago, afectando a neuronas anorexigénicas del ARC⁴⁷.

Bombesina. Este péptido de 14 aminoácidos sintetizado en el tracto gastrointestinal y el SNC presenta acciones similares a la CCK, ya que inhibe el apetito estimulando la síntesis y liberación de otros péptidos anorexigénicos como la CCK y la gastrina¹⁰¹. Además existen estudios que sugieren que la bombesina disminuye el apetito y el coeficiente respiratorio y estimula la vía de HHA a través de neuronas de CRH¹⁰². Un homólogo es el péptido liberador de gastrina (GRP), que favorece la síntesis de gastrina disminuyendo la ingesta por procesos de saciedad¹⁰³.

Gastrina. Es una hormona peptídica producida por las cé-

lulas G del estómago. La gastrina estimula la motilidad del estómago y la secreción de ácido gástrico actuando como hormona anorexigénica¹⁰⁴.

Péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Esta hormona se sintetiza en el intestino delgado y se libera por la ingesta de dietas ricas en grasas. Posee un efecto directo en la secreción de insulina mediada por los niveles de glucosa y la síntesis de ácidos grasos y su posterior incorporación a triglicéridos. Aunque su efecto sobre el apetito y peso corporal es dudosa, parece ser que esta hormona regula la incorporación de grasas en el tejido adiposo¹³ incrementando el peso corporal.

Endocannabinoides. Estas sustancias actúan como orexígenos interaccionando en el hipotálamo, produciendo un fuerte efecto en situaciones de ayuno. La molécula más relevante de este grupo es la oleiletanolamida (OEA) que se sintetiza en el intestino delgado y ejerce su función en el sistema

nervioso central a través del nervio vago¹⁰⁵ e inhibiendo la acción de la CCK¹⁰⁶ a través de receptores específicos CB₁, pudiendo desarrollar efectos directos sobre la lipogénesis¹⁰⁷.

Citoquinas. Entre las sustancias más relevantes en el control de la homeostasis energética de esta familia se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF-α) y las interleuquinas 1 y 6, que han sido implicadas en estados de anorexia y pérdida de peso que acompañan a infecciones graves, neoplasia o procesos inflamatorios¹⁰⁸.

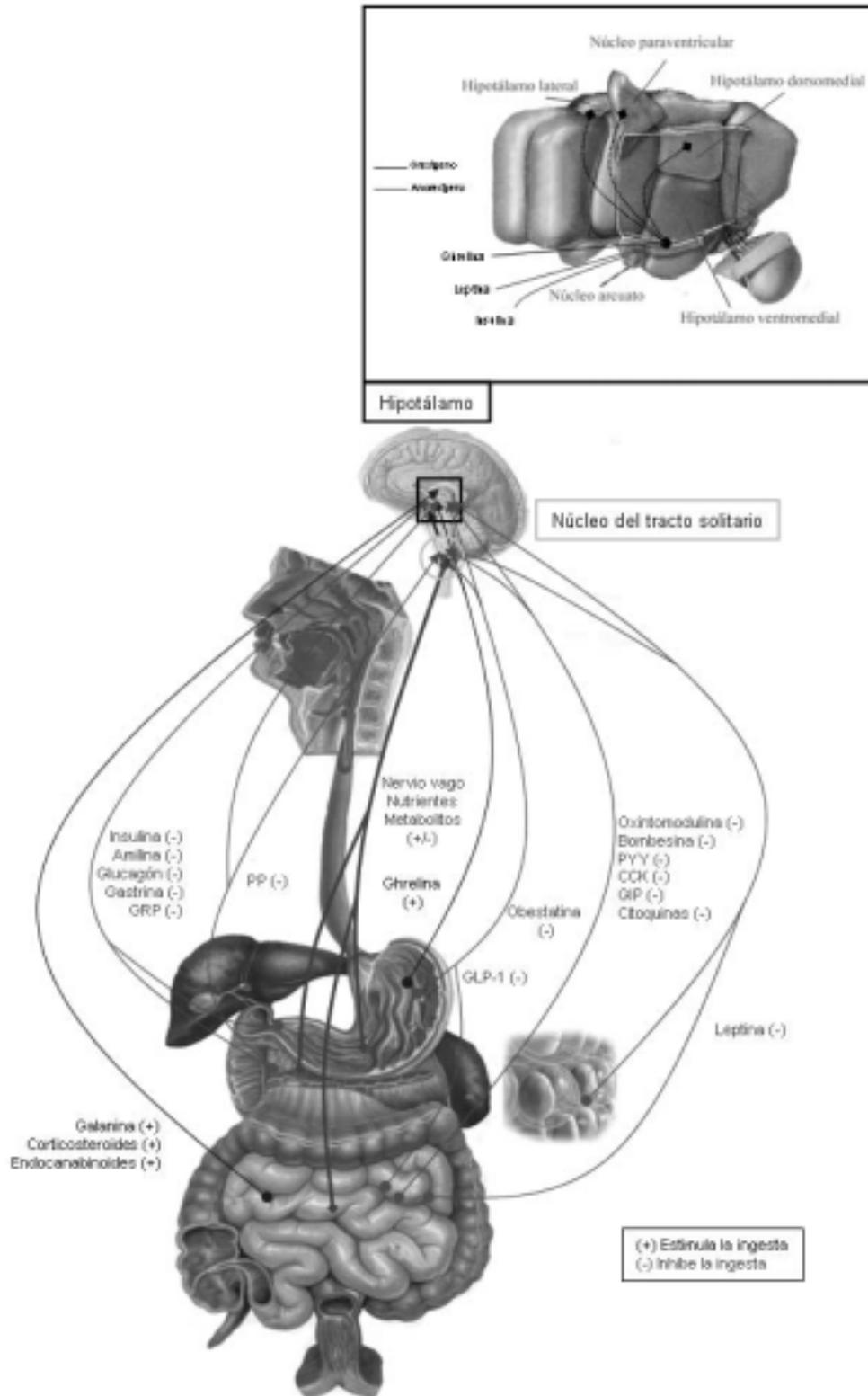
Obestatina. Este péptido de origen gástrico, recientemente descubierto, está codificado por el mismo gen que la ghrelina que actúa inhibiendo el apetito y la contracción del yeyuno y disminuyendo el peso corporal¹⁰⁹. El receptor específico para la obestatina es el GPR39 y se expresa tanto en el sistema gastrointestinal como el hipotálamo

Todas estas hormonas, péptidos y neuropéptidos están reunidas en la tabla 1.

Tabla 1. Hormonas, péptidos y neuropéptidos que regulan la ingesta, peso corporal y gasto energético producidos por el sistema nervioso central, sistema gastrointestinal y sistema inmunológico. * Depende de la administración.

Hormona/Péptido	Ingesta	Peso corporal	Gasto energético	Síntesis
AGRP	Aumenta	Aumenta	Disminuye	Cerebro
Amilina	Disminuye	Disminuye?	Aumenta?	Páncreas
Bombesina	Disminuye	-	Aumenta	Estómago, intestino y cerebro
CART	Disminuye	Disminuye	Aumento?	Cerebro
CCK	Disminuye	-	-	Intestino delgado
Citoquinas	Disminuye	Disminuye	-	Estómago e intestino
Corticosteroides	Aumenta	-	-	Intestino delgado
CRH	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Cerebro
Endocannabinoides	Aumenta	-	-	Intestino delgado
Galanina	Aumenta	-	-	Intestino delgado
GALP	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Cerebro
Gastrina	Disminuye	-	-	Estómago
Ghrelina	Aumenta	Aumenta	-	Estómago, Intestino y cerebro
GIP	-?	Aumenta	Disminuye?	Intestino
GLP-1	Disminuye	Disminuye?	-	Estómago, intestino y cerebro
Glucagón	Disminuye	Disminuye	-	Páncreas
GRP	Disminuye	-	-	Estómago
Insulina*	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Páncreas
Leptina	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Tejido adiposo y estómago
MCH	Aumenta	-	Disminuye	Cerebro
Neurotensina	Disminuye	-	-	Cerebro y estómago
NPY	Aumenta	Aumenta	Disminuye	Cerebro
Obestatina	Disminuye	Disminuye	-	Estómago e intestino
Opioides	Aumenta	-	-	Cerebro
Orexinas	Aumenta	Aumenta	-	Cerebro
Oxintomodulina	Disminuye	-	-	Intestino y cerebro
Oxitocina	Disminuye	-	-	Cerebro
Péptido YY	Disminuye	-	-	Estómago
POMC	Disminuye	Disminuye	Aumenta	Cerebro
PP	Disminuye	-	-	Páncreas
TRH	Disminuye	-	Aumenta	Cerebro

Figura 4. Esquema representativo de los péptidos y hormonas producidos en el sistema gastrointestinal y tejido adiposo.



Interacción entre el sistema nervioso central y el gastrointestinal en la regulación del metabolismo energético

Un hecho relevante en la regulación del metabolismo y balance energético es la existencia de una interacción multifactorial entre estímulos aferentes (nutricionales, nerviosos, endocrinos y metabólicos), provenientes del sistema gastrointestinal, y órdenes eferentes, producidos por el sistema nervioso central en respuesta a las señales periféricas, que establecen un equilibrio entre el apetito y la saciedad^{12,17} y contribuyen a ajustar el gasto energético.

El tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central constituyen un complejo extrínseco bi-direccional comunicado mediante múltiples conexiones neuronales y endocrinas, tanto a nivel central como periférico^{14,110}. Muchas de estas señales se producen a través del nervio vago, equipado con numerosos sensores localizados en el sistema gastrointestinal¹¹¹. La estimulación de las neuronas correspondientes produce reflejos viscerales que a través del núcleo del tracto solitario (NTS) de la médula espinal¹¹², regulan tanto funciones gastrointestinales como la sensación de hambre y homeostasis energética. Además, este núcleo también recibe información de circuitos paralelos que provienen del sistema cardiovascular, pulmonar, respiratorio y sensorial¹¹³. Desde el NTS, la información se disemina a regiones del cerebro incluyendo el hipotálamo¹¹⁴ produciendo un sistema complejo de señales promovidas por el apetito, la saciedad, la acomodación y secreción gástrica y motilidad⁶². El hipotálamo también recoge señales diversas a través del sistema circulatorio que atraviesan la barrera hematoencefálica. El proceso de estos estímulos modula la expresión de neuropéptidos orexigénicos y anorexigénicos que participan en la regulación de la ingesta y peso corporal.

En resumen, las señales nutricionales, nerviosas, endocrinas y metabólicas producidas por los distintos órganos y sistemas que regulan la homeostasis energética se liberan en respuesta a la situación nutricional y metabólica en que se encuentra el organismo. La integración de este conglomerado de estímulos contribuye al mantenimiento estable del peso y la composición corporal a través de la regulación del balance energético (ingesta y gasto), en el que interactúa el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central mediante señales nerviosas específicas (Figura 4).

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Prof. J.L. Velayos la cuidadosa lectura y comentarios a la versión original de este manuscrito. Este trabajo forma parte de la Línea Especial de Nutrición, obesidad y salud de la Universidad de Navarra.

Bibliografía

- Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, et al. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 3: S29-36.
- Friedman N, Fanning EL. Overweight and obesity: an overview of prevalence, clinical impact, and economic impact. *Dis Manag* 2004;7 Suppl 1:S1-6.
- Bays HE. Metabolic syndrome: what might be occurring? *Manag Care* 2004;13:13-6.
- WHO (2005). Controlling the global obesity epidemic.
- Martinez JA, Moreno MJ, Marques-Lopes I, et al. [Causes of obesity]. *An Sist Sanit Navar* 2002;25 Suppl 1:17-27.
- SEEDO. Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. *Med Clin* 2000;115:587-97.
- Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev* 2004;5:171-2.
- Marceau P. Contribution of bariatric surgery to the comprehension of morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15:3-10.
- Solomon A, De Fanti BA, Martinez JA. Peripheral Ghrelin participates in glucostatic feeding mechanisms and in the anorexigenic signalling mediated by CART and CRF neurons. *Nutr Neurosci* 2006 (en Prensa).
- Moleres FJ, Velayos JL. Expression of PrP(C) in the rat brain and characterization of a subset of cortical neurons. *Brain Res* 2005;1056:10-21.
- Martinez JA. Nutrición, metabolismo y obesidad: Nuevas evidencias. 1996. Madrid.
- Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med* 2005;258:301-27.
- Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005;307:1909-14.
- Solomon A, De Fanti BA, Martínez JA. Control del apetito y peso corporal: la ghrelina y la señalización orexigénica. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 2004;55:13-27.
- Havel PJ, Larsen PJ, J.L. C (1998). Control of food intake. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Totowa: 335-51.
- Kishi T, Elmquist JK. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatry* 2005;10:132-46.
- Tébar FJ, Garaulet M, García MD. [Regulación del apetito]. *Revista española de obesidad* 2003;1:13-21.
- Yamamoto M, Otani M, Jia DM, et al. Differential mechanism and site of action of CCK on the pancreatic secretion and growth in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G681-7.
- Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med* 2002;19:619-27.
- De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9:RA217-24.
- Leibowitz SF, Wortley KE. Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides* 2004;25:473-504.
- Cone RD, Cowley MA, Butler AA, et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 Suppl 5:S63-7.
- Elmquist JK. CNS regulation of energy balance and body weight: insights from rodent models. *Lab Anim Sci* 1998;48:630-7.
- Forbes S, Bui S, Robinson BR, et al. Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4233-7.
- Meister B. Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus. *Vitam Horm* 2000;59:265-304.
- Christophe J. Is there appetite after GLP-1 and PACAP? *Ann N Y Acad Sci* 1998;865:323-35.
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
- Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996;380:243-7.
- Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc Nutr Soc* 2000;59:385-96.

30. Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002;23:2283-306.
31. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G7-13.
32. Appleyard SM, Bailey TW, Doyle MW, et al. Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents: regulation by cholecystokinin and opioids. *J Neurosci* 2005;25:3578-85.
33. Harding R, Leek BF. Central projections of gastric afferent vagal inputs. *J Physiol* 1973;228:73-90.
34. Salin-Pascual R, Gerashchenko D, Greco M, et al. Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:S21-7.
35. Allen JM, Adrian TE, Polak JM, et al. Neuropeptide Y (NPY) in the adrenal gland. *J Auton Nerv Syst* 1983;9:559-63.
36. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, et al. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986;7:1189-92.
37. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, et al. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991;260:R321-7.
38. Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997;278:135-8.
39. Nijenhuis WA, Oosterom J, Adan RA. AgRP(83-132) acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-4 receptor. *Mol Endocrinol* 2001;15:164-71.
40. Fekete C, Wittmann G, Liposits Z, et al. Origin of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)-immunoreactive innervation of the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Comp Neurol* 2004;469:340-50.
41. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:1 page following 696.
42. Milagro FI, Martinez JA. Effects of the oral administration of a beta3-adrenergic agonist on lipid metabolism in alloxan-diabetic rats. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:851-6.
43. Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 1999;48:2132-7.
44. Kawano H, Honma S, Honma A, et al. Melanin-concentrating hormone neuron system: the Wide Web that controls the feeding. *Anat Sci Int* 2002;77:149-60.
45. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J Comp Neurol* 1998;402:442-59.
46. Bittencourt JC, Presse F, Arias C, et al. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immuno- and hybridization histochemical characterization. *J Comp Neurol* 1992;319:218-45.
47. Williams G, Cai XJ, Elliott JC, et al. Anabolic neuropeptides. *Physiol Behav* 2004;81:211-22.
48. Fan W, Dinulescu DM, Butler AA, et al. The central melanocortin system can directly regulate serum insulin levels. *Endocrinology* 2000;141:3072-9.
49. Gautvik KM, de Lecea L, Gautvik VT, et al. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:8733-8.
50. Kuhar MJ, Yoho LL. CART peptide analysis by Western blotting. *Synapse* 1999;33:163-71.
51. Kuhar MJ, Dall Vechia SE. CART peptides: novel addiction- and feeding-related neuropeptides. *Trends Neurosci* 1999;22:316-20.
52. Sainsbury A, Cooney GJ, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:623-37.
53. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005;434:514-20.
54. Jacobson L. Glucocorticoid replacement, but not corticotropin-releasing hormone deficiency, prevents adrenalectomy-induced anorexia in mice. *Endocrinology* 1999;140:310-7.
55. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120:337-45.
56. Currie PJ, Coscina DV, Bishop C, et al. Hypothalamic paraventricular nucleus injections of urocortin alter food intake and respiratory quotient. *Brain Res* 2001;916:222-8.
57. Ohtaki T, Kumano S, Ishibashi Y, et al. Isolation and cDNA cloning of a novel galanin-like peptide (GALP) from porcine hypothalamus. *J Biol Chem* 1999;274:37041-5.
58. Hansen KR, Krasnow SM, Nolan MA, et al. Activation of the sympathetic nervous system by galanin-like peptide—a possible link between leptin and metabolism. *Endocrinology* 2003;144:4709-17.
59. Lambert DG, Atcheson R, Hirst RA, et al. Effects of morphine and its metabolites on opiate receptor binding, cAMP formation and [3H]noradrenaline release from SH-SY5Y cells. *Biochem Pharmacol* 1993;46:1145-50.
60. Hagan MM, Rushing PA, Benoit SC, et al. Opioid receptor involvement in the effect of AgRP- (83-132) on food intake and food selection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R814-21.
61. Muller MB, Landgraf R, Preil J, et al. Selective activation of the hypothalamic vasopressinergic system in mice deficient for the corticotropin-releasing hormone receptor 1 is dependent on glucocorticoids. *Endocrinology* 2000;141:4262-9.
62. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, et al. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55:137-54.
63. Stanley S, Wynne K, McGowan B, et al. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005;85:1131-58.
64. Erlanson-Albertsson C. Appetite regulation and energy balance. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:40-1.
65. Oomura Y. Fibroblast growth factor (FGF) and cytokines as feeding suppressants. *Int J Obes* 1990;14 Suppl 3:105-12; discussion 112-3.
66. Thorens B, Larsen PJ. Gut-derived signaling molecules and vagal afferents in the control of glucose and energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:471-8.
67. Stockhorst U, de Fries D, Steingrueber HJ, et al. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav* 2004;83:47-54.
68. Plum L, Schubert M, Bruning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:59-65.
69. Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, et al. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20 Suppl 2:S32-42.
70. Pocai A, Lam TK, Gutierrez-Juarez R, et al. Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 2005;434:1026-31.
71. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
72. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440:235-54.
73. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
74. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, et al. Ghrelin causes hyperphagia

- and obesity in rats. *Diabetes* 2001;50:2540-7.
75. Cancellor R, Tounian A, Poitou C, et al. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;30:215-27.
 76. Guilmeau S, Buyse M, Bado A. Gastric leptin: a new manager of gastrointestinal function. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:561-6.
 77. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004;116:337-50.
 78. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
 79. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-61.
 80. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Salvador J. Leptin-induced lipolysis opposes the tonic inhibition of endogenous adenosine in white adipocytes. *Faseb J* 2001;15:333-40.
 81. Coppack SW, Patel JN, Lawrence VJ. Nutritional regulation of lipid metabolism in human adipose tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S202-14.
 82. Gundlach AL, Burazin TC, Larm JA. Distribution, regulation and role of hypothalamic galanin systems: renewed interest in a pleiotropic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:100-5.
 83. Moran TH, Kornbluh R, Moore K, et al. Cholecystokinin inhibits gastric emptying and contracts the pyloric sphincter in rats by interacting with low affinity CCK receptor sites. *Regul Pept* 1994;52:165-72.
 84. Zittel TT, Glatzle J, Kreis ME, et al. C-fos protein expression in the nucleus of the solitary tract correlates with cholecystokinin dose injected and food intake in rats. *Brain Res* 1999;846:1-11.
 85. Ballinger AB, Clark ML. L-phenylalanine releases cholecystokinin (CCK) and is associated with reduced food intake in humans: evidence for a physiological role of CCK in control of eating. *Metabolism* 1994;43:735-8.
 86. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, et al. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol* 1998;274:R618-25.
 87. Wang L, Barachina MD, Martinez V, et al. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regul Pept* 2000;92:79-85.
 88. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985;89:1070-7.
 89. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
 90. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:259-63.
 91. Ueno N, Inui A, Iwamoto M, et al. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology* 1999;117:1427-32.
 92. Parker MS, Lundell I, Parker SL. Pancreatic polypeptide receptors: affinity, sodium sensitivity and stability of agonist binding. *Peptides* 2002;23:291-303.
 93. Rushing PA. Central amylin signaling and the regulation of energy homeostasis. *Curr Pharm Des* 2003;9:819-25.
 94. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997;59:257-71.
 95. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987;2:1300-4.
 96. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999;276:R1541-4.
 97. Kaushik N, Pietraszewski M, Holst JJ, et al. Enteral feeding without pancreatic stimulation. *Pancreas* 2005;31:353-9.
 98. Flint A, Raben A, Erbsoll AK, et al. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:781-92.
 99. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4696-701.
 100. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004;145:2687-95.
 101. Lu QH, Swierczek JS, Zhu XG, et al. Central versus peripheral effects of bombesin on the release of gastrointestinal hormones in dogs. *J Neurosci Res* 1986;16:553-9.
 102. Corwin RL, Corp ES, Gibbs J, et al. Decreased behavioral effects of daily intracerebroventricular bombesin. *Peptides* 1992;13:1215-8.
 103. Lieverse RJ, Jansen JB, van de Zwan A, et al. Bombesin reduces food intake in lean man by a cholecystokinin-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1495-8.
 104. Yegen BC, Gurbuz V, Coskun T, et al. Inhibitory effects of gastrin releasing peptide on gastric emptying in rats. *Regul Pept* 1996;61:175-80.
 105. Rodriguez de Fonseca F. [The endocannabinoid system and food intake control]. *Rev Med Univ Nav* 2004;48:18-23.
 106. Gaetani S, Cuomo V, Piomelli D. Anandamide hydrolysis: a new target for anti-anxiety drugs? *Trends Mol Med* 2003;9:474-8.
 107. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *Faseb J* 2005;19:1567-9.
 108. Plata-Salaman CR. Cytokines and Feeding. *News Physiol Sci* 1998;13:298-304.
 109. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-9.
 110. Smith GP. Introduction to the reviews on peptides and the control of food intake and body weight. *Neuropeptides* 1999;33:323-8.
 111. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000;59:373-84.
 112. Andrews PL, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:650-6.
 113. Loewy B, Marczynski GT, Dingwall A, et al. Regulatory interactions between phospholipid synthesis and DNA replication in *Caulobacter crescentus*. *J Bacteriol* 1990;172:5523-30.
 114. Michl T, Jovic M, Heinemann A, et al. Vagal afferent signaling of a gastric mucosal acid insult to medullary, pontine, thalamic, hypothalamic and limbic, but not cortical, nuclei of the rat brain. *Pain* 2001;92:19-27.