

ISBN (digital) **978-958-505-626-8**

Primera Edición

GUÍA DEL APETITO

2024



Nicolai García / Ana Lucía Villamizar / Alejandra Alonso / Paula Galeano / Sergio Rodríguez / Valentina Ardila

Ilustraciones de portada y páginas internas: Ana Sofía Alonso Ruíz

Apoyan
Facultad de Medicina
Programa de Gestión de Proyectos
División de Acompañamiento Integral

Bienestar **UNAL**
SEDE BOGOTÁ



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

GUÍA DEL APETITO

© **GUÍA DEL APETITO**

Primera Edición

ISBN (digital) 978-958-505-626-8 · 2024

Edición

Programa de Gestión de Proyectos (PGP)

(601) **3165000** – Ext.: **10661-10662** 

projectoug_bog@unal.edu.co 

facebook | **gestiondeproyectosUN** 

instagram | **@pgp_un** 

Dirección de Bienestar

Facultad de Medicina

dirbienes_fmbog@unal.edu.co

Guía del Apetito

guiadelapetito_bog@unal.edu.co

Equipo Editorial

Docente que acompaña

y avala el proyecto

Ismena Vilte Ona Mockus Sivickas

Coordinación

Nicolai Andrés García Reyes

Pre-edición

Nicolai Andrés García Reyes

Ana Lucía Villamizar Gómez

María Alejandra Alonso Ruíz

Paula Lorena Galeano Soto

Sergio Rafael Rodríguez Ávila

Valentina Ardila Mora

Evaluadora

Samantha Agudelo Cañas

Ilustraciones de Portada y Páginas Internas

Ana Sofía Alonso Ruíz

© **Universidad Nacional de Colombia**

Dirección de Bienestar · Sede Bogotá

Programa de Gestión de Proyectos (PGP)

Dirección de Bienestar Facultad de Medicina

Convocatoria PGP

001-2023

© Nicolai Andrés García-Reyes · Ana Lucía Villamizar-Gómez · María Alejandra Alonso-Ruíz

Paula Lorena Galeano-Soto · Sergio Rafael Rodríguez-Ávila · Valentina Ardila-Mora

Corrección de Estilo PGP

Manuela Rondón Triana

Diana C. Luque Villegas

Diseño y diagramación

Fernando Rodríguez (PGP)

Jose Castro Garnica (PGP)

Diseño de portada y contraportada

Fernando Rodríguez (PGP)

El material expuesto en este libro puede ser distribuido, copiado y expuesto por terceros si se otorgan los créditos correspondientes. No se puede obtener ningún beneficio comercial ni realizar obras derivadas de este libro.

Las ideas y opiniones presentadas en el libro son responsabilidad exclusiva de sus respectivos autores y no reflejan necesariamente la opinión de la Universidad Nacional de Colombia.

Catalogación en la publicación Universidad Nacional de Colombia

García, Reyes, Nicolai Andrés, 2003-Guía del apetito / Nicolai Andrés García Reyes [y otros cinco] ; [ilustraciones de portada y páginas internas, Ana Sofía Alonso Ruíz]. – Primera edición.-- Bogotá : Universidad Nacional de Colombia. Dirección de Bienestar Universitario. División de Acompañamiento Integral. Programa de Gestión de Proyectos : Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Dirección de Bienestar Universitario, 2024

1 recurso en línea (70 páginas) : ilustraciones (principalmente a color), diagramas

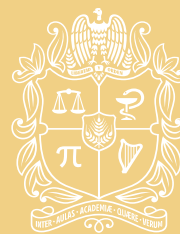
ISBN 978-958-505-626-8 (digital)

1. Hambre -- Fisiología 2. Apetito -- Fisiología 3. Alimentación 4. Regulación del apetito -- Fisiología 5. Saciedad 6. Comportamiento alimentario -- Fisiología I. Alonso Ruíz, Ana Sofía, 2006-, ilustrador II. Título
CDD-23 612.391 / 2024 NLM- WB400

GUÍA DEL APETITO

Bogotá 2024
Primera Edición

Nicolai Andrés García Reyes
Ana Lucía Villamizar Gómez
María Alejandra Alonso Ruíz
Paula Lorena Galeano Soto
Sergio Rafael Rodríguez Ávila
Valentina Ardila Mora



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	8
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO 1: HAMBRE	14
Peristaltismo	14
Mecanorreceptores	15
Glucemia	15
Grelina	16
AgRP/NPY	21
Orexinas	24
Galanina	24
GALR1	25
GALR2	25
GALR3	25
MCH	26
Referencias	29
CAPÍTULO 2: EPISODIO ALIMENTARIO	32
Procesamiento Oral	33
Masticación	33
Saliva	33
Los Sentidos	35
Visión	37
Oído	37
Olfato	37
Gusto	40
Tacto	40
Hedonismo	40
Palatabilidad	41
"El Momento"	41
Referencias	42

CAPÍTULO 3: SACIACIÓN	44
Informando Cuánto y Qué Comemos	44
(De)Codificando los Alimentos	46
¿Amigas o Enemigas?	51
Más Allá del Hambre	53
Referencias	54
CAPÍTULO 4: SACIEDAD	56
Hígado	56
Páncreas	57
Insulina	57
Insulina y Saciedad	58
Tejido Adiposo	59
Tejido adiposo blanco (TAB)	59
Tejido adiposo pardo (TAP)	59
Tejido adiposo beige	60
Leptina	60
Producción y Estructura	61
Receptores y Señalización	61
Control: Estímulos e Inhibiciones	64
Transporte y Función a Nivel Central	67
Circuitos Homeostáticos	68
Circuitos de la Anorexia	68
Circuitos Hedónicos	68
Circuitos del Gasto Energético	68
Circuitos de la Homeostasis de la Glucosa	70
Referencias	70

AGRADECIMIENTOS

Extendemos nuestro profundo agradecimiento a la Dra. Ismena Mockus, nuestra docente, por su voz experta y su continuo apoyo. También queremos reconocer y agradecer el respaldo brindado por la Dirección de Bienestar de la Facultad de Medicina y el Programa de Gestión de Proyectos del Área de Acompañamiento Integral de la Dirección de Bienestar, Sede Bogotá. Además, expresamos nuestra gratitud a la profesora Samantha Agudelo, por su revisión y comentarios; así como a Yamile, por facilitarnos tanto la vida y, finalmente, a nuestras familias y amigos, por sus observaciones puntuales y su compañía.

INTRODUCCIÓN

Nicolai Andrés García-Reyes¹

-Hant Coáaxoj -dijo secamente-, a veces ustedes los científicos no saben mucho de historia. Si la diabetes está en su sangre -o si quieres, en nuestra sangre-, ¿por qué sus abuelos no la tenían? ¿Por qué los pimas y los pápagos de los viejos tiempos que yo conocí eran delgados y saludables? Es por un cambio en su dieta, no en su sangre. Ya no comen borrego cimarrón, venado, tortuga del desierto, frutas de cactus ni vainas de mezquite. ¡El problema es el Pan Bimbo, la Coca-Cola, los sándwiches y los chicharrones!

(Diálogo del indio seri Alfredo López Blanco, en *Por qué a algunos les gusta el picante: Alimentos, genes y diversidad cultural* por Gary Paul Nabhan, 2006, p. 129).

Cuando hay una alteración de los rangos normales en los que operan los mecanismos que permiten nuestra subsistencia, desarrollo y salud, se considera el establecimiento de un estado patológico. El acto de comer, aunque vital para sustentar las funciones orgánicas y asegurar la supervivencia, puede, bajo determinadas circunstancias, resultar en un estado patológico. Es probable que un oso hormiguero gigante no se encuentre reflexionando después de su sustancioso festín: “Últimamente he consumido muchas más hormigas de lo habitual, a partir del lunes haré dieta”². Esta es una consideración del ser humano del mundo contemporáneo adaptado a la cultura occidental(izada) y su medioambiente *obesogénico*. Una amplia disponibilidad y un excesivo consumo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos inclina la

[2] Se puede argüir que ciertos comportamientos animales no se deben exclusivamente al instinto de supervivencia, como cuando se dan recompensas a perros y gatos para su adiestramiento y la realización de trucos, o la coordinada y específica búsqueda de hígados de tiburones blancos por parte de una manada de orcas, sin mayor interés por sus músculos, cartílagos o el resto de sus vísceras. No obstante, sería fácil acordar que los osos hormigueros gigantes, perros, gatos u orcas no se encuentran, en lo absoluto, preocupados por las complicaciones derivadas de sus dietas.

[1] Estudiante de VI semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. nigarciare@unal.edu.co

balanza energética hacia el superávit: las calorías adquiridas sobrepasan las usadas. La obesidad, hoy en día, es una de las grandes problemáticas en salud pública. Para el 2016, *650 millones* de personas en todo el mundo la padecían. Al comparar este número con la población de tres ciudades capitales, se encuentra que corresponde a 17 Tokios, 30 Ciudades de México o 60 Bogotá. La cifra, ya lo suficientemente alarmante, alcanzará los *1.000 millones* en el 2025. Sus complicaciones, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares o el cáncer, agravan todavía más la situación (Boutari y Mantzoros, 2022). Una de las aristas que delimitan su aproximación es la regulación del apetito y de la saciedad o, en otras palabras, la regulación del consumo alimentario, contraparte del gasto energético.

La siguiente pregunta fácilmente introduce la complejidad conductual de la alimentación humana: si el hambre es una señal de supervivencia, ¿será acaso el único componente del apetito? Cuando se deja de considerar solamente a la supervivencia como determinante de la búsqueda de alimentos, la respuesta es no. Si la necesidad de sobrevivir fuese la única razón, posiblemente no habría que lidiar con las complicaciones de los trastornos alimentarios como la obesidad, puesto que aquellas calorías y nutrientes requeridos para las funciones fisiológicas básicas serían justamente equiparadas con su consumo. Luego no habría cabida para el exceso ni para el defecto -en caso de no haber escasez-. Piense el lector, ahora, en las siguientes situaciones: ¿qué sería una cena navideña tradicional colombiana sin natilla y buñuelos, o una celebración de cumpleaños sin ponqué decorado?; quizá haya tenido un atracón de comida resultado del estrés o de la euforia, o habrá escuchado de un pote de helado para acompañar el despecho amoroso; es probable que haya tenido una deliciosa malteada de brownie y arequipe como postre tras un copioso almuerzo. *¿Qué tienen en común estos escenarios? La motivación por comer en los ejemplos planteados no se*

encuentra circunscrita a la supervivencia, sino al contexto sociocultural, a las emociones y al hedonismo.

La Guía del Apetito es una obra que condensa ordenadamente los eventos desencadenados en nuestro cuerpo antes, durante y después de una ronda de alimentos. Abre al lector las puertas de no solamente el tendido básico fisiológico subyacente, sino también las del resto de los componentes del apetito, del deseo de comer. Es nuestra intención brindar a los estudiantes y profesionales de las ciencias de la salud una visión panorámica de la miríada de factores que están involucrados en el tan aparente simple y mundano acto de comer, que en realidad se encuentra rodeado de toda una constelación de intrincadas y fascinantes interacciones. La Guía se encuentra dividida en las etapas del ciclo alimentario, el cual corresponde a un modelo conceptual denominado “Cascada de la Saciedad”, propuesto en 1987 por John Blundell y su grupo. Sus etapas son: **Hambre**, como aquel momento en el cual el deseo de comer es máximo; **Episodio Alimentario**, donde ocurre la experiencia de la alimentación; **Saciación**, el proceso de suspensión de la ingesta;³ y **Saciedad**, el periodo en el que el apetito se mantiene regulado a la baja (Beaulieu y Blundell, 2021). Como la saciedad es una de las etapas del modelo, “Ciclo Alimentario” (Figura 1A) nos parece un término más apropiado, en cuanto evoca la noción de periodicidad, asociada con el evento de comer. Estas etapas conforman la base de la Guía, pues a partir de cada una de ellas derivan sus capítulos, en los que se seleccionaron e integraron conceptos fundamentales que le permitirán al lector una mejor aproximación al entendimiento del apetito como un fenómeno que va más allá del hambre.

[3] Episodio Alimentario y Saciación se describen juntos; sin embargo, consideramos que es más fácil entender los aspectos sensoriales exteroceptivos y la palatabilidad separados de los eventos que frenan el consumo de alimentos.

Esperamos que su travesía por la Guía le sea de ayuda para el reto que implica navegar en el extenso mar de conocimiento del **Apetito**. Le recomendamos leer

[Rakha et al. \(2022\)](#), un artículo que revisa brevemente el horizonte de factores de la regulación del consumo alimentario: del gen a la cultura.

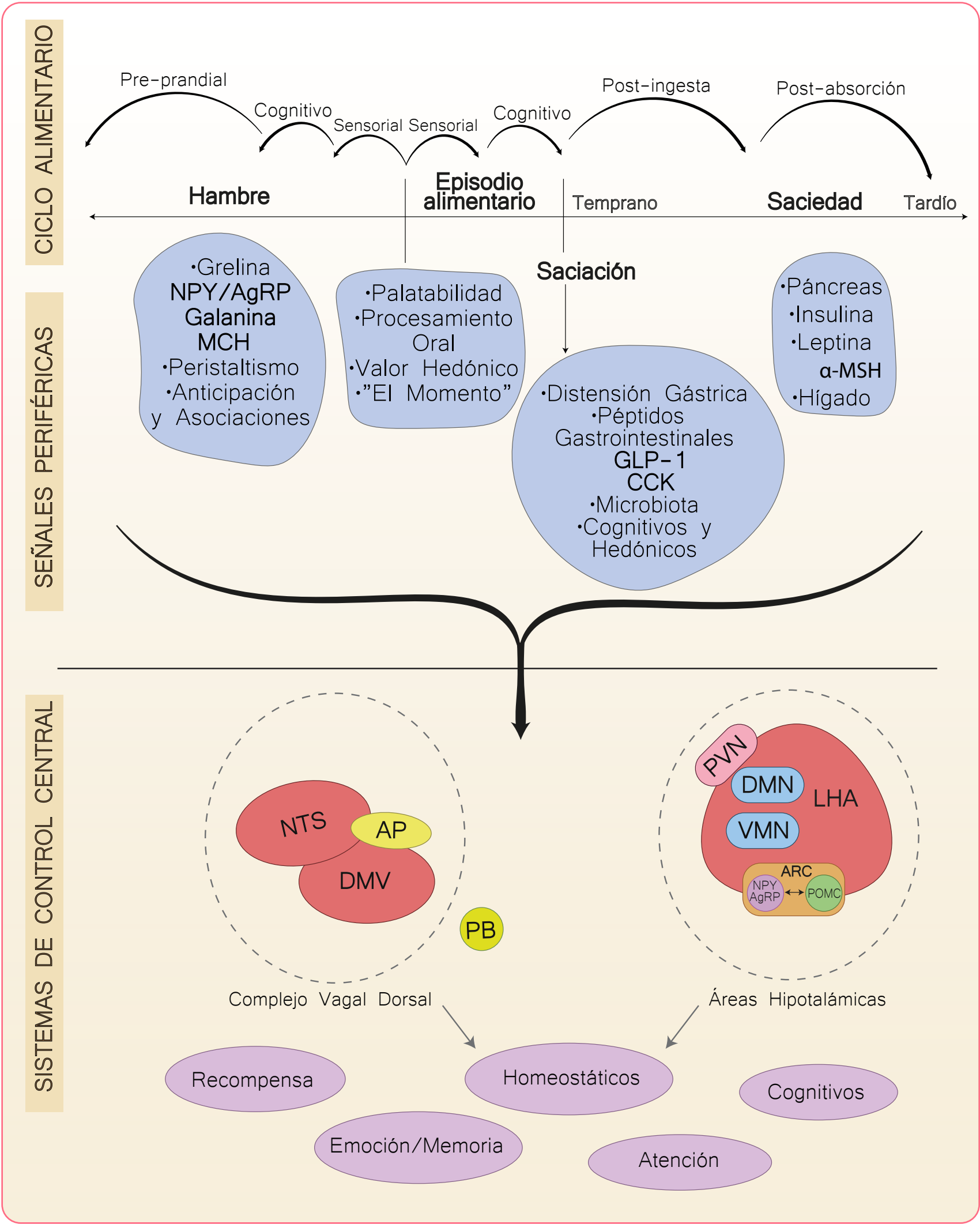


Figura 1A

Ciclo alimentario.

Nota. Sus etapas son hambre, episodio alimentario, saciación y saciedad.

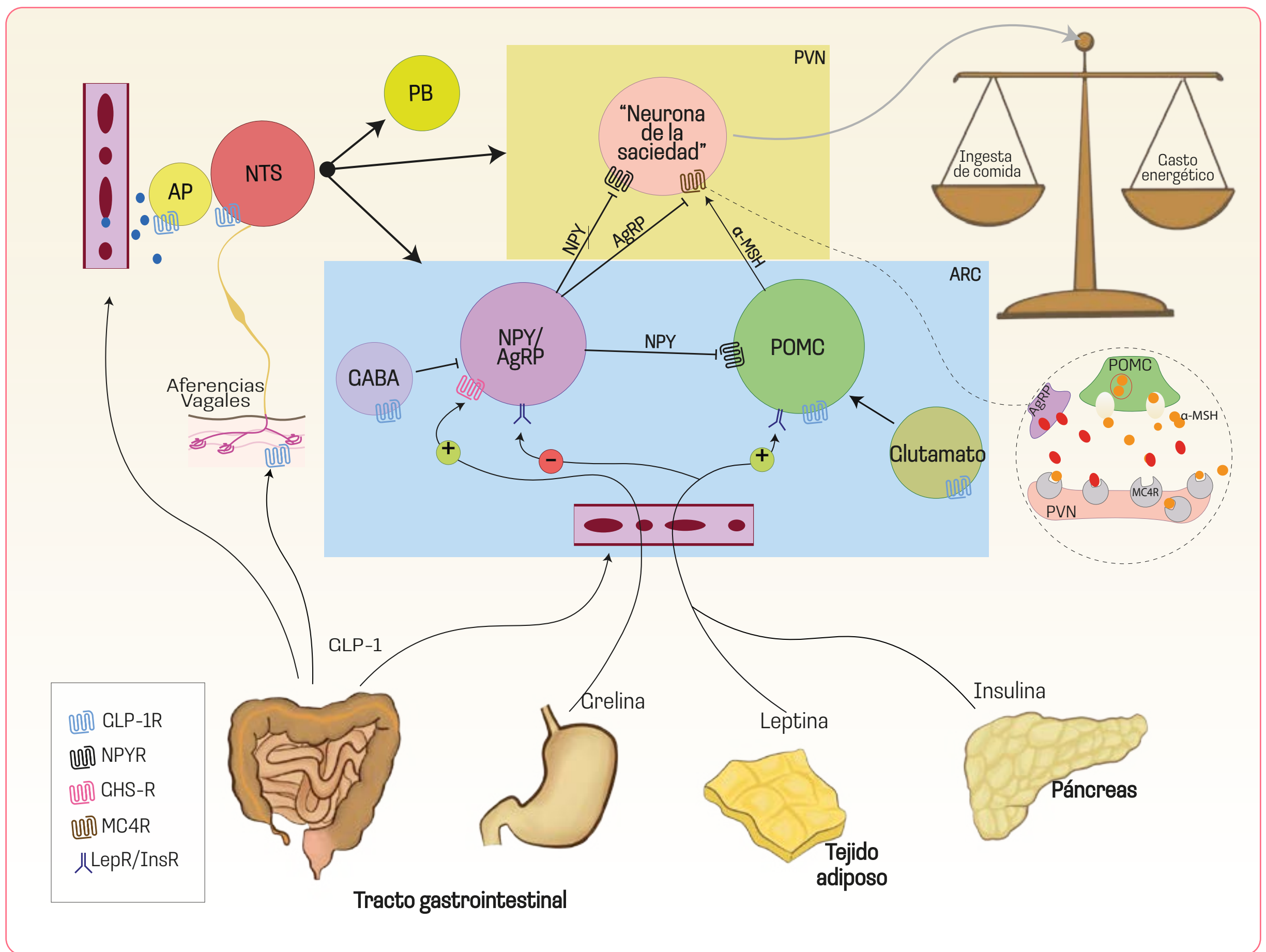


Figura 1B

Interacciones seleccionadas entre señales periféricas y sistemas homeostáticos del tallo cerebral y del hipotálamo.

Nota. **AP**, área postrema; **NTS**, núcleo del tracto solitario; **DMV**, núcleo dorsal motor del vago; **pb**, núcleo parabraquial; **LHA**, área hipotalámica lateral; **ARC**, núcleo arcuato; **DMN**, núcleo hipotalámico dorsomedial; **VMN**, núcleo hipotalámico ventromedial; **PVN**, núcleo paraventricular; **POMC**, proopiomelanocortina; **NPY**, neuropéptido Y; **AgRP**, péptido relacionado con el agouti; **gaba**, ácido γ-aminobutírico; **MCH**, hormona concentradora de melatonina; **GLP-1**, péptido similar al glucagón tipo 1; **cck**, colecistoquinina; **α-MSH**, hormona estimulante de melanocitos α; **GLP-1R**, receptor de GLP-1; **NPYR**, receptor de NPY; **GHS-R**, receptor de grelina; **MC4R**, receptor de melanocortina tipo 4; **LepR**, receptor de leptina; **InsR**, receptor de insulina.

Las figuras 1A y 1B le serán de gran utilidad para emprender la lectura de la Guía. En la **Figura 1A** se esquematiza el modelo del ciclo alimentario. La interacción entre *señales periféricas* (hormonas, como la grelina o la leptina, y estímulos nerviosos, como aquellos provenientes de los órganos de los sentidos o la distensión gástrica) y *sistemas de control central* (homeostáticos, recompensa, emoción y memoria, atención, y cognitivos) en cada etapa del ciclo determinará conductas del **comportamiento alimentario**. En la **Figura 1B** se detallan algunas interacciones entre señales periféricas con sistemas de control central **homeostáticos**: La grelina ("hormona del hambre") estimula neuronas que expresan neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con el agouti (AgRP) en el núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo. Tanto el NPY como el AgRP son orexigénicos, es decir, aumentan el apetito. En este circuito, las proyecciones de estas neuronas alcanzan las "neuronas de la saciedad" del núcleo paraventricular (PVN) para regular a la baja sus acciones. El NPY al unirse a los NPYR *hiperpolariza* la membrana de las neuronas blanco, mientras que el AgRP se une al MC4R, receptor de la α -MSH, de tal manera que el AgRP compite con la α -MSH para unirse al MC4R, y funciona como un agonista inverso.

Por su parte, la leptina ("hormona de la saciedad") estimula neuronas que expresan proopiomelanocortina (POMC) en el ARC y su acción antagoniza la de la grelina. La α -MSH es producto del procesamiento de la POMC, y, al contrario del NPY, *despolariza* las "neuronas de la saciedad" al unirse al receptor MC4R. La insulina tiene una acción similar a la leptina y su efecto es saciante (anorexigénico).

El GLP-1 es un péptido gastrointestinal, liberado por la interacción entre células enteroendocrinas y los nutrientes derivados de una comida; su efecto es saciante. Este último actúa sobre: **i.** ARC, donde activa directa e indirectamente (vía conexiones glutamatérgicas) neuronas POMC, e inactiva indirectamente (vía conexiones GABAérgicas) neuronas NPY/AgRP; **ii.** aferencias vagales, cuyos

"axones centrales" (son neuronas pseudounipolares) contactan con neuronas del NTS; y **iii.** de forma endocrina con neuronas en el AP y en el NTS. El NTS posee múltiples proyecciones en el sistema nervioso central (se ilustran conexiones con el hipotálamo y el núcleo parabraquial [PB]), por lo que las señales periféricas anorexigénicas que lo estimulan inducirán saciación y saciedad.

Referencias

- Beaulieu, K., y Blundell, J. (2021). The Psychobiology of Hunger – A Scientific Perspective. *Topoi*, 40(3), 565-574. <https://doi.org/10.1007/s11245-020-09724-z>
- Boutari, C., y Mantzoros, C. S. (2022). A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: As its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 133, 155217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>
- Rakha, A., Mehak, F., Shabbir, M. A., Arslan, M., Ranjha, M. M. A. N., Ahmed, W., Socol, C. T., Rusu, A. V., Hassoun, A., y Aadil, R. M. (2022). Insights into the constellating drivers of satiety impacting dietary patterns and lifestyle. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1002619. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1002619>

CAPÍTULO I

HAMBRE

María Alejandra Alonso-Ruíz¹

Sergio Rafael Rodríguez-Ávila²

El hambre es definida como el antojo o necesidad urgente de comida, sensación encaminada a comer en respuesta a la necesidad de ingesta calórica. Esta sensación es no cuantificable. En los años 70s se intentó hacer una medición del hambre según la cantidad de comida ingerida, sin embargo, esta presentó un problema ya que los seres humanos no consumen alimento exclusivamente por déficit calórico. Es en este contexto que nace el término de “apetito”, un término que abarca de manera más comprensiva el acto de comer, ya que no implica una causa específica de la ingesta de alimentos ([Andermann y Lowell, 2017](#)).

Hay múltiples mecanismos homeostáticos y cognitivos que promueven la sensación de hambre. En estos procesos es importante la relación entre el sistema nervioso central y el medio interno. Alrededor de la ingesta

de alimentos se crean comportamientos estimulados por la anticipación, el aprendizaje, la motivación y aspectos hedónicos ([Davis, 2018](#)).

Peristaltismo

El peristaltismo es el movimiento del tubo digestivo de proximal a distal asociado con frecuencia a su función como medio de transporte del bolo alimenticio. En el ayuno se da en determinados momentos siguiendo un patrón cíclico, denominado complejo motor migratorio (CMM), para la preparación de la ingesta de alimentos y estimulación del hambre cuando hay requerimiento calórico. Es caracterizado por un patrón de tres fases:

- **Fase I:** No hay movimiento.
- **Fase II:** Contractilidad irregular de proximal a distal cuya intensidad aumenta progresivamente.
- **Fase III:** Punto *máximo* de movimiento intestinal, dura al menos 3 minutos y, en el estómago, es

[1] Estudiante de VIII semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. malonsor@unal.edu.co.

[2] Estudiante de VII semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. serodriguezav@unal.edu.co

inducida por la motilina. Es denominada también como “pico de hambre” ya que es la más percibida por el individuo.

Algunos autores hablan de una fase IV en la que hay un descenso rápido del movimiento hasta retornar a la fase I ([Tack et al., 2021](#)). *Este patrón se repite aproximadamente cada 130 min hasta la siguiente comida y está controlado por factores tanto hormonales como neuronales.*

La principal hormona involucrada es la **motilina**, que es un polipéptido de 22 aminoácidos. Es producida en el intestino delgado específicamente por las células enterocromafines y las células M. Sus cantidades en plasma varían al igual que el ciclo peristáltico y se produce en respuesta al pH ácido en el duodeno posterior a un largo periodo de tiempo sin consumo de alimentos. *La motilina no es producida en modelos murinos y por lo tanto sus acciones han sido poco estudiadas.* La eritromicina es un agonista del receptor de motilina, por lo que es usada para determinar las posibles acciones de la motilina: se puede recrear la sensación percibida en la **fase III**, hay un incremento en la producción de pepsina y se ha visto que actúa en la señalización homeostática y hedónica a nivel de sistema nervioso central ([Figura 2](#)) ([Tack et al., 2021](#)). El receptor de motilina es un receptor acoplado a proteínas G (**GPCR**, por sus siglas en inglés; **Señalización Intracelular I**) ([Smieszek et al., 2022](#)). Se encuentra principalmente en el músculo liso y el sistema nervioso gastrointestinal.

Mecanorreceptores

El nervio vago dota al tracto gastrointestinal de mecanorreceptores capaces de captar el tamaño de la comida ingerida y su composición macronutricional mediante las terminaciones axonales laminares intraganglionares (IGLE), arreglos intramusculares (IMA), y aferencias mucosas (MA); sin embargo, estas terminaciones también juegan un rol en la reaparición del hambre tiempo

después de una haber consumido alimentos (véase **Informando Cuánto y Qué Comemos** en el capítulo 3). La presión gástrica varía durante el peristaltismo del CMM, ya que es menor en la fase 1 y mayor en la fase 3 (por efecto de la motilina). Este patrón contráctil produce señales que son conducidas por las terminaciones del nervio vago al sistema nervioso central. En el humano, el CMM es percibido como estímulo generativo de hambre (contrario a la sensación de saciación que ocurre con la acomodación, batido y vaciamiento gástricos) y es interrumpido temporalmente luego de comer ([Bai et al., 2019](#); [Dixon, Lambert y Lambert, 2015](#); [Tack et al., 2021](#)).

Glucemia

La glucosa es un monosacárido con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$, considerada una importante señal reguladora en el comportamiento alimentario, es sensada por distintas áreas en el hipotálamo, y por señales enviadas al sistema nervioso central por receptores ubicados en el sistema venoso porta, las venas gástricas y el bulbo carotídeo ([Schultes et al., 2016](#)). Según la disponibilidad de glucosa, se liberan neuropéptidos anorexigénicos u orexigénicos, en estados de hiperglucemia e hipoglucemia respectivamente. Un estado agudo de hipoglucemia ha mostrado inducir la sensación de hambre. Este mecanismo se ve alterado en enfermedades metabólicas como la diabetes, en la cual el estado constante de hiperglucemia parece generar sensaciones de hambre cuando el estado hiperglucémico en un paciente sano induce saciación y saciedad.

La glucosa también actúa sobre el sistema dopaminérgico de recompensa promoviendo la ingesta de alimentos. La restricción de sueño ha mostrado incrementar la respuesta de hambre (14-30 %), apetito y consumo de comida chatarra (20-30 %) ([Reutrakul y Van Cauter, 2018](#)). Este mecanismo parece estar involucrado con el incremento de la actividad dopaminérgica en la corteza cingulada anterior derecha, asociada al sistema de recompensa.

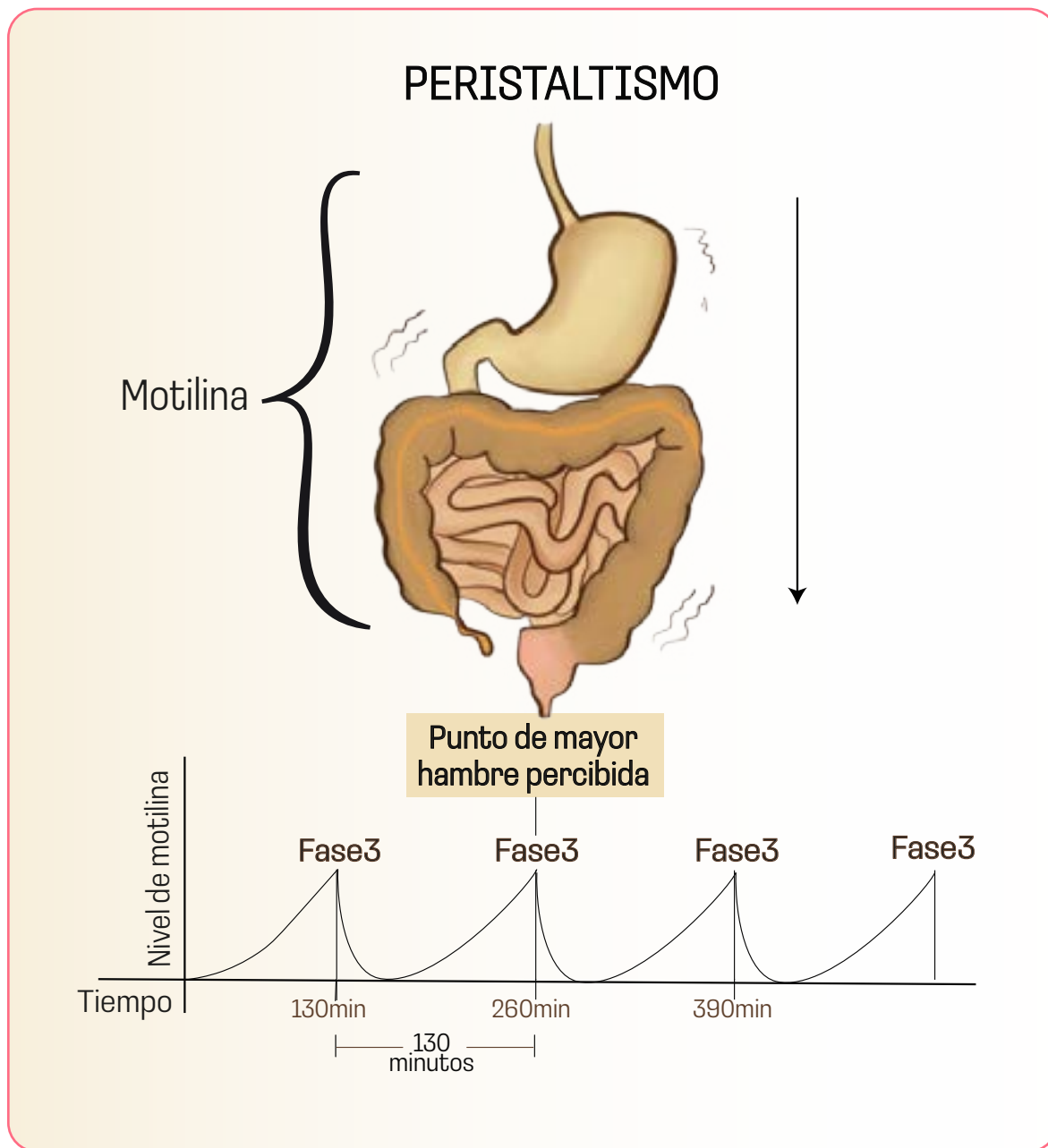


Figura 2
Integración de los mecanismos periféricos involucrados en el hambre.

Grelina

La grelina, tradicionalmente llamada “hormona del hambre”, es un péptido orexigénico compuesto por 28 aminoácidos. Esta hormona es producida en las células P/D1 (también denominadas *X/A-like*), presentes a lo largo del tracto gastrointestinal, fundamentalmente en el estómago. Se ha visto expresión de la grelina en otros órganos, como la hipófisis, hipotálamo, placenta, corazón, hígado, páncreas, gónadas, pulmones y linfocitos (Sassi, Morgan y Davies, 2022).

La liberación de grelina es mediada por señales provenientes del sistema nervioso central, más concretamente de la médula oblonga y la médula espinal, en respuesta al estrés medioambiental o metabólico que incrementa el requerimiento de energía. Las señales son llevadas a través del nervio vago y los nervios simpáticos espinales al estómago. La estimulación de las señales del sistema nervioso central es multifactorial; dentro de los procesos que estimulan la señalización están: la producción de endocannabinoides (involucrados tanto en el estímulo hedónico como en el estímulo homeostático), el sistema mesolímbico dopaminérgico (involucrado en los sistemas de recompensa), y la señal homeostática producida por proyecciones glutamatérgicas al hipotálamo lateral desde la corteza prefrontal media (con influencias hipocámpales en la alimentación condicionada a señales externas), las cuales, haciendo uso de proyecciones orexigénicas (en este circuito, con orexinas), alcanzan el núcleo dorsal motor del vago, para que las eferencias vagales estimulen la liberación de grelina en el estómago (Figura 3) (Al Massadi *et al.*, 2019; Davis, 2018; Timper y Brüning, 2017).

La grelina es liberada al medio por las células p/d1 en dos formas. La más abundante en plasma es el péptido sin modificaciones; la otra forma es la grelina acilada, con presencia de un octanoilo unido a la serina de la posición 3. Esta acilación es catalizada por la enzima

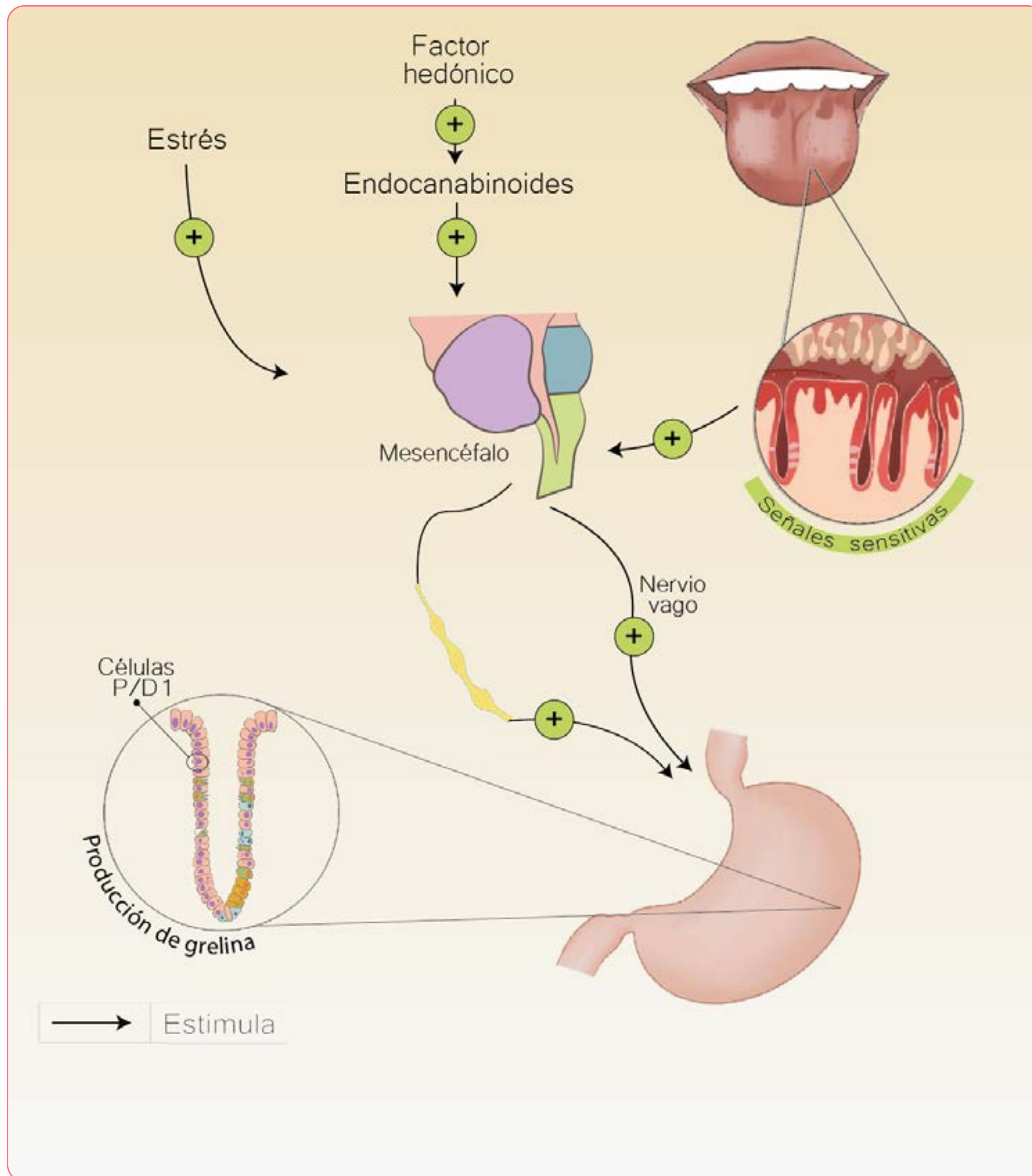


Figura 3
Estimulación de la liberación de grelina.

Señalización Intracelular I:

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) son una familia de proteínas constituidas por una cadena de aminoácidos que atraviesa la membrana celular 7 veces ("serpentina"). Su extremo amino terminal se localiza en la porción extracelular, y su extremo carboxilo en el interior. Son denominados así ya que ejercen su acción en conjunto con una serie de proteínas heterotriméricas conformadas por subunidades alfa, beta y gamma: las proteínas G* (p. ej., Gs, Gi/O, Gq/11, G12/13, Golf, Gustducina). Al ser activado el receptor, las proteínas G (así llamadas porque tienen la capacidad de hidrolizar GTP) inician cascadas de señalización que modulan positiva o negativamente canales iónicos y reacciones enzimáticas, una vez desplacen la molécula de GDP que tienen unida por una molécula de GDP (proteína G con GDP = inactiva; proteína G con GTP = activa) (Alcántara *et al.*, 2022).

* A estas proteínas G, las heterotriméricas, se les podría denominar también proteínas G "grandes", para diferenciarlas de las proteínas G "pequeñas" o monoméricas, como *Ras*, *Rheb*, *Rho* o *Rab*.

goat (ghrelin O-acyltransferase) presente en estómago, páncreas, músculo esquelético, corazón, intestino y huesos (Sassi *et al.*, 2022).

La grelina tiene su acción sobre el **receptor del secretágo de la hormona de crecimiento** o receptor de grelina (GHS-R). Este es un GPCR que estimula la liberación de hormona del crecimiento por la hipófisis anterior. Sobre la isoforma 1b del receptor actúa la forma sin modificaciones de la grelina, cuyas funciones no han sido descritas aún. Sobre la **isoforma 1a** actúa la forma acilada,

a partir de la interacción se producen las acciones de la grelina sobre el aprendizaje, comportamiento alimentario, alimentación hedónica, y la motivación para la búsqueda de comida (Figura 4A) (Pradhan, Samson y Sun, 2013).

Señalización Intracelular II:

HETERODIMERIZACIÓN DE RECEPTORES

Los GPCRs pueden existir como dímeros u oligómeros estables preformados, o como estructuras dinámicas moduladas por sus ligandos. La heterodimerización es la acción conjunta entre dos receptores con distintos ligandos para la modulación de sus acciones y efectos (Cordisco Gonzalez, 2022).

Correlación Clínica I:

GRELINA Y OBESIDAD

La grelina estimula el consumo de alimentos y tiende a disminuir los lapsos que hay entre comidas. Por otro lado, aumenta el tiempo de consumo y el tamaño de las comidas. Es debido a estas funciones que se ha planteado un posible rol dentro de la fisiopatología de la obesidad (Morin, Hozer y Costemale, 2018). Los niveles de grelina están asociados negativamente con el índice de masa corporal. Sin embargo, se ha visto que en pacientes obesos los niveles de grelina están disminuidos en comparación con la población sana, lo que podría deberse a un sistema de adaptación a la exposición a largo plazo a el balance positivo de energía. De igual manera, la pérdida de peso puede estar acompañada de un incremento en los niveles de grelina, y, por consiguiente, de un incremento en la ingesta de comida, lo que podría explicar la ganancia de peso posterior a la realización de dietas para adelgazar.

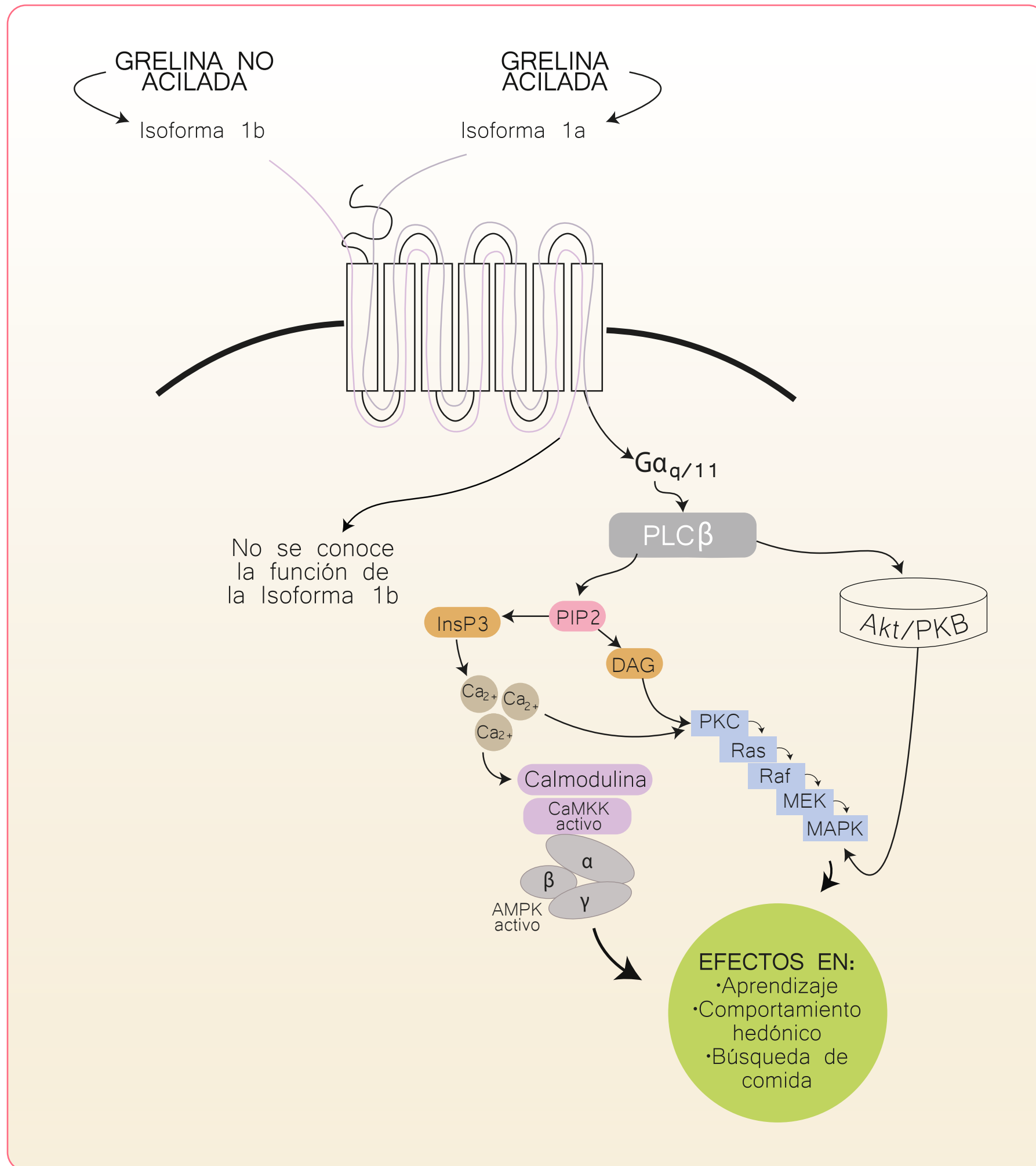


Figura 4A

Receptor de grelina: localización y señalización.

Nota. **PLC β** , fosfolipasa c β ; **INS P 3**, inositol 1,4,5-trifosfato; **DAG**, diacilglicerol; **PIP2**, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; **Akt/PKB**, proteína quinasa B; **CaMKK**, quinasa de la proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina; **AMPK**, quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato; **PKC**, proteína quinasa C; **MAPK**, proteína quinasa activada por mitógenos.

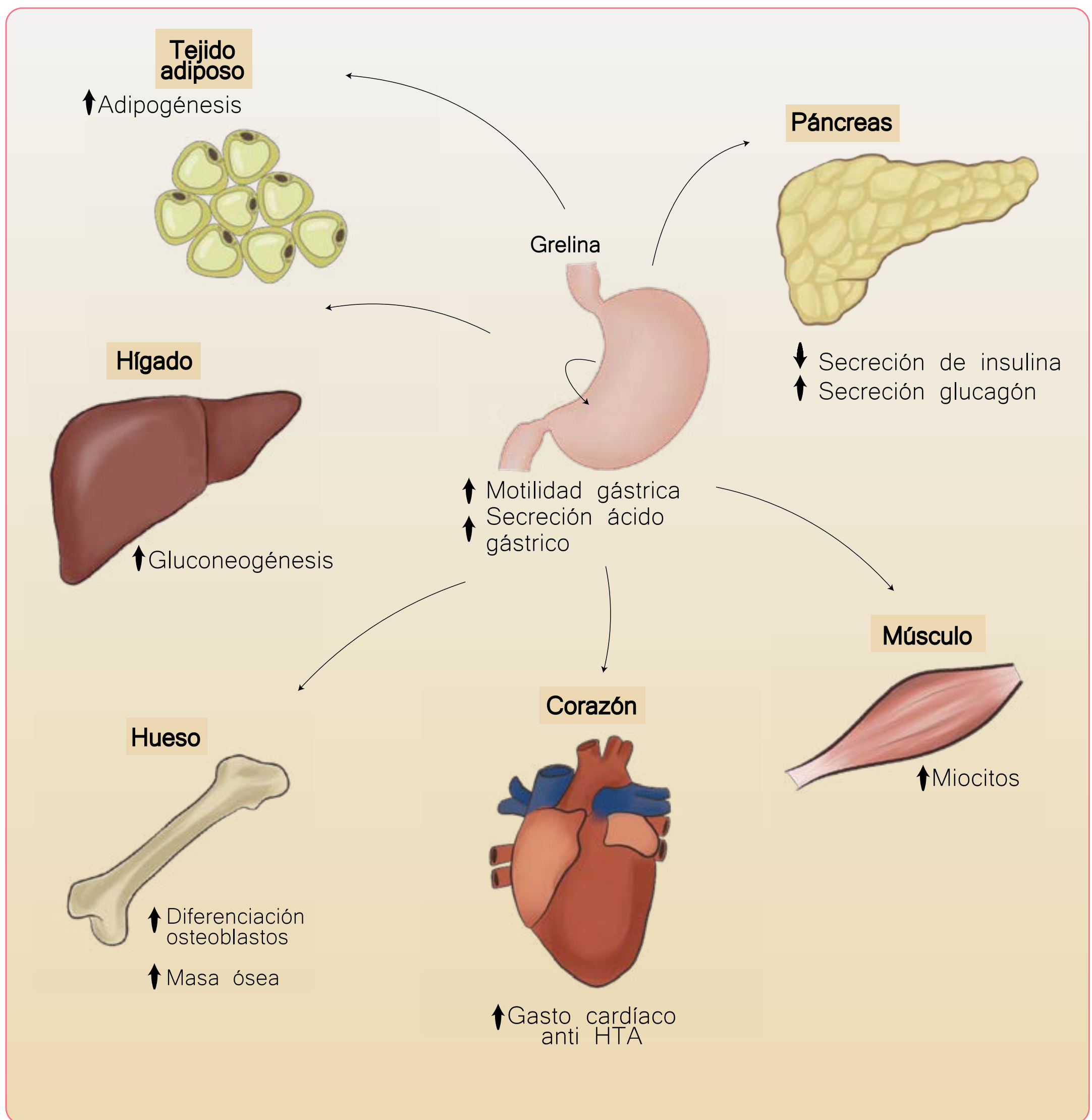


Figura 4B

Efectos sistémicos de la grelina.

Nota. HTA, hipertensión arterial.

Correlación Clínica II: GRELINA Y DIABETES

La grelina tiene una función hiperglucemiante mediante la inhibición de liberación de insulina. Por lo que se ha considerado que tiene un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y en la diabetes. Si bien en la obesidad se tiene una disminución en los niveles de grelina, la grelina parece tener tempranamente un papel en la adquisición de la obesidad incrementando la ingesta de comida. Así mismo, participa en la fisiopatología de la diabetes manteniendo estados de hiperglucemia prolongados. Posterior a la instauración de las dos enfermedades, parece haber un descenso regulatorio de los niveles de grelina. Se ha planteado el bloqueo mediante antagonistas de grelina como parte del tratamiento de la diabetes y la obesidad (Poher, Tschöp y Müller, 2018).

Después de liberada, la grelina ejerce acciones por vía sanguínea y a través del nervio vago; su característica lipofílica le permite un paso sencillo a través de la barrera hematoencefálica. A nivel central, la señalización del receptor de grelina actúa sobre el núcleo arcuato en dos grupos neuronales principales como describe Davis (2018):

1. Neuronas productoras de **neuropéptido Y** (NPY) y **proteína relacionada con el agouti** (AgRP), en las que posteriormente las señales participarán en la anticipación de la comida, el aprendizaje, el comportamiento alimentario y la búsqueda de comida.
2. Neuronas productoras de **proopiomelanocortina** (POMC). Estas células producen precursor de la **hormona estimulante de melanocitos alfa** (α -MSH) y el **transcrito regulado por cocaína-anfetamina** (CART), que detienen la señaliza-

ción de hambre. El efecto de la grelina sobre estas neuronas es de tipo inhibitorio.

A nivel periférico, tiene efectos en la glucemia, funcionamiento cardiovascular, y en el aumento o disminución de peso a corto y largo plazo. A nivel pancreático, genera una disminución en la producción de insulina y un aumento en la producción de glucagón en individuos sanos. Bajo ciertas circunstancias en las que generalmente hay trastornos de la alimentación o enfermedades asociadas a la homeostasis energética el efecto pareciera ser contrario (**Correlación Clínica I y II**). Lo que se ha planteado es que el efecto hiper o hipoglucemiante indirecto que genera depende de la heterodimerización del GHS-R con el receptor de somatostatina 5, y, a su vez, este depende de la relación somatostatina/grelina en suero (**Señalización Intracelular II**) (Pradhan *et al.*, 2013).

En tejido adiposo, la grelina aumenta la adipogénesis y reduce la lipólisis y termogénesis, generando aumento en las reservas energéticas. A nivel óseo, estimula la diferenciación y proliferación de osteoblastos, mientras que inhibe la acción de los osteoclastos, lo que aumenta la mineralización ósea. Igualmente, promueve la proliferación de los miocitos en músculo esquelético. A nivel cardíaco, se ha visto acción en el mejoramiento del gasto cardíaco y es un factor protector contra el aumento de la presión arterial (**Figura 4B**) (Pradhan *et al.*, 2013). La grelina tiene una relación inversamente proporcional con el índice de masa corporal. Se ha visto que en pacientes con condiciones como la anorexia nervosa hay un incremento de los niveles de grelina, mientras que, en pacientes obesos, la cantidad de grelina es menor (Andrews, 2019).

AgRP/NPY

Cuando se hace referencia a los actores orexigénicos, se debe hablar primeramente del **péptido relacionado con**

el agouti (AgRP) y del **neuropéptido Y** (NPY). Estos se caracterizan por ser neuropéptidos centrales y multifacéticos. En el caso nutricional, son liberados por diversas señales periféricas, las cuales activan primeramente a un núcleo en específico del hipotálamo, que está relacionado con el hambre. Dicho núcleo se denomina **núcleo arcuato** (Baldini y Phelan, 2019; Comeras, Herzog y Tasan, 2019).

El AgRP es un neuropéptido de 50 aminoácidos producido a partir de una proproteína escindida posttraduccionalmente. Las neuronas que expresan AgRP detectan señales de la leptina, grelina e insulina circulantes. El AgRP responde por medio de proyecciones cerebrales a diversas áreas del cerebro. Se sabe que la sobreexpresión de este neuropéptido puede generar un potencial estado de hiperfagia y obesidad, mientras que su ablación puede inducir anorexia (Vohra *et al.*, 2022).

Por su parte, el NPY es un péptido de 36 aminoácidos que se encuentra en el núcleo arcuato, núcleo paraventricular y núcleo ventromedial del hipotálamo, además del hipocampo y la amígdala. Este péptido juega un papel en la regulación energética, homeostasis y almacenamiento de grasa. Sus receptores son GPCRs: NPYy1 a NPYy6. Este péptido inhibe las señales anorexigénicas por medio de los receptores NPYy1 y NPYy5. Este último receptor es un posible blanco farmacológico para el manejo de la obesidad ya que se ha demostrado que, tras la administración de antagonistas del NPYy5, suprime la ingesta de alimentos, además de ejercer acciones anti-obesidad, como una disminución sustancial en la ganancia de peso corporal (Vohra *et al.*, 2022).

Estos neuropéptidos ejercen su acción por medio de diversas respuestas generadas ante el déficit energético, lo cual activa las neuronas AgRP/NPY, que, aparte de liberar estos dos componentes, liberan ácido γ -aminobutírico (GABA), lo que resulta en señales anti-termogénicas y en acciones orexigénicas. El AgRP, por su parte, antagoniza el **receptor de melanocortina tipo 4** (MC4R), mientras que el NPY inhibe las neuronas POMC del

núcleo arcuato y las neuronas de la hormona liberadora de tirotropina (TRH)/MC4R por medio de los receptores NPYy1/NPYy5. Esto tiene como consecuencia el aumento no solo de la ingesta de comida, sino también de su búsqueda y acaparamiento (Comeras *et al.*, 2019).

La regulación de estos neuropéptidos se relaciona con la grelina, la cual activa las neuronas AgRP/NPY en el núcleo arcuato cuando hay deficiencia energética, generando así la señal para la ingesta de comida. La grelina biológicamente activa es aquella postraduccionalmente acilada, que se une al GHS-R1a (el cual está acoplado a una proteína Gq/11) en el núcleo arcuato. Esta unión estimula la fosfolipasa C β (PLC β) y la proteína quinasa C (PKC). La PLC- β induce la producción de inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3), que se une a receptores en el retículo endoplasmático para permitir la salida de Ca⁺² y así aumentar su concentración a nivel intracitoplasmático. Subsecuentemente, se estimula la vía de la quinasa de la proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKK), la cual fosforila y activa la quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato (AMPK). Como consecuencia, se inhibe la acetil-CoA carboxilasa (ACC), disminuyendo la producción de malonil-CoA (MCA). Esto aumenta la oxidación de ácidos grasos (FAO, por sus siglas en inglés), pues MCA inhibe la carnitina palmitoiltransferasa 1a (CPT-1a). El incremento de la FAO aumenta a su vez la regulación de la proteína desacopladora 2 (UCP-2), dado el aumento en la concentración de radicales libres, resultado de la FAO. La activación de la UCP-2 es fundamental para la activación de las neuronas AgRP/NPY. Por otro lado, la proteína homeobox específica del cerebro (**BSX**) interactúa con la proteína *forkhead box O1* (**FOXO-1**), un factor de transcripción de AgRP; BSX también interactúa con la *proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP fosforilada* (**pCREB**) para aumentar la expresión de NPY, lo que da como resultado la activación de las neuronas AgRP/NPY y de su actividad orexigénica (Figura 5) (Vohra *et al.*, 2022).

Habiendo entendido la regulación molecular, se puede pasar a las acciones que tienen estos neuropéptidos en el cuerpo humano. Se encuentra, en primer lugar, que el neuropéptido Y es uno de los péptidos que actúan en el eje intestino-cerebro. El NPY es un neurotransmisor a nivel periférico y central con funciones paracrinas y endocrinas que permite generar una acción integrativa

de señales homeostáticas periféricas en los procesos centrales (Comeras *et al.*, 2019).

Las acciones de las neuronas AgRP/NPY son diversas y de suma importancia. Primordialmente tienen estrecha relación con el metabolismo de la glucosa, debido a que la activación de estas neuronas promueve la búsqueda e ingesta de comida. Posteriormente, cuando ya se

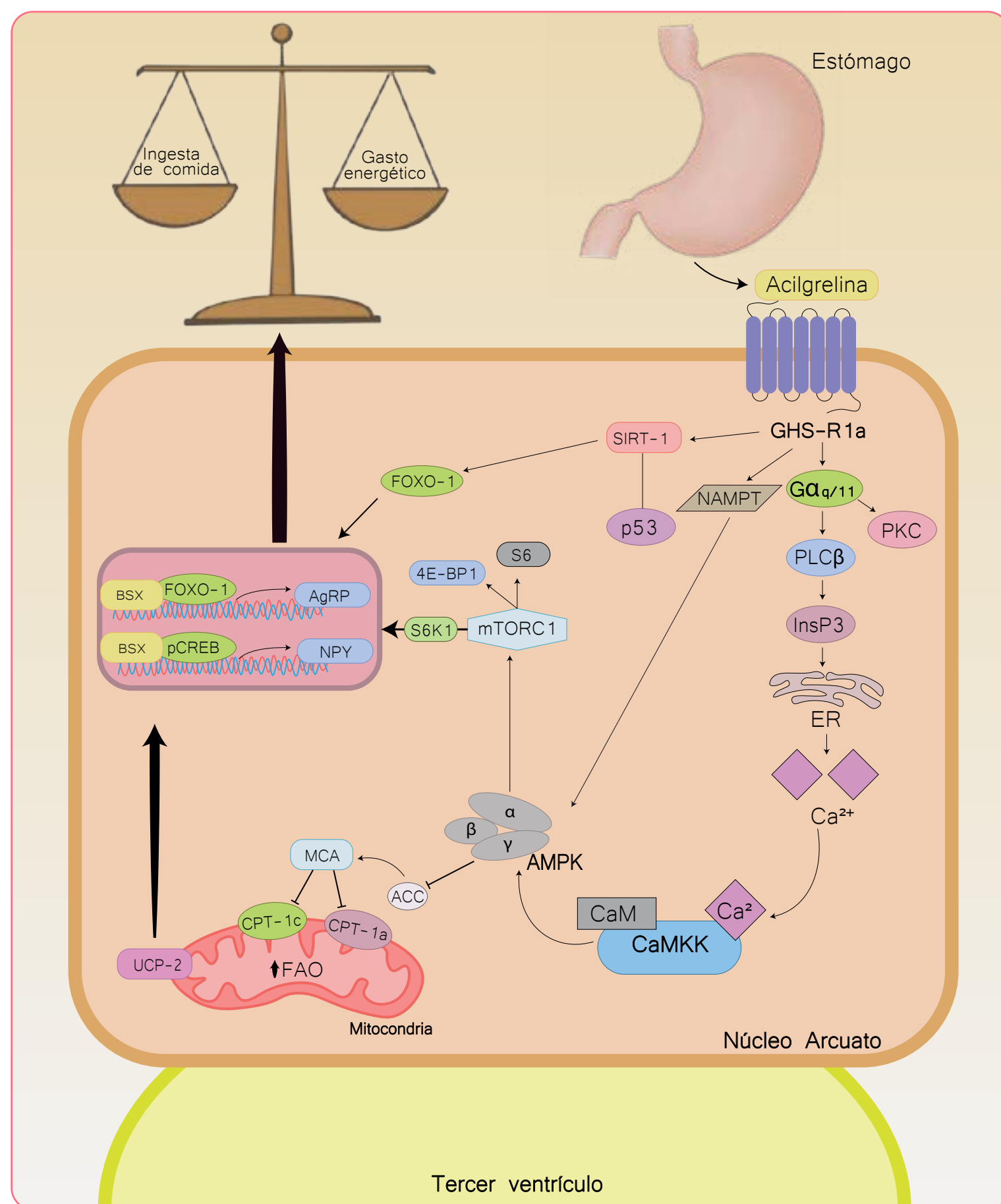


Figura 5

Resumen señalización AgRP/NPY.

Nota. **AgRP**, péptido relacionado con el agouti; **NPY**, neuropéptido Y; **GHS-R1a**, receptor de grelina isoforma 1a; **PLCβ**, fosfolipasa cβ; **InsP3**, inositol 1,4,5-trifosfato; **PKC**, proteína quinasa C; **NAMPT**, nicotinamida fosforibosiltransferasa; **SIRT-1**, sirtuína-1 desacetilasa dependiente de NAD; **BSX**, proteína homeobox específica del cerebro; **FOXO-1**, proteína forkhead box O1; **pCREB**, proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP fosforilada; **cAMP**, monofosfato de adenosina cíclico; **CaM**; calmodulina; **CaMKK**, quinasa de la proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina; **AMPK**, quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato; **ACC**, acetil-CoA carboxilasa; **MCA**, malonil-CoA; **CPT-1a/1c**, carnitina palmitoiltransferasa 1a/1c; **FAO**, oxidación de ácidos grasos; **UCP-2**, proteína desacopladora 2; **4E-BP1**, proteína 1 de unión al factor de iniciación eucariota 4E; **S6K1**, quinasa beta-1 de la proteína ribosomal S6; **mTORC1**, diana de rapamicina en células de mamífero complejo 1.

ha comido, los niveles de glucosa en sangre aumentan, lo que hace que (por mecanismos que veremos más adelante) se activen las neuronas POMC, y, aunque no está determinado si la glucosa puede inhibir directamente la acción de la AgRP, se sabe que tanto las neuronas POMC como las AgRP/NPY (en una minoría) tienen canales de potasio dependientes de ATP, los cuales son regulados por la captación de glucosa. Dependiendo de la inhibición o activación de estos canales, la neurona se despolariza o se hiperpolariza. En neuronas POMC, el aumento de ATP, vía glucólisis, causa su inactivación y la consecuente despolarización. En neuronas AgRP/NPY, por medio de la señalización de la insulina (véase *Insulina* en el capítulo 4), estos canales son activados, la neurona se hiperpolariza y disminuye su *firing rate*. Además, disminuye la transcripción de AgRP por la fosforilación y exclusión de FOXO-1 del núcleo (Zagmutt *et al.*, 2018).

Otra de las grandes interacciones de las neuronas AgRP/NPY es con los ácidos grasos. En relación con esto, estudios con ratones han demostrado que la administración intracerebroventricular de ácidos grasos de cadena larga inhibe la expresión de NPY y AgRP en el hipotálamo. En el hipotálamo del roedor se expresan los receptores para ácidos grasos GPR120 y GPR40, de manera tal que las neuronas POMC y AgRP/NPY posiblemente sensan el contenido de ácidos grasos en el hipotálamo para regular la ingesta de comida y el metabolismo energético. Por ejemplo, las neuronas AgRP/NPY regulan el metabolismo lipídico periférico, promoviendo la lipogénesis a través del sistema nervioso simpático. Se ha demostrado, adicionalmente, que la supresión de la carnitina aciltransferasa en neuronas AgRP/NPY aumenta el uso periférico de ácidos grasos y baja el uso de glucosa en una ronda de alimentos luego de un periodo de ayuno (Zagmutt *et al.*, 2018).

Por último, se ha descrito que las mismas neuronas que regulan la ingesta de energía pueden a su vez controlar la termogénesis inducida por alimentación. Esto se demostró en roedores a los cuales se les administró

AgRP intracerebroventricular, lo que tuvo como resultado la supresión del tono simpático en el tejido graso marrón, disminuyendo así la termogénesis (Zagmutt *et al.*, 2018)

Orexinas

La búsqueda de comida es tan importante como la comida misma. La motivación para desempeñar actividades locomotoras asociadas con la adquisición de alimentos parece tener origen en neuronas del área hipotalámica lateral que sintetizan unos neuropéptidos denominados orexinas (o hipocretinas). Se han descrito dos orexinas: OX-A y OX-B, las cuales derivan del procesamiento de un mismo producto génico (prepro-orexina), y poseen dos receptores de tipo GPCR, OX₁R y OX₂R (Dale *et al.*, 2022). En el contexto de la homeostasis energética, estos grupos neuronales son activados en respuesta a estímulos como los niveles de nutrientes (interocepción), la grelina o la disponibilidad de alimentos altamente palatables (Muthmainah *et al.*, 2021; Peleg-Raibstein *et al.*, 2023). Además del comportamiento alimentario, el sistema de las orexinas tiene injerencia en la regulación del ciclo sueño-vigilia, nivel de conciencia, centros de la **recompensa**, procesos cognitivos y control motor, debido a sus múltiples proyecciones a lo largo del neuroraje (Chieffi *et al.*, 2017).

Galanina

La **galanina** es un neuropéptido orexigénico que consta de 30 aminoácidos en humanos y 29 aminoácidos en otros mamíferos (Ericson y Haskell-Luevano, 2018). Ella se deriva de una estructura denominada preprogalanina (PPGAL), que es un péptido de 123 aminoácidos que contiene una secuencia señal de 1-19 aminoácidos y un péptido precursor de galanina de 104 aminoácidos (Zhu *et al.*, 2022). Se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central; se encuentra en el hipotálamo, además

de otros órganos, como el páncreas, intestino, placenta, entre otros (Bili *et al.*, 2017).

Este neuropéptido se expresa en diversas zonas en el SNC, primordialmente en el hipotálamo, en el núcleo paraventricular y el núcleo arcuato, además de la amígdala, el locus cerúleo, el núcleo dorsal del rafe. Las proyecciones galaninérgicas son ampliamente distribuidas. Además, la galanina interactúa con varios sistemas de neurotransmisores, como GABA, glutamato y dopamina, en el núcleo arcuato; y dopamina y noradrenalina, en el núcleo paraventricular (Genders Scheller y Djouma, 2020).

Este neuropéptido presenta afinidad a los receptores de galanina 1, 2 y 3 o GALR1 GALR2 y GALR3, los cuales son GPCRs. Estos difieren entre sí en el acoplamiento funcional y las vías de transducción de señales, lo que hace que los efectos de este neuropéptido se diversifiquen (Figura 6A) (Ericson y Haskell-Luevano, 2018). Algunos receptores de este neuropéptido han mostrado homodimerización o internalización tras la unión de la galanina, mientras que otros pueden formar heterómeros, los cuales pueden integrar señales del sistema de monoaminas para modificar la neurotransmisión (Genders *et al.*, 2020).

GALRI

Este receptor destaca por su gran conservación entre especies. Al momento de su activación, da lugar a la inhibición de adenilato ciclasa. Por otro lado, se conoce que el GALR1 interviene en la actividad de los canales de calcio y potasio. Su expresión es mayoritariamente en el SNC, más específicamente en la amígdala, la corteza cerebral y la sustancia negra, además de otros órganos como el corazón, los testículos, el intestino grueso y el intestino delgado (Genders *et al.*, 2020). La activación de este receptor, vía Gi/O, disminuye la actividad de CREB y activa la proteína AS160, generando así un aumento en la captación de glucosa, por el incremento en la expresión de GLUT4 (Fang *et al.*, 2020).

GALR2

Es el receptor mayormente distribuido. Su activación es acoplada a proteínas Gq y Gs. Por vía Gq, activa, por un lado, la PLC β causando la activación de la PKC, tras la liberación de calcio intracelular, y, por el otro, aquella de la proteína quinasa B (Akt/PKB). Este receptor se puede encontrar en el cerebro, más específicamente en el núcleo dentado y cingulado, así como en los núcleos posterior del hipotálamo, supraóptico y arcuato, y en otros órganos como el pulmón, el tracto gastrointestinal, el corazón y el músculo estriado, entre otros (Genders *et al.*, 2020).

Se ha demostrado que los agonistas de este receptor mejoran el metabolismo sistémico de la glucosa, disminuyen la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, posiblemente gracias a la modulación de la expresión de PGC-1 α y GLUT4. (Fang *et al.*, 2020).

GALR3

Este receptor presenta una actividad inhibitoria. Al igual que el GALR1, está presente en el cerebro, más específicamente en la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal, el tálamo e hipotálamo de los roedores (Genders *et al.*, 2020). Este receptor se conoce como un neuromodulador inhibitorio de acetilcolina y GABA, al igual que de 5-HT, dopamina, noradrenalina y glutamato, debido a la inhibición de la liberación de estos neurotransmisores (Genders *et al.*, 2020).

La galanina regula canales de potasio, la adenilato ciclasa y la PLC β , gracias a la unión de receptores de alta afinidad acoplados a proteínas Gi/GO, es decir, por la unión a los receptores GALR1 y GALR3. Además, por su amplia distribución, interviene en múltiples procesos, que, para fines académicos, dividiremos en tres grandes pilares (Bili *et al.*, 2017). Interviene, en primer lugar, en el sistema nervioso central, donde tiene acción sobre la regulación del sueño, el umbral del dolor, el aprendizaje y

la memoria, la nocicepción y la ansiedad, entre otros. En segundo lugar, está presente en el metabolismo neuroendocrino, en donde se encuentra la regulación de ingesta de comida, el crecimiento y la reproducción. El tercer pilar es la regulación de la secreción de ácido gástrico.

Se conoce que este neuropéptido participa en la modulación del sistema neuroendocrino y en el monoaminérgico, lo que le da un papel importante no solo en la ingesta de comida, sino también en el comportamiento y diversas alteraciones como la ansiedad y la depresión (Narváez *et al.*, 2015).

Por otra parte, uno de los papeles fundamentales de la galanina es la inhibición de la secreción de insulina por medio de sus receptores en la célula beta pancreática, además de la elevación de la proteína GLUT4, la cual también aumenta su translocación desde vesículas intracelulares a la membrana plasmáticas en músculo esquelético y tejido adiposo para así mantener la sensibilidad a la insulina. Esto se debe a que la vía canónica de la señalización de la insulina tiene como componentes Akt/PKB y AS160, los cuales también son factores de importancia en la señalización de la galanina (Fang *et al.*, 2020).

En modelos murinos se ha observado que los niveles de glucosa disminuyen luego de la inyección de galanina en el núcleo paraventricular, lo que ha llevado a pensar que la galanina puede revertir cuadros de hiperglucemia. Otros resultados muestran que la galanina incrementa el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de la insulina en tejido adiposo, y en músculo cardíaco y esquelético en modelos murinos (Figura 6B). Todo esto lleva a pensar que existe un sinergismo entre la galanina y la insulina en el tratamiento de la resistencia a la insulina a través de la vía Akt/PKB-AS160-GLUT4 (Fang *et al.*, 2020).

Por otro lado, múltiples estudios con murinos con mutaciones en las que se sobre-expresa la galanina en el hipotálamo han demostrado una preferencia por dietas ricas en grasa, lo que puede sugerir que la galanina tiene un papel en la ingesta de grasa alimentarias.

Asimismo, la administración de galanina paraventricular muestra una influencia en la ingesta de comida y en el funcionamiento metabólico en modelos murinos; mientras que en seres humanos se ha demostrado la presencia de galanina en tejido adiposo visceral, lo que también hace pensar en un papel importante en la regulación del apetito por funciones endo, auto y paracrinas de este neuropéptido (Bili *et al.*, 2017).

Las funciones de la galanina son muy variadas, y es posible que tenga un papel en la adicción a y/o antojos de alimentos ricos en grasas y azúcares. Se sabe que la administración de galanina en modelos murinos induce la ingesta de alimentos en ratas saciadas. Esto se debe a que este neuropéptido envía señales desde la región parvocelular anterior de núcleo paraventricular hasta la eminencia media, zonas fundamentales en los procesos de adicción, lo que hace pensar que los efectos orexigénicos de la galanina están son causados por la activación que ejerce en el sistema dopaminérgico mesolímbico que estimula la liberación de dopamina sináptica (Genders *et al.*, 2020).

MCH

La **hormona concentradora de melanina** (MCH) es un péptido cíclico hipotalámico multifuncional que se ha conservado entre especies. Este cumple una función principal en el comportamiento alimentario y en la homeostasis energética (Presse *et al.*, 2014). La MCH se une a dos GPCRs clase I. El primero se denomina MCH-R1 (o SLC1), el cual es codificado por el gen *MCH-R1*, que consta de dos exones que codifican para una proteína de 353 aminoácidos. Esta proteína tiene a su vez siete dominios transmembrana, tres sitios de N-glicosilación en la parte N-terminal que aportan en la orientación a la superficie celular y múltiples sitios de fosforilación en los bucles intracelulares. Estos, se considera, se relacionan con el proceso de internalización de MCH-R1

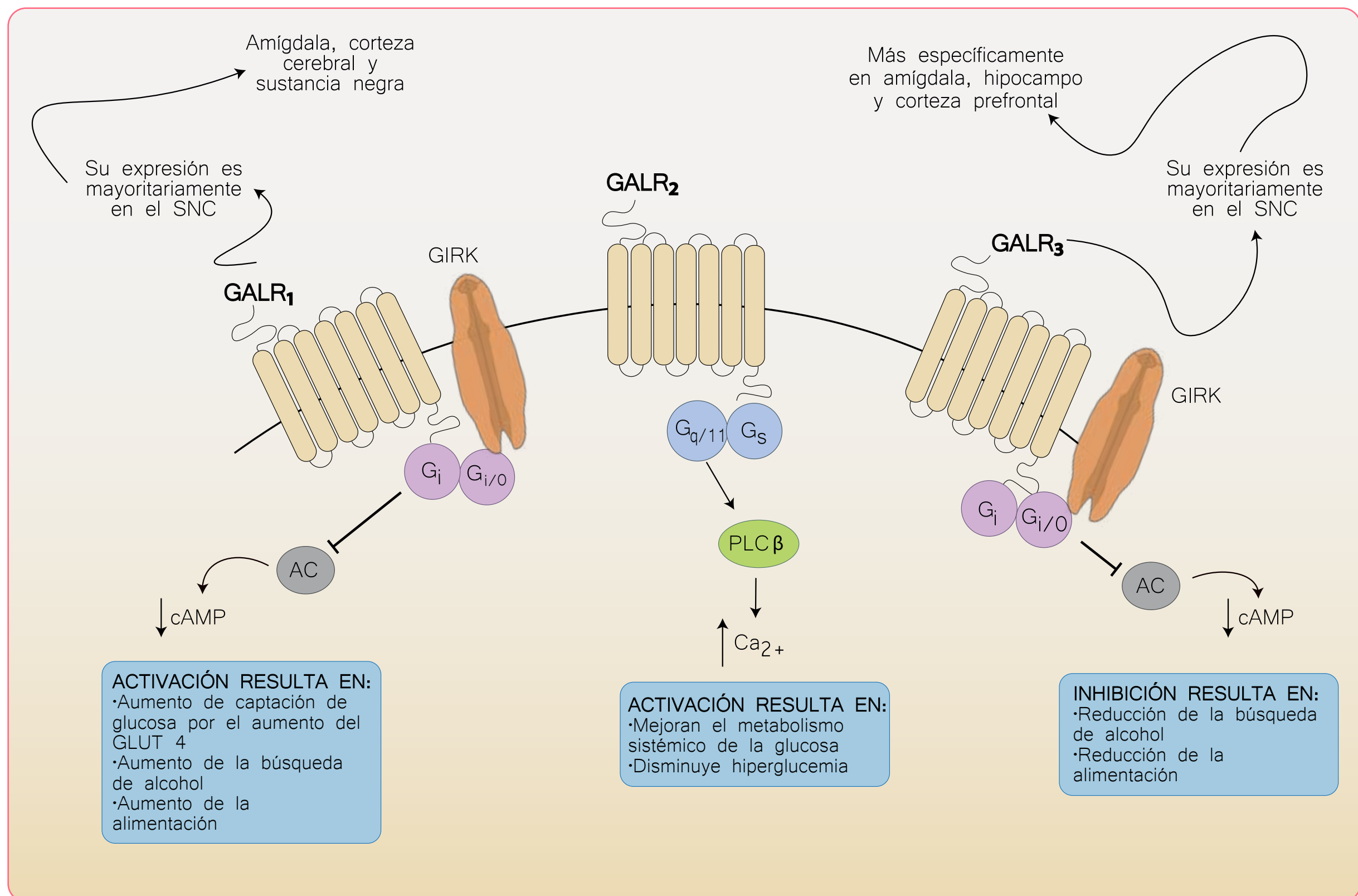


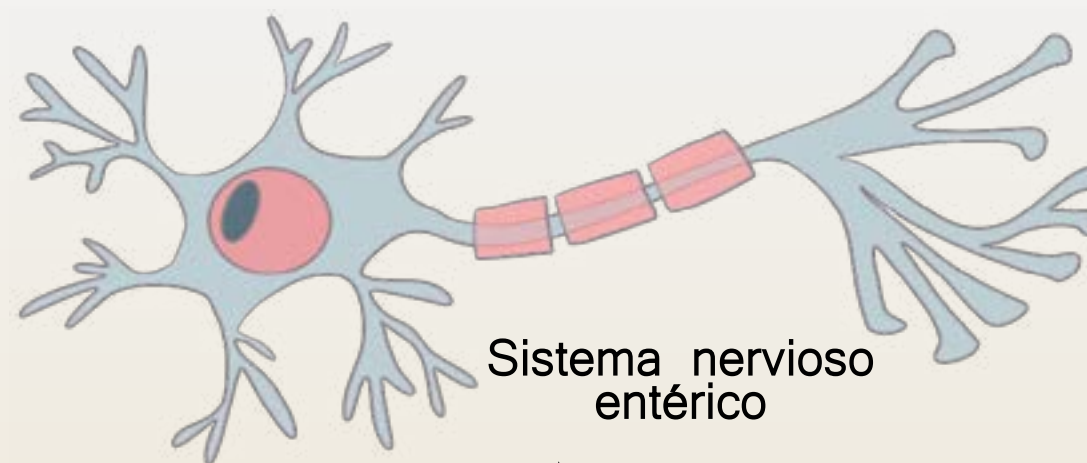
Figura 6A

Receptores de galanina: GALR1, GALR2 y GALR3.

Nota. **GIRK**, canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteínas G; **AC**, adenilato ciclasa; **CAMP**, monofosfato de adenosina cíclico; **PLCβ**, fosfolipasa Cβ.

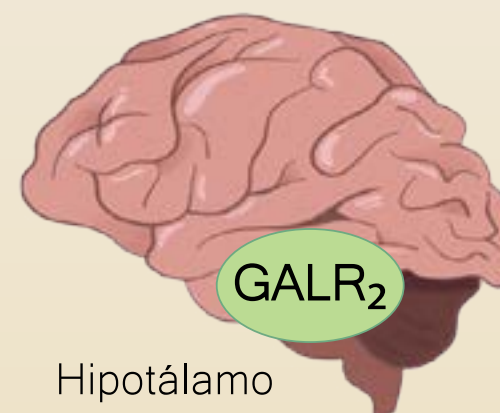
dependiente de MCH. Este neuropéptido se acopla a las proteínas Gi, G0 y Gq lo que quiere decir que tiene múltiples efectos en diversas vías. Por ejemplo, inhibe la producción de CAMP estimulada por la forskolina y activa las proteínas quinasas activadas por mitógenos, estimula la producción de INSP3 e induce un aumento de los niveles intracelulares de Ca²⁺ libre a través de una interacción Gq (Presse *et al.*, 2014).

Por otro lado, se tiene el MCH-R2, cuya acción, según se ha demostrado, resulta en el aumento de niveles de Ca²⁺ libre intracelular y en la producción de INSP3. Sin embargo, este presenta una limitada información,



Sistema nervioso entérico

Galanina



Hipotálamo

GLUT4↑
Absorción de glucosa↓
Tolerancia a la glucosa↑
Ingesta de glucosa↑
Secreción de insulina↓
Sensibilidad a la insulina↑

Pérdida de peso↑
Utilización de glucosa↑

Metabolismo de glucosa↑
Hiperglucemia↓

Figura 6B

Acciones de la galanina.

Nota. **GLUT-4**, transportador de glucosa tipo 4.

sus acciones son mucho más restringidas que el primer receptor ya mencionado (Presse *et al.*, 2014).

Con relación a la transmisión de señales se consideraba que la transmisión sináptica era el principal modo de acción de este péptido sin embargo se ha demostrado que la comunicación intercelular no neuronal y la transmisión a través del flujo de líquido cefalorraquídeo eran otros métodos utilizados para estos procesos (Presse *et al.*, 2014).

La MCH tiene un rol en diversos ámbitos, como la regulación del sueño y la vigilia, el comportamiento sexual, el acicalamiento, la cría, el comportamiento agresivo, la locomoción, el comportamiento exploratorio, el aprendizaje y la formación de la memoria. Sin embargo, entre las acciones más importantes de este neuropéptido destaca la regulación en diversas zonas del hipotálamo lateral, también conocido como centro de la alimentación. El comportamiento de este neuropéptido con el receptor MCH-R1 o SLC1 está ampliamente descrito en experimentos murinos, en los que la administración intracerebroventricular de MCH genera un efecto orexigénico, que no está regido por otros neuropéptidos como el NPY, la galanina o las **orexinas**. Además de esto, se ha registrado que el núcleo paraventricular, el núcleo ventromedial y el núcleo arcuato son las principales dianas de la MCH. (Lord *et al.*, 2021; Presse *et al.*, 2014).

Otra de las grandes acciones de la MCH es la estimulación de la ingesta de agua. En modelos murinos se ha evidenciado que esta característica, sumada a sus propiedades orexigénicas, provoca hiperfagia y aumento del peso corporal, acompañados de aumento del peso hepático, estimulación de la actividad lipogénica del tejido adiposo blanco y una reducción de las funciones del tejido adiposo pardo (Lord *et al.*, 2021).

Referencias

- Al Massadi, O., Nogueiras, R., Dieguez, C., y Girault, J. A. (2019). Ghrelin and food reward. *Neuropharmacology*, 148, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.001>
- Alcántara-Hernández, R., Hernández-Espinosa, D. A., Medina, L. D. C., y García-Sáinz, J. A. (2022). G protein-coupled receptors as therapeutic target. Los receptores acoplados a proteínas G como blanco terapéutico. *Gaceta medica de Mexico*, 158(2), 98-103. <https://doi.org/10.24875/GMM.M22000648>
- Andermann, M. L., y Lowell, B. B. (2017). Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*, 95(4), 757-778. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.014>
- Andrews Z. B. (2019). Ghrelin: What's the function? *Journal of neuroendocrinology*, 31(7), e12772. <https://doi.org/10.1111/jne.12772>
- Bai, L., Mesgarzadeh, S., Ramesh, K. S., Huey, E. L., Liu, Y., Gray, L. A., Aitken, T. J., Chen, Y., Beutler, L. R., Ahn, J. S., Madisen, L., Zeng, H., Krasnow, M. A., y Knight, Z. A. (2019). Genetic Identification of Vagal Sensory Neurons That Control Feeding. *Cell*, 179(5), 1129-1143.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.031>
- Baldini, G., y Phelan, K. D. (2019). The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *The Journal of endocrinology*, 241(1), R1-R33. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0596>
- Bili, E., Karagianni, E., Goulis, D. G., Toulis, K. A., Grimbizis, G., y Tarlatzis, B. C. (2017). Galanin in pregnancy: Is there an association with birth weight and gestational diabetes? *The journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30(23), 2812-2817. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1263990>
- Chieffi, S., Carotenuto, M., Monda, V., Valenzano, A., Villano, I., Precenzano, F., Tafuri, D., Salerno, M., Filippi, N., Nuccio, F., Ruberto, M., De Luca, V., Cipolloni, L., Cibelli, G., Mollica, M. P., Iacono, D., Nigro, E., Monda, M., Messina, G. y Mes-

- sina, A. (2017). Orexin system: The key for a healthy life. *Frontiers in Physiology*, 8, 357. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357>
- Comeras, L. B., Herzog, H., y Tasan, R. O. (2019). Neuropeptides at the crossroad of fear and hunger: a special focus on neuropeptide Y. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1455(1), 59-80. <https://doi.org/10.1111/nyas.14179>
- Cordisco González, S. (2022). Evaluación del impacto de la coexpresión del receptor de ghrelina (GHSR) y los receptores de dopamina tipo 1 y 2 (D1R y D2R) sobre la modulación de los canales de calcio operados por voltaje presinápticos (CaV2) [Tesis doctoral, Universidad Nacional de La Plata]. <https://doi.org/10.35537/10915/145078>
- Dale, N. C., Hoyer, D., Jacobson, L. H., Pfleger, K. D. G., y Johnstone, E. K. M. (2022). Orexin Signaling: A Complex, Multifaceted Process. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 812359. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.812359>
- Davis J. (2018). Hunger, ghrelin and the gut. *Brain research*, 1693(Pt B), 154-158. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.024>
- Dixon, J. B., Lambert, E. A., y Lambert, G. W. (2015). Neuroendocrine adaptations to bariatric surgery. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 418 Pt 2, 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.05.033>
- Ericson, M. D., y Haskell-Luevano, C. (2018). A Review of Single-Nucleotide Polymorphisms in Orexigenic Neuropeptides Targeting G Protein-Coupled Receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(6), 1235-1246. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00151>
- Fang, P., Yu, M., Shi, M., Bo, P., y Zhang, Z. (2020). Galanin peptide family regulation of glucose metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56, 100801. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100801>
- Genders, S. G., Scheller, K. J., y Djouma, E. (2020). Neuropeptide modulation of addiction: Focus on galanin. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 110, 133-149. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.021>
- Lord, M. N., Subramanian, K., Kanoski, S. E., y Noble, E. E. (2021). Melanin-concentrating hormone and food intake control: Sites of action, peptide interactions, and appetite. *Peptides*, 137, 170476. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170476>
- Morin, V., Hozer, F., y Costemale-Lacoste, J. F. (2018). The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature. *L'Encephale*, 44(3), 256-263. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.012>
- Muthmainah, M., Gogos, A., Sumithran, P. y Brown, R. M. (2021). Orexins (hypocretins): The intersection between homeostatic and hedonic feeding. *Journal of Neurochemistry*, 157(5), 1473-1494. <https://doi.org/10.1111/jnc.15328>
- Narváez, M., Millón, C., Borroto-Escuela, D., Flores-Burgess, A., Santín, L., Parrado, C., Gago, B., Puigcerver, A., Fuxe, K., Narváez, J. A., y Díaz-Cabiale, Z. (2015). Galanin receptor 2-neuropeptide Y Y1 receptor interactions in the amygdala lead to increased anxiolytic actions. *Brain structure & Function*, 220(4), 2289-2301. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0788-7>
- Peleg-Raibstein, D., Viskaitis, P. y Burdakov, D. (2023). Eat, seek, rest? An orexin/hypocretin perspective. *Journal of Neuroendocrinology*, 35(9), e13259. <https://doi.org/10.1111/jne.13259>
- Poher, A. L., Tschöp, M. H., y Müller, T. D. (2018). Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, 100, 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.015>
- Pradhan, G., Samson, S. L., y Sun, Y. (2013). Ghrelin: much more than a hunger hormone. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(6), 619-624. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328365b9be>
- Presse, F., Conductier, G., Rovere, C., y Nahon, J. L. (2014). The melanin-concentrating hormone receptors: neuronal and non-neuronal functions. *International journal of obesity supplements*, 4(Suppl 1), S31-S36. <https://doi.org/10.1038/ijosup.2014.9>
- Reutrakul, S., y Van Cauter, E. (2018). Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 84, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>

- Sassi, M., Morgan, A. H., y Davies, J. S. (2022). Ghrelin Acylation-A Post-Translational Tuning Mechanism Regulating Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cells*, 11(5), 765. <https://doi.org/10.3390/cells11050765>
- Schultes, B., Panknin, A. K., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Wilms, B., de Courbière, F., Lehnert, H., y Schmid, S. M. (2016). Glycemic increase induced by intravenous glucose infusion fails to affect hunger, appetite, or satiety following breakfast in healthy men. *Appetite*, 105, 562-566. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.06.032>
- Smieszek, S. P., Carlin, J. L., Xiao, C., Birznieks, G., Polymeropoulos, C. M., y Polymeropoulos, M. H. (2022). Enrichment of Motilin Receptor Loss-of-Function Variants in Gastroparesis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 13(4), e00474. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000474>
- Tack, J., Verbeure, W., Mori, H., Schol, J., Van den Houte, K., Huang, I. H., Balsiger, L., Broeders, B., Colomier, E., Scarpellini, E., y Carbone, F. (2021). The gastrointestinal tract in hunger and satiety signalling. *United European Gastroenterology Journal*, 9(6), 727-734. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12097>
- Timper, K., y Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Disease Models & Mechanisms*, 10(6), 679-689. <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>
- Vohra, M. S., Benchoula, K., Serpell, C. J., y Hwa, W. E. (2022). AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology*, 915, 174611. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174611>
- Zagmutt, S., Mera, P., Soler-Vázquez, M. C., Herrero, L., y Serra, D. (2018). Targeting AgRP neurons to maintain energy balance: Lessons from animal models. *Biochemical Pharmacology*, 155, 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.008>
- Zhu, S., Hu, X., Bennett, S., Charlesworth, O., Qin, S., Mai, Y., Dou, H., y Xu, J. (2022). Galanin family peptides: Molecular structure, expression and roles in the neuroendocrine axis and in the spinal cord. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1019943. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1019943>

CAPÍTULO 2

EPISODIO

ALIMENTARIO

Paula Lorena Galeano-Soto¹

El episodio alimentario comprende momentos previos a la ingesta, específicamente eventos sensoriales que modifican la experiencia en el momento prandial, como el olfato o la vista. Tanto un snack o aperitivo como el almuerzo o la cena requieren procesos biológicos de señalización hormonal, modulados y estructurados por componentes socioculturales, ambientales y psicológicos que finalmente modifican la experiencia y, con esta, los mecanismos de saciación y saciedad que darán fin al episodio alimentario.

Podemos dividir el episodio alimentario en dos componentes principales: el sensitivo o sensorial, y el motor ([García-Flores et al., 2017](#)). Si bien en el estudio del apetito nos centraremos en el componente sensorial, es importante el componente motor en cuanto el sensitivo se altere. Es decir, una condición médica en la que, por ejemplo, se imposibilite o dificulte el movimiento de

la mandíbula va a afectar el proceso de masticación y, por tanto, la percepción debido a que el procesamiento oral va a estar restringido. Estos conceptos se abordarán a lo largo del capítulo.

El componente sensorial se forma por elementos que direccionan la predilección de alimentos por encima de otros, como el valor hedónico, el comportamiento, las decisiones durante este periodo de tiempo y las respuestas fisiológicas consecuentes ([García-Flores et al., 2017](#)). La saliva, la textura, la palatabilidad, el tacto, el olfato, la visión y la audición serán ejes transversales a lo largo del capítulo y encontraremos que características del momento o del sujeto en sí influyen en este componente. Todos estos estímulos se traducen en una *sensación subjetiva de placer*, pues la alimentación ya no solo es una necesidad fisiológica, sino que se desencadena también una *vía hedónica* con mecanismos de regulación central y periféricos, que pueden llevar, por ejemplo, al consumo impulsivo.

[1] Estudiante de VIII semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. pgaleanos@unal.edu.co

El episodio alimentario en el apetito está caracterizado por su complejidad; cada elemento que lo compone tiene implicaciones fisiológicas y es un camino con múltiples interrogantes del que muchas veces se conoce su efecto, pero no su mecanismo de acción. Abordaremos cada una de ellas buscando dilucidar su relevancia en los procesos que competen esta etapa del ciclo alimentario.

La *experiencia sensorial* al comer es un determinante importante del control de la ingesta de alimentos, se asocia con una *respuesta hedónica positiva* a estímulos sensoriales. El tipo de alimento, la duración, los procesos mentales, las actividades que ocurren en torno a él, las condiciones físicas, el lugar y la interacción social son factores que influyen en el episodio y desencadenan señales emocionales, cognitivas y metabólicas (García-Flores *et al.*, 2017). Además de incluir los sentidos, en este capítulo se realiza el abordaje del procesamiento oral, la saliva, la masticación y el componente psicosocial hedónico como agentes mediadores y modificadores de esta experiencia.

Procesamiento

Oral

La destrucción de los alimentos tiene lugar en la fase oral y *conduce la preferencia y el gusto del consumidor*. El proceso de masticación, interacción con la saliva y el papel mecánico de la lengua en la descomposición, lleva a la formación del bolo y la deglución, lo que, además, genera cambios en la estructura y las propiedades de los alimentos (Chen, 2015). Este proceso se acompaña de receptores que sensan los alimentos desde su composición inicial hasta su interacción con la saliva y la formación del bolo. En esta etapa la sensación puede cambiar en cuanto a textura y sabor.

Masticación

La masticación está relacionada con la percepción y el gusto, y permite la mezcla con la saliva, que garantiza la formación del bolo alimenticio y la deglución. Genera una superficie aumentada que ayuda a la liberación y difusión de moléculas, las cuales son detectadas por las papilas gustativas y los receptores olfativos de la cavidad nasal (Chen, 2015). Las señales sensoriales, principalmente de gusto y aroma, actúan de manera inmediata y a corto plazo. *La duración de la fase de masticación definirá la percepción sensorial*, para alimentos con una liberación rápida de aroma esta percepción se puede ver disminuida y alimentos con una liberación retardada podrían no ser percibidos (Chen, 2015).

La textura por su parte acompaña este proceso de masticación. La resistencia a la deformación, la distribución, el tamaño de las partículas fragmentadas y su mezcla con la saliva contribuirán a la sensación. Un alimento con alta rotura requiere de menos masticación que un alimento sólido fibroso que requiere de una masticación continua (Chen, 2015). La textura de los alimentos influye en el procesamiento oral, determina cuánto tiempo pasa un alimento en la boca y en contacto con los sistemas quimiosensoriales (Chen, 2015). *Los alimentos con texturas predicen los nutrientes, aumentan la exposición orosensorial y podrían reducir la ingesta*, pues, por ejemplo, un alimento suave se puede consumir más rápidamente que uno con textura crujiente (de Graaf, 2012), esto se encuentra relacionado directamente con la señalización de la fase cefálica al intestino, lo que produciría una baja respuesta a la señalización de nutrientes y a la saciación (García-Flores *et al.*, 2017).

Saliva

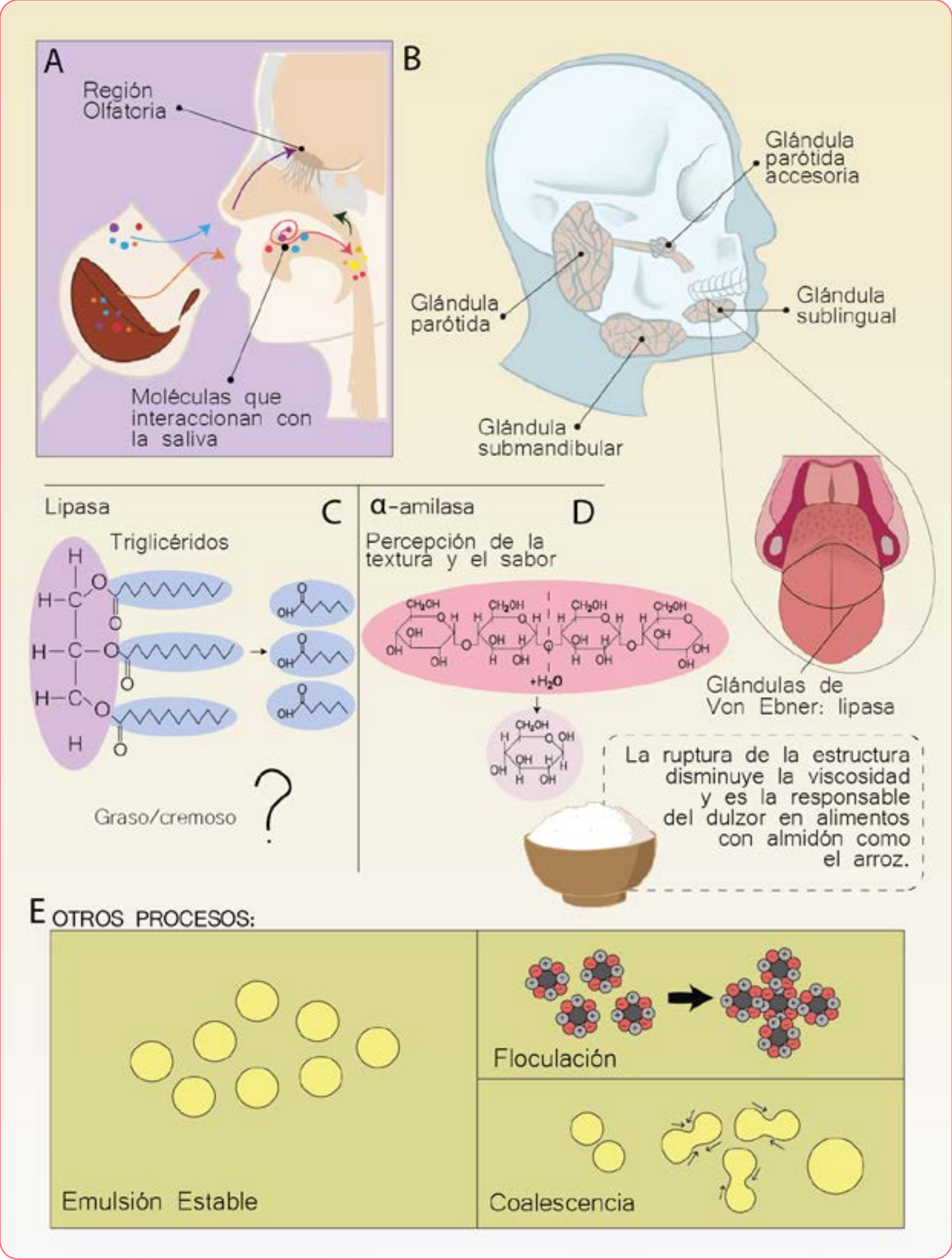
En procesos como la alimentación, la deglución y la percepción sensorial, la saliva cumple un papel fundamental.

Figura 7

Modificación química de la percepción de los alimentos por parte de las proteínas salivares.

Nota. **A.** Las moléculas que son atrapadas por la saliva son las responsables de la percepción de intensidad del sabor, otras moléculas escapan y por vía retronasal podrán llegar a la región olfatoria.

B. Disposición de las glándulas responsables de la salivación. **C.** El papel de la lipasa en la percepción de grasa y cremosidad podría deberse a la ruptura de los triglicéridos en la fase oral, sin embargo, este podría no ser suficiente para explicar dicha percepción **D.** La ruptura del almidón u otros polisacáridos por parte de la α -amilasa, contribuye a la percepción de textura y sabor, disminuye la viscosidad y es la responsable de la percepción de dulzor en alimentos como el arroz. **E.** Otros procesos llevados a cabo por proteínas salivales.



Cuando un alimento es ingerido, entra en contacto con la saliva y se forma el bolo alimenticio. Ella interviene en el procesamiento oral de los alimentos, lo que nos lleva a pensar en su influencia en la elección y preferencia de los alimentos (Bozorgi, Holleufer y Wendin, 2020). La saliva puede cambiar la textura y la sensación en la boca, al igual que la liberación de los componentes del sabor durante el proceso de ingesta (Bozorgi et al., 2020).

La salivación es importante para la percepción sensorial y aumenta durante la exposición a ciertos alimentos, como el chocolate o la carne de res (Bozorgi et al., 2020). Ante la exposición a los olores de los alimentos impulsa respuestas conductuales y fisiológicas involucradas en el comportamiento alimentario, específicamente para alimentos que son de alta densidad calórica (Bozorgi et al., 2020). Esto podría tener implicaciones para controlar la ingesta de alimentos e influir en el estado nutricional de las personas.

La saliva, a su vez, está determinada por la edad, pues con los años la hiposalivación altera la percepción del sabor (Mosca et al., 2019). *Alta producción de saliva podría definir la cantidad de moléculas atrapadas en la saliva, lo que se traduce en una percepción de intensidad en el sabor*, además influye en la descomposición enzimática de los compuestos aromáticos, la precipitación de proteínas, la percepción de cremosidad, e incluso actuar como emulsificante oral (Figura 7) (Glumac et al., 2019; Mosca et al., 2019).

La saliva interviene en la sensación de cremosidad, debido a principios coloidales dados por su función emulsificante, y determina que las emulsiones cargadas negativamente sean estables en la cavidad oral; además, cambia la textura y la percepción aceitosa. El proceso de aglutinación de las proteínas salivales con los polifenoles disminuye la proteína salival, lo que conlleva a una reducción en la lubricación oral en el consumo por ejemplo del vino (Bozorgi et al., 2020). *La mucina, la lipasa y α -amilasa cambian la percepción de grasa, intervienen en la*

disminución de la viscosidad y la percepción del dulzor en alimentos como el arroz, a los que no necesariamente se les agrega azúcar (Figura 7) (Bozorgi et al., 2020).

Los mecanismos de influencia en la ingesta no se conocen del todo, pero su relación es clara: las sustancias ácidas y/o carbonatadas aumentan la secreción de saliva y desencadenan el reflejo de deglución; la secreción de saliva facilita la deglución. No hay diferencia significativa en la deglución de sustancias ácidas, pero sí en la deglución de sustancias sólidas con las que se acompañan (Bozorgi et al., 2020). Esto se ha vuelto importante como estrategia de tratamiento en la disfagia.

Los Sentidos

Los objetivos principales del episodio alimentario son la obtención de energía, la nutrición y el placer. El control del apetito está a cargo de núcleos responsables en gran parte de un control homeostático y la conducta alimentaria en respuesta a señales periféricas que reflejan el estado de absorción y reserva energética. Sin embargo, «[...] otras estructuras cerebrales, como la ínsula, la corteza orbitofrontal, el núcleo accumbens, la amígdala y las neuronas dopaminérgicas del área tegmental, ventral» (Palma e Iriarte, 2012, p. 70) también forman parte de una respuesta conductual alimentaria y los aspectos hedonistas de la ingesta (Palma e Iriarte, 2012).

Los receptores del sentido del gusto se expresan en la lengua y en la cavidad oral. Su activación provoca la liberación de neurotransmisores, lo cual permite que se codifique información que llega a los núcleos del tracto solitario y parabraquiales del troncoencéfalo. Esta información se procesa por el tálamo y la corteza frontal lateral, la amígdala y el hipotálamo lateral para finalmente integrarse en la ínsula y la corteza orbitofrontal (Figura 8) (Palma e Iriarte, 2012). En la ínsula se encuentra el área primaria cortical interoceptiva, que recibe información del gusto y las hormonas gastrointestinales a través

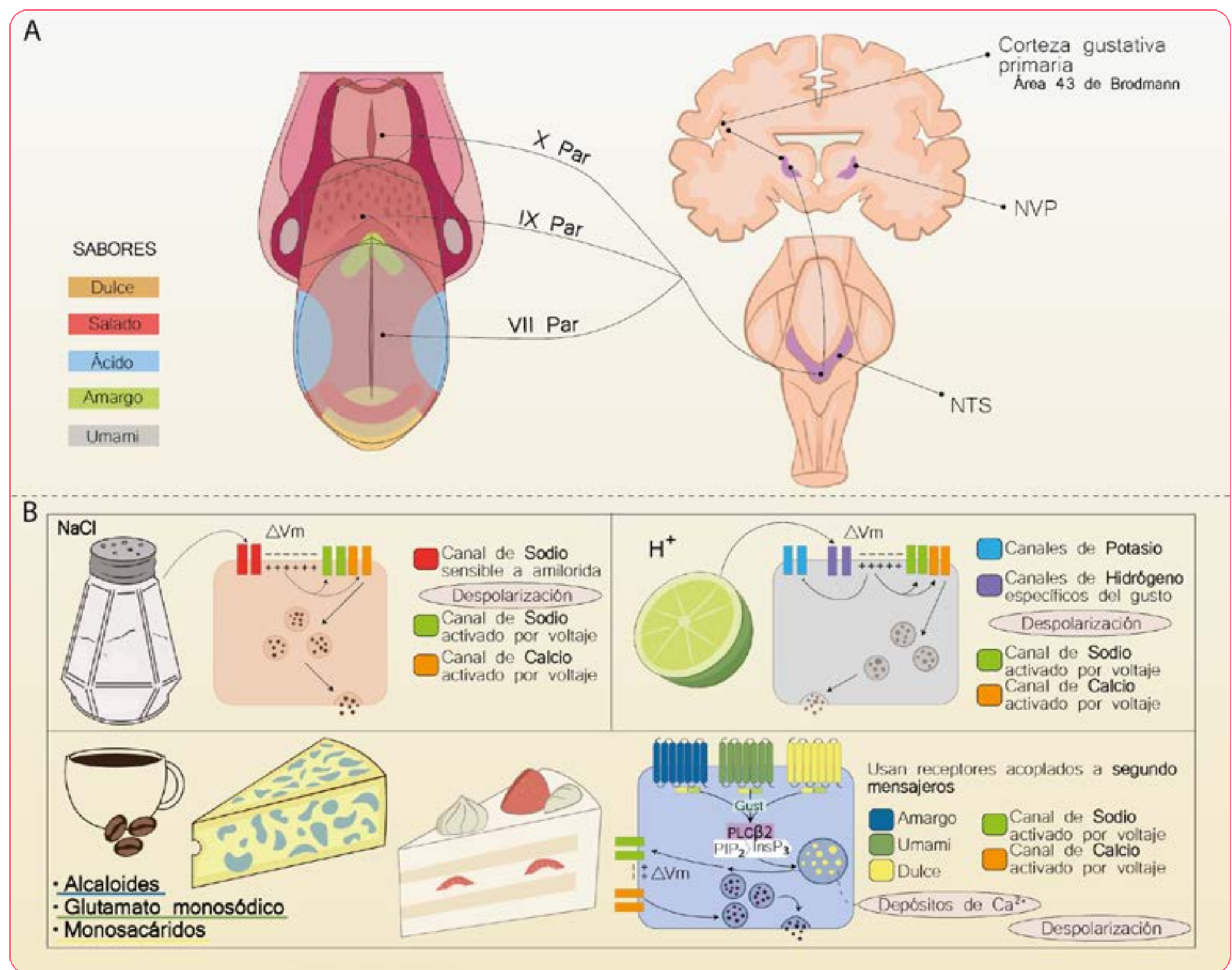


Figura 8

Señalización de los receptores gustativos y su disposición en la cavidad oral.

Nota. **A.** Disposición de los receptores de sabor en la lengua con su respectiva inervación, la señal llega al núcleo del tracto solitario, al núcleo ventral posterior para finalmente llegar a la corteza gustativa en el lóbulo parietal. **B.** La señalización de los receptores gustativos para los diferentes sabores, los cuales pueden ser diferentes genéticamente, provocan un cambio en la percepción del sabor y definen el gusto del consumidor por cierto alimento. El sabor salado actúa por medio de canales de sodio sensibles a amilorida. El sabor ácido actúa por medio de canales de hidrógeno. Ambos causan la despolarización de la membrana y activan canales de sodio y calcio voltaje-dependientes. Mientras que los receptores para alcaloides (amargo), glutamato monosódico (umami) y monosacáridos (dulce) actúan por medio de receptores acoplados a proteínas G que también causan la despolarización de la membrana pero tras la liberación de reservas de calcio intracelular (Ahmad y Dalziel, 2020; Liman y Kinnamon, 2021). ΔV_m , diferencia de potencial de membrana; **PLC β 2**, fosfolipasa C isoforma β 2; Gust, gustducina; **PIP2**, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; **InsP3**, inositol 1,4,5-trifosfato; **NaCl**, cloruro de sodio; **H⁺**, hidrogeniones; **NTS**, núcleo del tracto solitario; **NVP**, núcleo ventral posteromedial del tálamo.

del tálamo. Estas hormonas codifican la percepción del estado del organismo, si se encuentra ante un requerimiento alimentario o no. Esta información se procesa en la ínsula anterior derecha y llega a la corteza prefrontal y cingulada anterior. La corteza prefrontal responde a estímulos olfativos, gustativos y visuales relacionados con la comida, un impulso comportamental será el resultado de su integración; además, junto a la corteza cingular anterior, participa en la toma de decisiones (Palma e Iriarte, 2012). Todas estas señales en el episodio alimentario, que son inmediatas y a corto plazo, empiezan por receptores de los diferentes sentidos (Figura 9).

Visión

Las señales visuales de los alimentos generalmente son el primer estímulo que percibimos. Puede ser aislado como cuando vemos la foto de un alimento, precedido por un estímulo olfatorio o concomitante con este estímulo. La visión ayuda a ubicar los alimentos, puede influir en el consumo de una manera pasiva al desencadenar sesgos, puede desencadenar creencias aprendidas sobre su sabor anticipado u otros comportamientos relacionados con la porción, propiedades saciantes y el plato (McCrickerd y Forde, 2016). Todo esto influye en la selección e ingesta de alimentos. De igual forma, la memoria de la cantidad de los alimentos consumidos contribuye a la saciedad.

Las porciones pequeñas y numerosas disminuyen la ingesta (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018), los colores de los alimentos pueden afectar la identificación del sabor, y el tamaño del plato contribuye a la saciación y altera la percepción de la porción. La ingesta es mayor en recipientes o empaques grandes y la sensación de saciedad parece estar más influenciada por lo que la persona ve o recuerda comer (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018).

Oído

Hace parte de la conceptualización final del alimento. Tanto los provocados y propios del alimento como los del medio externo en el momento de la ingesta (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018) podrían influir en el comportamiento alimentario, a través de la memoria.

Olfato

El olfato es uno de los primeros estímulos. Junto con la vista, los olores ambientales tienen un papel funcional en la ingesta de energía, principalmente antes del consumo, al ayudar a localizar las fuentes de alimentos y estimulando el deseo de comer. Una vez iniciado el consumo, la vía retronasal y la liberación de aroma parecen tener poco impacto en la cantidad de alimentos consumidos o saciedad posterior a las comidas.

Las células neuronales sensoriales olfativas envían señales al cerebro. Cuando este circuito se encuentra alterado, puede haber un cambio en los hábitos alimentarios y perderse la capacidad de saborear la comida. El olor agradable puede promover la salivación, el apetito y la ingesta (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018), y despierta la expectativa de nutrientes, energía asociada y sabor. Los olores permiten la percepción de alimentos comestibles y no comestibles e influye en la elección del alimento (Hall y Guyton, 2016). Los olores ambientales no alimentarios, por ejemplo, pueden reducir el apetito.

Hay olores que actúan retronasalmente y ortonasalmente. El aroma que se libera después de la masticación aumenta la intensidad percibida. Aquí la estructura y características del alimento tienen un rol fundamental y podrían influir en el tamaño del bocado posterior (Figura 10). El ayuno puede provocar un aumento de la percepción olfatoria (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018). El sentido del olfato contribuye a la palatabilidad de los alimentos de la que se hablará más adelante.

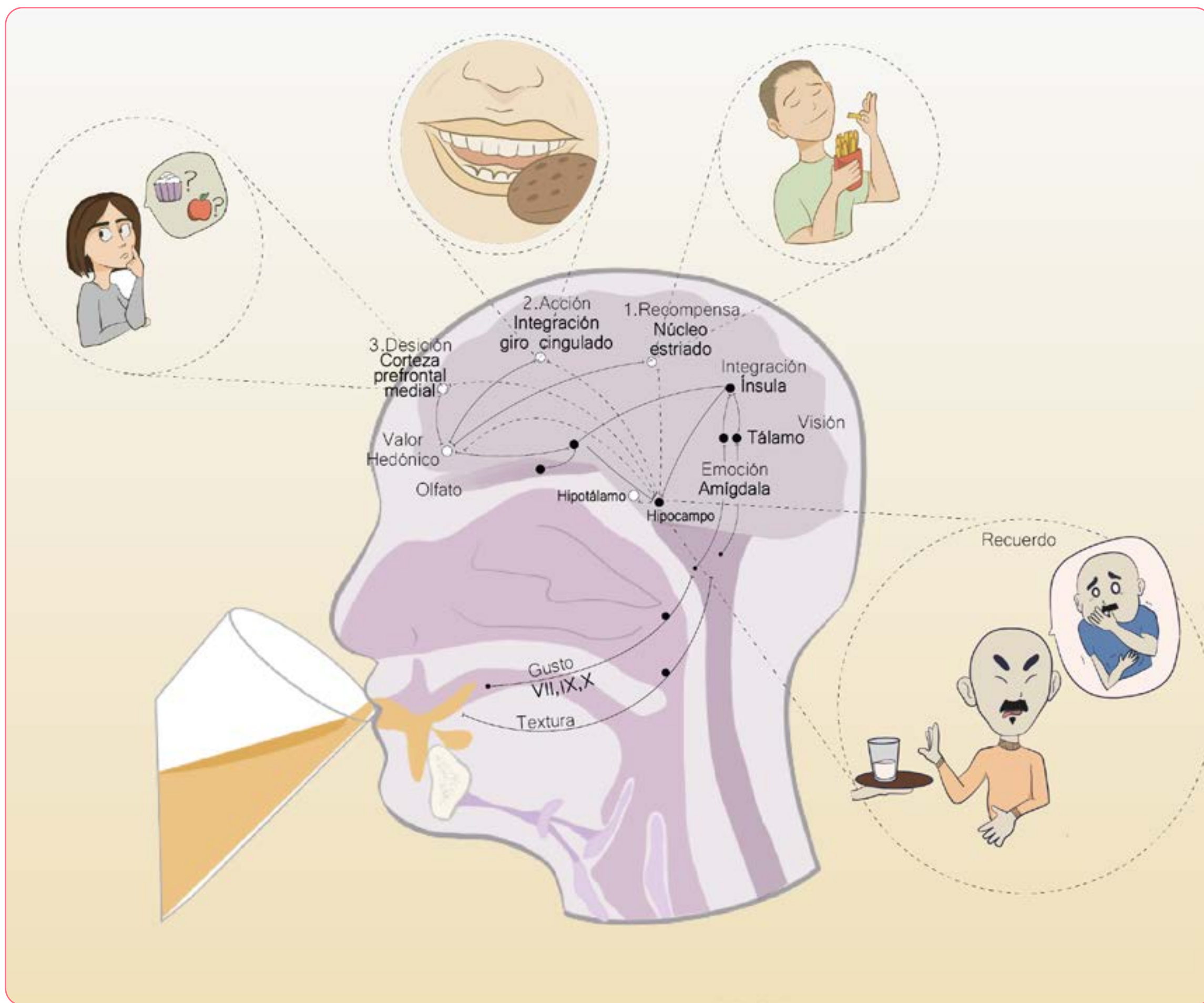


Figura 9

Mecanismos de interconexión cerebral: desde el estímulo primario, los sentidos químicos, hasta las diferentes estructuras de funciones superiores en el cerebro.

Nota. Los circuitos de la recompensa se encuentran representados en el núcleo estriado; la integración, en el giro cingulado para representar la acción (por ejemplo, de masticar); la decisión, en la corteza prefrontal medial; el relevo, en el tálamo; la integración, en la ínsula; y la emoción, en la amígdala. Un proceso importante en la señal de saciedad y elección al comer es la memoria. En la figura se representan las señales interconectadas con el hipocampo y se ilustra cómo una experiencia negativa determina la predilección de unos alimentos sobre otros.

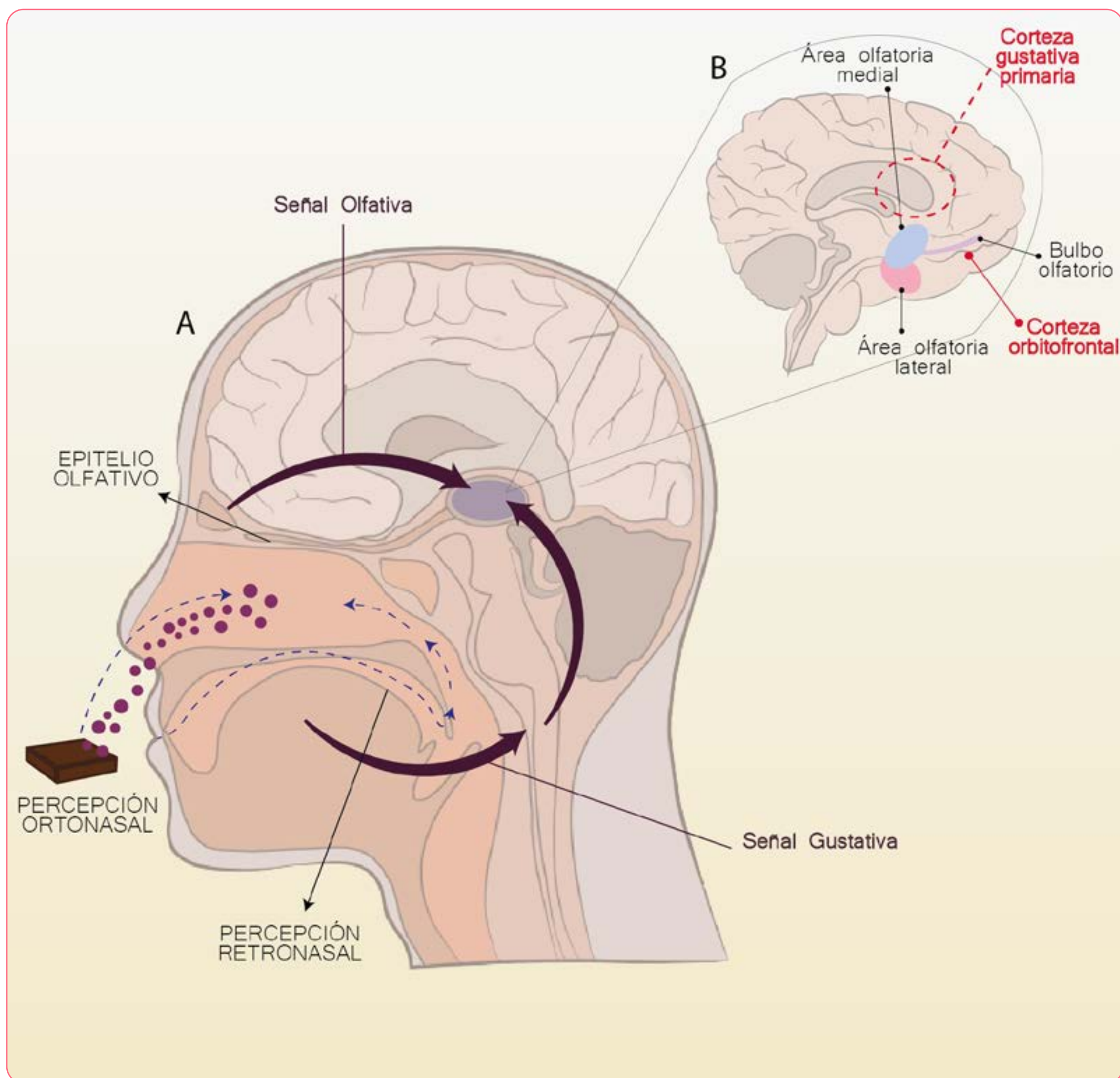


Figura 10

Vía ortonasal y retronasal con la señalización cortical integrada de olfato y gusto.

Nota. **A.** Vía ortonasal y retronasal. **B.** Integración de la señal del gusto y el olfato en las zonas corticales señaladas.

Gusto

El gusto es el componente más extenso, pues bien comprende intensidad, tipo de sabor y características físicas, como temperatura o textura. Los receptores de dulce, salado, amargo, umami y ácido se encuentran en toda la cavidad oral, especialmente en las papilas gustativas (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018). La intensidad de las señales gustativas se puede utilizar para reducir la ingesta de alimentos dentro de una comida cuando no tienen un impacto adverso en el sabor agradable y estos receptores se asocian a la calidad nutricional específica, como el sabor dulce a los hidratos de carbono. Otros factores como la edad, la experiencia y la genética pueden afectar esta percepción, al igual que la saliva como se mencionó anteriormente (McCrickerd y Forde, 2016).

Los receptores son determinados genéticamente, lo que genera variación tanto en la percepción como en la predilección de un sabor sobre otro. También se han observado patrones como el gusto amargo con la preferencia por el sabor dulce. La percepción de los alimentos se pierde conforme se envejece y va a la par con la pérdida del funcionamiento de los sentidos. En el caso del gusto, los botones gustativos se van perdiendo.

La intensidad percibida podría llevar a la autorregulación sensorial, reduciendo el ritmo de la ingesta y el tamaño de los bocados. El sabor umami genera una percepción de proteínas, aumenta la predilección por ellas y se puede aumentar esta percepción a través del glutamato monosódico. El uso de edulcorantes no calóricos podría aumentar esta percepción saciante con la señal predictiva de nutrientes provocada por el sabor dulce disminuyendo el consumo total de calorías (McCrickerd y Forde, 2016)

Tacto

Estas señales están generalmente precedidas por la vista. Podemos predecir, a través de la memoria, la tex-

tura de un alimento. Sin embargo, la manipulación del alimento con los cubiertos se une y complementa las demás señales sensoriales que forman parte de la experiencia final (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018). A través del tacto, se puede percibir la firmeza, cremosidad y suavidad, o si el alimento es crujiente. Al igual que el oído, este sentido hace parte de la conceptualización final y su impacto radica en la memoria de experiencias previas (McCrickerd y Forde, 2016).

Hedonismo

Al ingerir una comida que nos genera placer, se activa en nuestro cerebro una señal de recompensa en «[...] el sistema dopaminérgico del área tegmental ventral, el núcleo accumbens, el pálido ventral y la amígdala» (Palma e Iriarte, 2012, p. 73). En modelos animales, los alimentos con sabor agradable y ricos en glucosa desencadenan una liberación de dopamina en el núcleo accumbens, donde se integran las señales homeostáticas, hedonistas y los aspectos cognitivos que determinan la conducta alimentaria por medio de las conexiones prefrontales, con la amígdala y el hipocampo lateral. Los endocannabinoides amplían la señal y los opioides actúan en receptores del núcleo accumbens, donde el alimento adquiere una cualidad hedonista similar a la respuesta a las drogas de abuso. Las señales periféricas de hormonas como la leptina y la grelina modulan este efecto a largo plazo (Palma e Iriarte, 2012).

Los factores no homeostáticos, como el sistema de recompensa y la experiencia alimentaria, se procesan a través del sistema corticolímbico conformado por la corteza prefrontal, el núcleo accumbens, el estriado ventral, el hipocampo y la amígdala, lo que determina un sistema homeostático que activa la vía orexigénica o anorexigénica y regula la conducta alimentaria. Es así como, incluso en ausencia de hambre, tendremos predilección por alimentos de alta palatabilidad (Palma e Iriarte, 2012).

En relación con lo anterior, es importante el concepto de saciedad sensorial, en la que encontramos un tipo de saciedad anclada a propiedades propias del alimento como olor, textura, forma o color, no necesariamente propiciando un estado de saciedad pero sí “saturando receptores sensoriales” que llevan al fin del episodio de ingesta de específicamente este alimento u otro que comparta alguna característica sensorial (Palma e Iriarte, 2012).

Palatabilidad

La palatabilidad hace parte de la experiencia sensorial. Al igual que otras señales, puede desencadenar el reflejo de la deglución o la salivación. La palatabilidad reúne las características organolépticas, es decir, las características físicas percibidas por los sentidos de un alimento. Estas conforman la experiencia de placer y *determinan su valor hedónico*. A la vez tiene influencia en la regulación de la saciedad: a medida que la palatabilidad aumenta, el apetito y la ingesta también (Palma e Iriarte, 2012).

Los sabores dulces y salados se asocian evolutivamente a alimentos con alta densidad calórica. Por tanto, son más apetecibles que los sabores amargos, que se asocian a toxicidad, deterioro o inmadurez y son responsables, por ejemplo, de la *aversión gustativa* hacia un alimento que causa indigestión. Las grasas, por su parte, son responsables de la textura, aroma y sabor. Su influencia en la percepción podría causar una sobreingesta asociada al placer generado por ellas. La combinación azúcar y grasa incrementa la preferencia por este tipo de alimentos (Hall y Guyton, 2016).

“El Momento”

Sin duda, en la experiencia del episodio alimentario se deben incluir los factores externos que modifican la per-

cepción sensorial de los alimentos: la compañía, y factores propios del individuo pueden influir sobre el comportamiento alimentario. *La exposición al estrés puede influir en la elección de alimentos que se consumen y su cantidad*, puede promover la hiperfagia o la anorexia; todo depende del contexto biológico y ambiental (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018). Por ejemplo, las grasas saturadas influyen más en la emoción que las insaturadas (Ulrich-Lai *et al.*, 2015) y la sacarosa tiene propiedades nutricionales capaces de reducir el estrés a través de la activación de un sistema de recompensa. Esto explicaría la preferencia de estos alimentos ante situaciones de estrés pues estos se convierten en “comidas confort”, que pueden alterar el comportamiento alimentario de forma permanente.

Otro elemento es la memoria, la experiencia previa, la exposición a determinado alimento y la vista, que consolidan creencias sobre su sabor anticipado y propiedades saciantes, lo que influye en la selección e ingesta de alimentos. Los recuerdos de la cantidad de los alimentos consumidos ayudan a dar forma al desarrollo de la saciedad.

La **memoria episódica** de los resultados al comer ciertos alimentos desempeña un papel en la saciedad, ya que la atención a la comida determina la tasa de saciedad por este medio (Higgs y Spetter, 2018). A los sesgos atencionales se les atribuye una mayor ingesta y sensación de hambre. Por esta razón, el comer acompañado podría propiciar un periodo de ingesta mayor asociado a una falta de atención a los alimentos y porciones.

El **ayuno** afecta la percepción de volumen y aumenta la predilección por elementos de alta densidad calórica (Hernández Ruiz de Eguilaz *et al.*, 2018). Por otra parte, condiciones específicas de la persona como enfermedades del tracto gastrointestinal podrían provocar inapetencia.

Referencias

- Ahmad, R., y Dalziel, J. E. (2020). G Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 587664. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.587664>
- Bozorgi, C., Holleufer, C., y Wendin, K. (2020). Saliva Secretion and Swallowing-The Impact of Different Types of Food and Drink on Subsequent Intake. *Nutrients*, 12(1), 256. <https://doi.org/10.3390/nu12010256>
- Chen, J. (2015). Food oral processing: Mechanisms and implications of food oral destruction. *Trends in Food Science & Technology*, 45(2), 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.06.012>
- de Graaf, C. (2012). Texture and satiation: The role of oro-sensory exposure time. *Physiology & Behavior*, 107(4), 496-501. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.008>
- García-Flores, C. L., Martínez Moreno, A. G., Beltrán Miranda, C. P., Zepeda-Salvador, A. P., y Solano Santos, L. V. (2017). Satiation and satiety in the regulation of energy intake. *Revista medica de Chile*, 145(9), 1172-1178. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000901172>
- Glumac, M., Qin, L., Chen, J., y Ritzoulis, C. (2019). Saliva could act as an emulsifier during oral processing of oil/fat. *Journal of Texture Studies*, 50(1), 83-89. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12375>
- Hall, J. E., y Guyton, A. C. (2016). Guyton y Hall: *Compendio de fisiología médica*. (12ª ed.). Elsevier.
- Hernandez Ruiz de Eguilaz, M., Martínez de Morentin Aldabe, B., Almiron-Roig, E., Pérez-Diez, S., San Cristóbal Blanco, R., Navas-Carretero, S., y Martínez, J. A. (2018). Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: ingesta hedónica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(2), 114-125. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.008>
- Higgs, S., y Spetter, M. S. (2018). Cognitive Control of Eating: the Role of Memory in Appetite and Weight Gain. *Current Obesity Reports*, 7(1), 50-59. <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0296-9>
- Liman, E. R., y Kinnamon, S. C. (2021). Sour taste: Receptors, cells and circuits. *Current Opinion in Physiology*, 20, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.12.006>
- McCrickerd, K., y Forde, C. G. (2016). Sensory influences on food intake control: moving beyond palatability. *Obesity Reviews*, 17(1), 18-29. <https://doi.org/10.1111/obr.12340>
- Mosca, A. C., Feron, G., y Chen, J. (2019). Saliva and Food Oral Processing. *Journal of Texture Studies*, 50(1), 4-5. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12389>
- Palma, J-A., y Iriarte, J. (2012). Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Medicina Clínica*, 139(2), 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.024>
- Ulrich-Lai, Y. M., Fulton, S., Wilson, M., Petrovich, G., y Rina-man, L. (2015). Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress*, 18(4), 381-399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303312/>

CAPÍTULO 3

SACIACIÓN

Nicolai Andrés García-Reyes¹

Tal y como el hambre es una señal indispensable para el mantenimiento del balance energético, la saciación es el proceso por el cual un individuo que se encuentra consumiendo alimentos deja de hacerlo. La saciación marca el final del episodio alimentario y *determina la ración de la comida ingerida*. Difiere de la saciedad en el curso temporal de los eventos que la constituyen, en tanto que la saciedad engloba aquellos procesos que perpetúan la disminución del apetito durante el intervalo entre comidas (**Figura 1A**). Este capítulo revisará los puntos clave de los mecanismos fisiológicos que determinan la saciación. Además, dedicará una sección a los factores cognitivos, hedónicos, culturales y genéticos que los pueden alterar y, como consecuencia, perturbar el balance energético, dando pie a la posibilidad de desarrollar un trastorno alimentario.¹

Informando Cuánto y Qué Comemos

El nervio vago, el décimo y más largo de los 12 pares craneanos, desempeña múltiples funciones motoras y sensitivas, tales como el sentido del gusto o la deglución; reflejos como la tos o el vómito; y la regulación de procesos como la digestión o la frecuencia cardíaca. Justo en su salida del cráneo forma dos ganglios: el yugular y el nodoso. El ganglio nodoso contiene los somas de las fibras aferentes viscerales que inervan al tracto gastrointestinal (TGI) y sus axones centrales se proyectan al **núcleo del tracto solitario** (NTS). Desde el núcleo **dorsal motor del vago** (DMV), las vísceras gastrointestinales reciben su inervación *parasimpática* hasta la flexura esplénica.

[1] Estudiante de VI semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. nigarciare@unal.edu.co

Su inervación *simpática*, sin embargo, se origina en segmentos toracolumbares del cordón espinal. Por otro lado, el **sistema nervioso entérico** (SNE) dota en toda su longitud al TGI de *inervación intrínseca*. Se compone de los plexos mientérico y submucoso. La motilidad gastrointestinal y la regulación del flujo sanguíneo, la secreción y el transporte en la mucosa son algunas de sus funciones. *Los sistemas autonómicos modulan, mas no controlan la actividad intrínseca del TGI* (Powley, 2021). Dada su relativa independencia del control central, el SNE puede considerarse como el “segundo cerebro”. La comunicación bidireccional entre SNE y sistema nervioso central (SNC) da origen al concepto **eje intestino-cerebro**. El nervio vago establece buena parte de esta conexión.

¿Cómo se comunica el nervio vago con el SNC para finalizar el acto de comer? Durante el episodio alimentario, una vez que el alimento triturado y deglutido alcanza el estómago, este debe ser almacenado por un periodo de tiempo para que las secreciones gástricas lo conviertan en quimo. Para lograr esto, el estómago debe acomodarse al volumen ingerido, lo cual implica relajar su porción proximal. Son dos los momentos en los que ocurre la relajación: el estómago se acomoda a la *recepción* del alimento, justo después de su deglución y durante su travesía por la faringe y el esófago, y, posteriormente, se acomoda de manera adaptativa cuando los trozos de comida establecen contacto directo con su pared y causan pequeños aumentos en la presión intragástrica (Febo-Rodríguez *et al.*, 2021). La operación de percibir y transducir estos eventos para luego efectuar una respuesta adecuada a ellos, la lleva a cabo el nervio vago. Al conjunto funcional estímulo-adaptación que resulta de su conectividad se le denomina **reflejo vagovagal**. En la acomodación gástrica, los reflejos vagovagales iniciados por estímulos mecánicos (p.ej., el peristaltismo esofágico) y químicos (p.ej., interacción con los nutrientes) tendrán como efecto la *disminución* de la actividad coli-

nérgica y el *aumento* de la nitrérgica² en la pared estomacal (Travagli y Anselmi, 2016).

El plan estructural básico o “cableado” de los reflejos vagovagales es el siguiente: el NTS integra señales endocrinas captadas en él mismo y en el **área postrema** (AP), señales enviadas desde otros centros nerviosos (p.ej., el núcleo paraventricular) y señales que resultan de la *activación de aferencias vagales*, para así modular la acción de *eferencias* originadas en el DMV y, consecuentemente, la del SNE (Powley, 2021). De esta manera, el TGI informa al SNC continuamente sobre las dinámicas alimentarias del organismo. Las aferencias vagales son una ventana de comunicación de las operaciones del TGI, y los reflejos vagovagales la vía de respuesta a los estímulos experimentados.

Las **aferencias vagales**, iniciadoras de los reflejos, pueden ser clasificadas de acuerdo con su respuesta frente a un estímulo. Dos tipos de estímulos a los que responden son los mecánicos y los químicos, para informar al cerebro acerca de la cantidad de comida ingerida y de su composición macronutricional, respectivamente. Desde el punto de vista morfológico, las aferencias vagales pueden clasificarse en terminaciones laminares intraganglionares (**IGLE**, por sus siglas en inglés), arreglos intramusculares (**IMA**), y aferencias mucosas (**MA**). Las IGLE, ubicadas en el plexo mientérico, son las encargadas de transmitir información acerca de la *tensión* mecánica. Los IMA, ubicados en las capas musculares, transmiten información sobre el *estiramiento* o *elongación*, y su papel en la saciación es menos conocido. Las MA penetran la lámina propia hasta alcanzar la mucosa gástrica. Muchas de estas aferencias poseen un papel como *quimiorreceptores* de péptidos gastrointestinales y de

[2] Las neuronas del DMV pueden coordinar una respuesta contráctil (p.ej., complejo motor migratorio durante el ayuno) o de relajación (p.ej., acomodación gástrica) dependiendo del tipo neuronal que contacten en el SNE.

nutrientes (existen adicionalmente MA mecanotransductoras). **Aferencias espinales** también discurren por el TGI, con mayor presencia en el íleon y el colon. Se asocian principalmente a la *nocicepción*, pero podrían jugar un papel en la regulación de la alimentación, incluida la saciación (**Figura 11**) (Wang, de Lartigue y Pape, 2020).

Con este contexto, ahora puede finalizarse la discusión acerca de la acomodación gástrica. El propósito de la relajación es sencillo: *mantener baja la presión intragástrica para albergar lo consumido*. Una vez se alcance cierto límite de llenado, la presión empezará a aumentar progresivamente, hecho que activará las IGLE del estómago proximal (Tack *et al.*, 2021). La saciación será, en parte, el resultado de la integración de estos sucesos a nivel central. La conectividad de los centros nerviosos involucrados es compleja y no comprendida con detalle. Son de especial interés para el procesamiento gustativo y visceral, las proyecciones que incluyen al NTS, tienen como pivote al **núcleo parabraquial** (PB) y se asocian con estructuras corticolímbicas, como el tálamo, el hipotálamo o la amígdala. El PB es una estructura de importancia capital para la conducta alimentaria. *Varias de las interacciones entre sistemas homeostáticos del tallo y del hipotálamo con el "cerebro hedónico"*³ se logran en virtud de la compleja organización funcional del PB (Kabahizi *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2019; Powley, 2021).

[3] La distinción entre un cerebro "homeostático" (p.ej., el hipotálamo lateral es un centro del hambre) y "hedónico" (p.ej., el sistema mesolímbico está relacionado con el "wanting" de la recompensa) es limitada. Estudios conductuales e imagenológicos recientes han demostrado que el balance energético posee una regulación más compleja, en la cual se interrelacionan sistemas homeostáticos, de la recompensa, de la emoción y la memoria, de la atención, y cognitivos (Berthoud *et al.* 2017).

(De)Codificando los Alimentos

Además del estímulo mecánico generado por el almacenamiento de la comida en el estómago, cuando el quimo alcanza el intestino delgado, tras el *batido* y el *vaciamiento* gástricos en el estómago distal, células especializadas en sensar nutrientes localizadas en la mucosa gastrointestinal empiezan a secretar toda una diversidad de moléculas, con efectos locales y sistémicos. Estas moléculas se conocen como **péptidos gastrointestinales** (PGIs) y a las células que los liberan se les denomina **enteroendocrinas** (EEC). La investigación alrededor de muchos de estos péptidos es extensa. En el escenario clínico, las *incretinas* han adquirido una particular relevancia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y de la obesidad (**Correlación Clínica III**).

¿Cuál es el estímulo que provoca la secreción de PGIs? Los alimentos. Los PGIs son liberados como resultado de la interacción entre las EEC y los nutrientes que abundan en el lumen del TGI tras una comida. Las EEC tienen la tarea de comunicar oportunamente a células blanco el mensaje codificado en los PGIs: "He comido". Su decodificación promoverá la saciación, bien sea por medio de su acción paracrina en aferencias vagales, o por vía endocrina en el SNC y en órganos periféricos. Para tener *contacto directo* con los nutrientes, las EEC deben, al contrario de aquellas células que liberan grelina, ser de tipo "abierto", es decir, poseer un dominio apical con exposición al lumen. Las EEC se clasifican de acuerdo con el PGI que liberan (p.ej., la célula L secreta GLP-1). No obstante, hoy se sabe que estos fenotipos no son tan estrictos (la célula L secreta, además del GLP-1, péptido YY) y más bien existe un gradiente de distribución de las EEC a lo largo del TGI (en humanos, la mayor densidad de

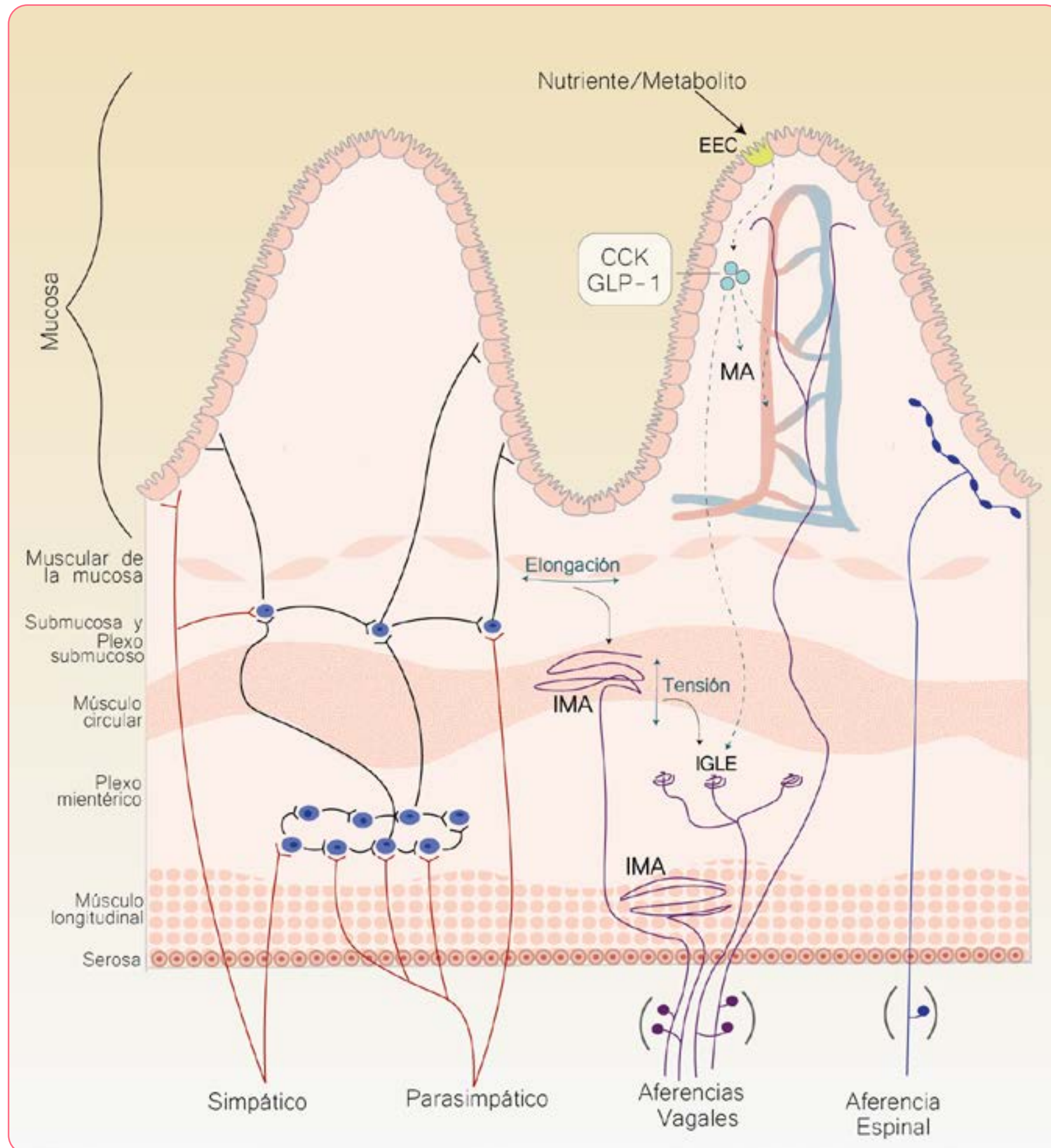


Figura 11

Inervación intrínseca y extrínseca del TGI.

Nota. Los plexos mientérico y submucoso establecen la innervación intrínseca. La innervación extrínseca consiste en los dos brazos del sistema nervioso autónomo: simpático y parasimpático, junto con las aferencias espinales y vagales. Véase el texto para explicación de los tipos de aferencias vagales. Los PGIS pueden actuar localmente en las aferencias vagales, o ingresar al torrente sanguíneo y actuar de manera endocrina. **IGLE**, terminaciones laminares intraganglionares; **IMA**, arreglos intramusculares; **MA**, aferencias mucosas; **EEC**, célula enteroendocrina; **GLP-1**, péptido similar al glucagón tipo 1; **CCK**, colecistoquinina.

células L se localiza en el íleon^[4] (Müller *et al.*, 2019). El gran conjunto de PGIs identificados (nesfatina-1, GLP-2, oxintomodulina, neurotensina, entre otros que, en total, suman más de 20) limita su revisión con cierto nivel de detalle, por lo que se hablará del GLP-1 y de la colecistoquinina (CCK) como ejemplos representativos. En la **Tabla 1** se resumen algunos efectos determinantes de la saciación de estos dos PGIs.

El **GLP-1** es secretado en respuesta a monosacáridos, peptonas o lípidos dietéticos (para una revisión de los mecanismos de liberación de este y otros PGIs, véase Lu, Gribble y Reimann, 2021). Su receptor, GLP-1R, hace parte de la clase B de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). Se acopla con una proteína Gs. En neuronas GLP-1R+ del NTS se ha encontrado que aumenta la actividad de la proteína quinasa A (PKA) y de las quinasas activadas por mitógenos p44/42 (MAPK p44/42, también denominadas ERK1/2; **Señalización Intracelular III**), mientras que disminuye aquella de la AMPK (Smith *et al.*, 2019). La AMPK puede ser considerada el "cargador" de la célula si se acepta el símil con un aparato tecnológico (**Señalización Intracelular IV**). A nivel celular, su actividad es un reflejo del estado energético global del organismo. El GLP-1 (junto con el GIP), entre otras acciones periféricas, estimula la liberación de insulina (véase **Efecto Incretina** en el capítulo 4). El otro PGI a revisar, la **CCK** (que agrupa un conjunto de moléculas de distintas longitudes, entre las cuales las más estudiadas son CCK-8, CCK-33 y CCK-58), es secretada en respuesta a aminoácidos o ácidos grasos. Sus EEC son denominadas células I. Posee dos receptores: CCKAR (abundante en tejidos periféricos, como las aferencias vagales) y CCKR (predominante en el SNC y en las células parietales gástricas). CCKAR per-

tenece a la clase A de GPCRs. Interactúa con la CCK que ha sido postraduccionalmente sulfatada, y se acopla con proteínas Gs, Gq, Gi y G13 (**Figura 12**) (Liu *et al.*, 2021; Wachsmuth, Weninger y Duca, 2022).

Correlación Clínica III: TIRZEPATIDE

El tirzepatide es un agonista dual ("*twincetina*"): estimula al receptor del **polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa** (GIP) y al del **péptido similar al glucagón tipo 1** (GLP-1). En el 2022 fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y actualmente se encuentra en revisión para su aprobación como tratamiento del sobrepeso y de la obesidad. Tan *et al.* (2023) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (n= 5.800) para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de tirzepatide en pacientes con sobrepeso u obesidad. Encontraron un efecto dosis-dependiente entre la pérdida de peso (peso perdido mayor o igual al 5, 10 o 15 % con respecto al peso inicial) y la administración de tirzepatide (una dosis subcutánea semanal de 5, 10 o 15 mg). Su efecto en la pérdida de peso fue superior al del *semaglutide*, un agonista del receptor de GLP-1 (véase el ensayo clínico *SURPASS-2*, en Frías *et al.*, 2021). Las novedosas aproximaciones farmacológicas, como la *twincetina*, podrían jugar un papel clave en el futuro del tratamiento de la obesidad. Junto con el cambio en el estilo de vida, serán una herramienta adicional en la lucha contra esta condición. No obstante, es importante ser prudentes en su implementación y seguir evaluando cuidadosamente su eficacia y seguridad.

[4] Hecho que podría explicar por qué los pacientes sometidos a un *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB) o a una gastrectomía pueden llegar a desarrollar hipoglucemia hiperinsulinémica posbariátrica.

Señalización Intracelular III:

MAPK ES UNA CATEGORÍA, NO UNA ENTIDAD

Las quinasas activadas por mitógenos (MAPKS) causan cierta confusión al estudiar las vías de señalización. Se encontrarán cascada abajo tras la activación de un gran número de receptores de hormonas y factores solubles, como el GLP-1, la insulina, la leptina o citoquinas. No existe una proteína que se denomine "MAPK", sino que bajo la categoría MAPK se agrupan las siguientes familias de proteínas: 1) quinasas reguladas por señales extracelulares (**ERK**); 2) quinasas amino-terminal de cJun (**JNK**); y 3) quinasas con una masa molecular de 38kDa (**p38**). Cascada arriba, antes de activar a la MAPK, se han activado su quinasa (MAPKK o MAP2K; p.ej., MEK1) y la quinasa de su quinasa (MAPKKK o MAP3K; p.ej., RAF), las cuales también son categorías y no proteínas puntuales. Módulos de tres proteínas conectadas en serie son el resultado de esta organización (p.ej., RAF → MEK1 → ERK). En conjunto, los distintos módulos de MAPKS constituyen nodos dentro de las redes de señalización intracelular donde converge una amplia variedad de señales, y de los cuales se desprenden diversos efectos genómicos, metabólicos y celulares ([Marks, Klingmüller y Müller-Decker, 2017](#)).

Señalización Intracelular IV:

LA AMPK ES UN SENSOR ENERGÉTICO INTRACELULAR

La quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato (AMPK) es una proteína heterotrimérica muy particular: sus efectos pueden entenderse como un *switch*, que, dependiendo del estado energético global y celular, pone en marcha o frena la maquinaria de producción de ATP (algunos autores le han apodado "*guardián del metabolismo*"). En este sentido, es modulada *alostéricamente* por la unión de AMP, como resultado de su acumulación, a raíz del gasto de ATP. En otras palabras, su activación requiere que el combustible de la célula se esté agotando. La AMPK completamente activa favorece procesos catabólicos, como la glucólisis, a la par que restringe procesos anabólicos, como la proliferación celular. Lo contrario ocurre con su inactivación ([Herzig y Shaw, 2017](#)). Estos contextos antagónicos a nivel celular reflejan el estado energético global, hecho evidenciado al revisar la señalización de la grelina, hormona del hambre, la cual activa la AMPK, mientras que el GLP-1 o la leptina, hormonas de la saciación y la saciedad, la inactivan.

* Además de la unión de AMP, la AMPK requiere de la fosforilación de su *loop* de activación por parte de una proteína efectora, cascada arriba (p.ej., LKB1 o CaMKK) ([Figura 12A](#)).

Tanto el GLP-1 como la CCK pueden activar o modular aferencias vagales que posean sus receptores. Si bien se le atribuyen estas interacciones a las MA porque se encuentran en la vecindad de las EEC, se ha evidenciado que la mecanotransducción de las IGLE puede ser mediada, además del estímulo mecánico, por el GLP-1. [Williams et al. \(2016\)](#) documentaron en un modelo murino que las MA activadas en respuesta a los nutrientes poseen una mayor expresión del receptor de

serotonina (GPR65), mientras que las IGLE poseen una mayor expresión del receptor de GLP-1. A la luz de esta evidencia es pertinente preguntar: ¿por qué razón las IGLE, que no se encuentran en contacto directo con las EEC, son activadas por PGIs?, y ¿por qué las MA poseen una menor cantidad receptores de PGIs?

Figura 12A

Señalización del GLP-1 en el NTS.

Nota. PKA promueve la apertura de VGCC, inhibe la AMPK y activa las ERK1/2 vía Rap1-B-Raf. PKA y ERK1/2 estimulan la acción del factor de transcripción CREB. La presencia de ATP y la acción de la PKA mantienen inactivos canales de potasio sensibles al ATP (no dibujado), lo que favorece la despolarización.

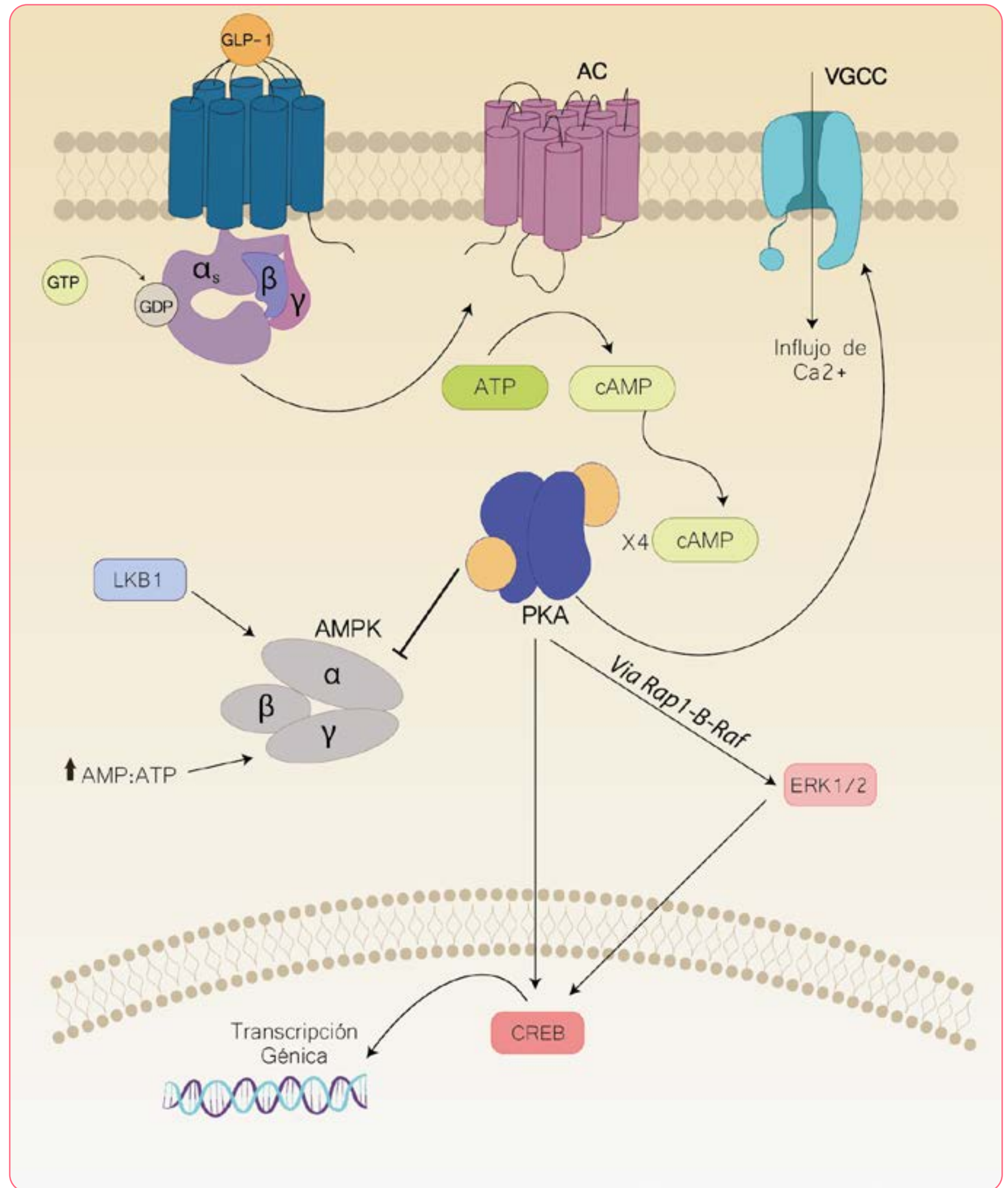


Tabla 1.
Efectos determinantes de la saciación del GLP-1 y de la CCK.

Péptido Gastrointestinal	Funciones Determinantes de la Saciación
Péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)	Disminución del vaciamiento gástrico (“ileal-brake”) y de la motilidad del TGI.
	Activación de grupos neuronales en el AP y en el NTS.
	Modulación/Activación de aferencias vagales (de tipo MA (¿?) e IGLE).
	Efecto (neuro)incretina.
Colecistoquinina (CCK)	Disminución del vaciamiento gástrico (“duodenal-brake”).
	Contracción de la vesícula biliar, y estimulación de la síntesis y secreción de enzimas pancreáticas.
	Activación de aferencias vagales (de tipo MA (¿?) e IGLE).

Nota. Tabla elaborada con base en los planteamientos de Müller *et al.*, 2022 y Wachsmuth *et al.*, 2022).

Los PGIs también actúan de manera endocrina sobre órganos periféricos o el SNC (Figura 2). Su puerta de entrada al SNC son los **órganos circunventriculares**, regiones neuroepiteliales especializadas que no poseen barrera hematoencefálica, donde hormonas y otras moléculas son intercambiadas entre el SNC y el resto del cuerpo. Para ilustrar, el GLP-1 periférico actúa en el hipotálamo y el complejo dorsal vagal. En el hipotálamo, se ha reportado que el *liraglutide*, un análogo del GLP-1, activa directa e indirectamente neuronas POMC, mientras que su acción sobre neuronas AgRP/NPY es indirecta e inhibitoria. En la médula, todo el **complejo dorsal vagal** expresa GLP-1R. Además, *el NTS es la principal región productora de GLP-1 dentro del SNC*, y sus proyecciones son múltiples (Figura 1B). Las interrelaciones del sistema del GLP-1

a nivel central explican por qué su producción endógena y sus análogos tienen influencia en la ingesta, la preferencia de las comidas y la regulación del peso corporal (Brierley y de Lartigue, 2021; Kabahizi *et al.*, 2022).

¿Amigas o Enemigas?

Life did not take over the world by combat, but by networking.
[La vida no conquistó el mundo por combate, sino por crear conexiones].
(Lynn Margulis y Dorion Sagan, Microcosmos: *Four Billion Years of Microbial Evolution*, 1986, p. 29).

Como si el eje intestino-cerebro y las múltiples conexiones dentro y entre el SNE y el SNC no fueran lo suficientemente intrincadas, la microbiota del TGI añade una capa de complejidad a la regulación de la alimentación, así como a muchas otras funciones, desde la inmunidad hasta la cognición. Hoy se sabe que existe una mayor cantidad y diversidad de microorganismos en cada individuo en comparación con sus propias células, por lo que son incontables las relaciones simbióticas que modulan la fisiología de su hospedero. Por ejemplo, las células L, además de sensor nutrientes, tienen la capacidad de sensor metabolitos bacterianos, como los ácidos grasos de cadena corta, los cuales son el resultado de la fermentación de la fibra dietética. Las células L liberan GLP-1 no solo como consecuencia de la alimentación humana, sino también como consecuencia de la alimentación de la microbiota (Lu *et al.*, 2021).

La composición de las poblaciones bacterianas del TGI es sumamente relevante en el funcionamiento del eje intestino-cerebro. Bien es conocida la discusión sobre la densidad de las poblaciones de Firmicutes y

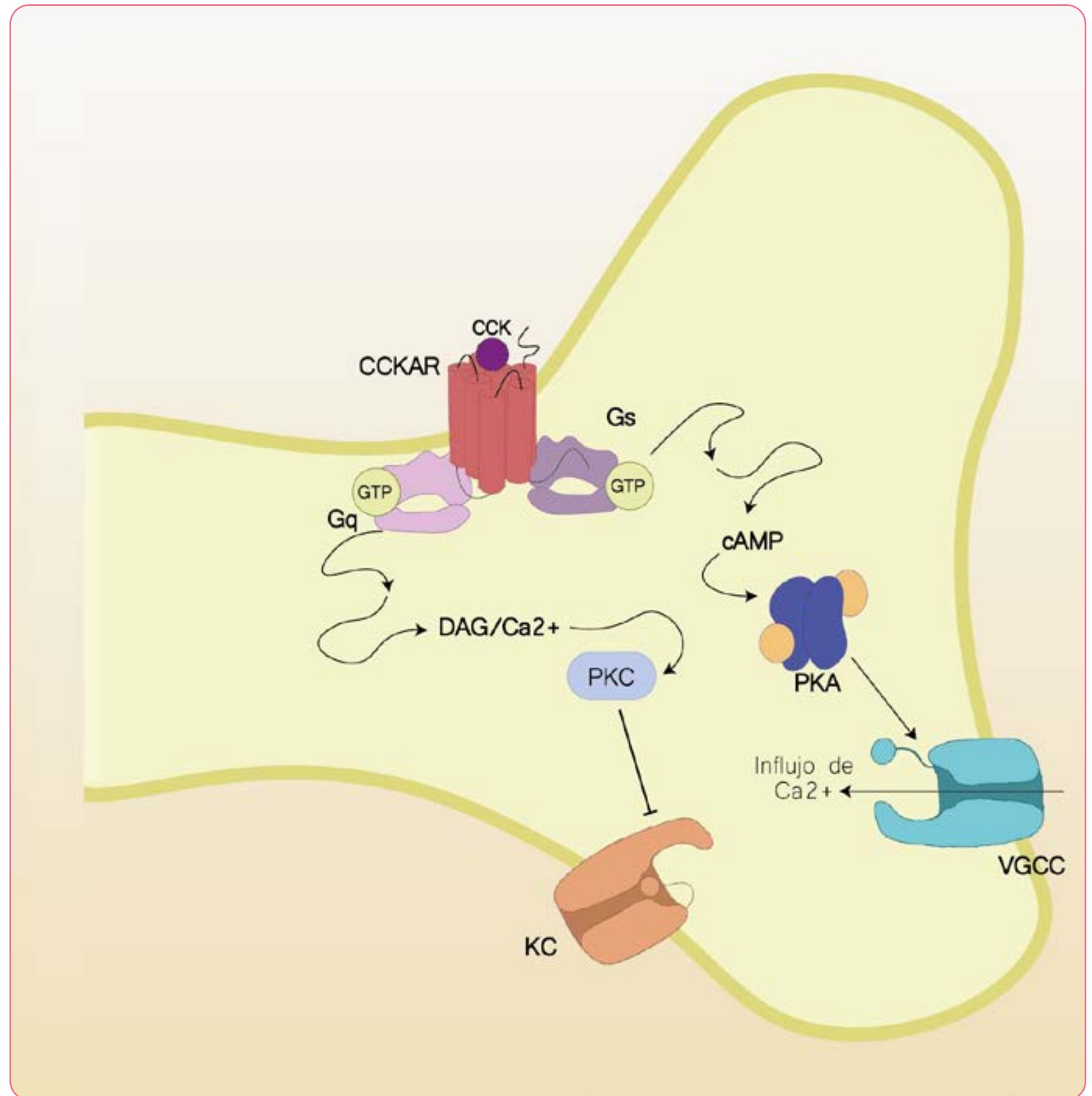


Figura 12B

Señalización de la cck en aferencia vagal.

Nota. La cck tendrá como efecto final el aumento de calcio intracitoplasmático (vía Gs y Gq) y la subsecuente despolarización del plasmalema. AC, adenilato ciclasa; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; PKA, proteína quinasa A; PKC, proteína quinasa C; KC, canales de potasio; VGCC, canales de calcio dependientes de voltaje tipo L; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al cAMP; ERK1/2, quinasa regulada por señales extracelulares 1/2 (MAPK p44/42); AMPK, quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato; GLP-1R, receptor de GLP-1; CCKAR, receptor tipo A de colecistoquinina; LKB-1, quinasa de hígado B1; NTS, núcleo del tracto solitario.

Bacteroidetes que se observa en modelos murinos y en humanos con obesidad, o aquella sobre los trasplantes de microbiota que son exitosos en reestablecer la función normal del eje intestino-cerebro (Wachsmuth *et al.*, 2022). El desbalance de las poblaciones de la microbiota se define como **disbiosis**. Factores, que incluyen el estilo de vida o el ejercicio físico, implican una alta variabilidad en la composición de la microbiota, pero definitivamente la dieta es un componente crucial en la proporción de sus ejemplares, en su evolución, y en la posibilidad de desarrollar una disbiosis (Berding *et al.*, 2021).

Más Allá del Hambre

La discusión hasta el momento se ha centrado en factores fisiológicos determinantes de la saciación. Esta visión se ve ricamente diversificada y expandida cuando entran en juego factores cognitivos, hedónicos, culturales y genéticos.

Dentro de los factores cognitivos, por ejemplo, Cunningham y Rolls (2021) realizaron un cuestionario en el cual se reportó que son cinco las razones por las que se deja de consumir alimentos: 1) cantidad que se planea consumir, 2) autoconciencia, 3) disminución del gusto por la comida, 4) satisfacción física y 5) la comida deja de ser prioridad. De esta manera, eventos como el seguir una "conducta correcta" bajo el contexto de las normas sociales, como en un buffet, que la comida no posea la textura o sabor esperados, o que la cantidad de comida se vea limitada por el emplatado, determinan la ración de alimentos consumidos.

Por otra parte, factores hedónicos también determinan el tamaño de la porción. Si bien el grueso de esta información ha sido detallado en el capítulo 2, con respecto a la saciación cabe mencionar el concepto de la **saciedad sensorial específica**. En esencia, *el gusto*

por lo reiterativo disminuye, lo novedoso capta toda la atención. La propensión a consumir más alimentos se debe, en buena medida, a su variedad. El placer por determinada comida decae con su continua exposición (Yeomans, 2017). ¡No resulta extraño por qué la industria alimentaria innova constantemente en empaques, presentación, texturas, sabores, aromas, formas y colores!

Más allá del hambre se pueden evaluar fenómenos sociales supeditados a la cultura, la cual configura gran parte de las conductas y hábitos. Si se remite al epígrafe de la introducción, surge el siguiente cuestionamiento: ¿hasta qué punto la pérdida de los arraigos culinarios tradicionales ha hecho que la prevalencia de enfermedades relacionadas con la nutrición se encuentre al alza en todo el mundo? La dieta de los indígenas pimas, pápagos, navajos y seris ha sido *radicalmente transformada* desde la introducción de alimentos ricos en grasas y carbohidratos, y el desplazamiento de sus preparaciones culinarias tradicionales.

Aunque muy probablemente tanto los cambios en la dieta y patrones de ejercicio físico (i.e., sedentarismo) como ciertos factores de la esfera medioambiental constituyen un potente catalizador del desarrollo de alteraciones alimentarias, la esfera genética puede contribuir a su predisposición. Manfredi *et al.* (2021) realizaron una revisión sistemática de los **polimorfismos genéticos** asociados con el trastorno por atracones (TPA), el cual posee criterios de diagnóstico como consumir alimentos más rápido de lo normal, alcanzar una sensación de llenura desagradable, o consumir cantidades ingentes en ausencia de hambre. Encontraron 11 polimorfismos en 9 genes con resultados significativos en cuanto a su asociación con el TPA, entre los cuales destacan *DRD2*, gen que codifica el receptor de dopamina D2; *ANKK1*, gen que codifica una quinasa involucrada en la modulación de la función dopaminérgica (ambos relevantes en los circuitos de la recompensa); *MC4R*, gen que codifica el receptor de melanocortina tipo 4; y *GHRL*, gen que codifica la grelina.

En Latinoamérica, se ha encontrado una moderadamente alta presencia de polimorfismos asociados con predisposición a la obesidad, como en el gen ADRB2, que codifica para el receptor β 2-adrenérgico, o en el gen LEP, que codifica para la leptina (Guevara-Ramírez *et al.*, 2022).

De esta manera es fácil entender que no solo la exposición a determinados alimentos hace más susceptibles a ciertas poblaciones e individuos a la aparición de trastornos alimentarios e inadecuada nutrición, sino que el acervo genético y la interacción **gen-alimento-cultura**, concepto prestado de Gary Paul Nabhan, son elementos nada despreciables a la hora de estudiar la regulación de la alimentación.

Ahora que se ha revisado la amplia gama de complejas interacciones que sustenta la finalización del acto de comer, de la saciación, queda preguntarse ¿cómo, luego de frenar la ingesta, se perpetúa el apetito disminuido? Este es el objeto del capítulo que viene a continuación, la siguiente etapa del ciclo alimentario: la *saciedad*.

Referencias

- Berding, K., Vlckova, K., Marx, W., Schellekens, H., Stanton, C., Clarke, G., Jacka, F., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2021). Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Advances in Nutrition*, 12(4), 1239-1285. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa181>
- Berthoud, H-R., Münzberg, H., y Morrison, C. D. (2017). Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*, 152(7), 1728-1738. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.050>
- Brierley, D. I., y de Lartigue, G. (2021). Reappraising the role of the vagus nerve in GLP-1-mediated regulation of eating. *British Journal of Pharmacology*, 179(4), 584-599. <https://doi.org/10.1111/bph.15603>
- Cunningham, P. M., y Rolls, B. J. (2021). The Satiety Framework: Exploring processes that contribute to satiety. *Physiology & Behavior*, 236, 113419. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113419>
- Febo-Rodriguez, L., Chumpitazi, B. P., Sher, A. C., y Shulman, R. J. (2021). Gastric accommodation: Physiology, diagnostic modalities, clinical relevance, and therapies. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 33(12), e14213. <https://doi.org/10.1111/nmo.14213>
- Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., Liu, B., Cui, X., y Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107519>
- Guevara-Ramírez, P., Cadena-Ullauri, S., Ruiz-Pozo, V. A., Tama-yo-Trujillo, R., Paz-Cruz, E., Simancas-Racines, D., y Zambrano, A. K. (2022). Genetics, genomics, and diet interactions in obesity in the Latin American environment. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1063286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9751379/>
- Herzig, S., y Shaw, R. J. (2018). AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 19(2), 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- Kabahizi, A., Wallace, B., Lieu, L., Chau, D., Dong, Y., Hwang, E.-S., y Williams, K. W. (2022). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *British Journal of Pharmacology*, 179(4), 600-624. <https://doi.org/10.1111/bph.15682>
- Li, M. M., Madara, J. C., Steger, J. S., Krashes, M. J., Balthasar, N., Campbell, J. N., Resch, J. M., Conley, N. J., Garfield, A. S., y Lowell, B. B. (2019). The Paraventricular Hypothalamus Regulates Satiety and Prevents Obesity via Two Genetically Distinct Circuits. *Neuron*, 102(3), 653-667.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.028>
- Liu, Q., Yang, D., Zhuang, Y., Croll, T. I., Cai, X., Dai, A., He, X., Duan, J., Yin, W., Ye, C., Zhou, F., Wu, B., Zhao, Q., Xu, H. E., Wang, M.-W., y Jiang, Y. (2021). Ligand recognition and G-protein coupling selectivity of cholecystokinin A receptor. *Nature Chemical Biology*, 17(12), 1238-1244. <https://doi.org/10.1038/s41589-021-00841-3>

- Lu, V. B., Gribble, F. M., y Reimann, F. (2021). Nutrient-Induced Cellular Mechanisms of Gut Hormone Secretion. *Nutrients*, 13(3), 883. <https://doi.org/10.3390/nu13030883>
- Manfredi, L., Accoto, A., Couyoumdjian, A., y Conversi, D. (2021). A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients*, 13(3), 848. <https://doi.org/10.3390/nu13030848>
- Marks, F., Klingmüller, U. y Müller-Decker K. (2017). Mitogen-activated Protein Kinase and Nuclear Factor κ B Modules. En: *Cellular Signal Processing: An Introduction to the Molecular Mechanisms of Signal Transduction* (2a ed.) (pp. 395-422). Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
- Müller, T. D., Blüher, M., Tschöp, M. H., y DiMarchi, R. D. (2022). Anti-obesity drug discovery: Advances and challenges. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 21(3), 201-223. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., [...] y Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72-130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- Powley, T. L. (2021). Brain-gut communication: Vagovagal reflexes interconnect the two "brains". *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 321(5), G576-G587. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00214.2021>
- Smith, N. K., Hackett, T. A., Galli, A., y Flynn, C. R. (2019). GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochemistry International*, 128, 94-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
- Tack, J., Verbeure, W., Mori, H., Schol, J., Van den Houde, K., Huang, I.-H., Balsiger, L., Broeders, B., Colomier, E., Scarpellini, E., y Carbone, F. (2021). The gastrointestinal tract in hunger and satiety signalling. *United European Gastroenterology Journal*, 9(6), 727-734. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12097>
- Tan, B., Pan, X.-H., Chew, H. S. J., Goh, R. S. J., Lin, C., Anand, V. V., Lee, E. C. Z., Chan, K. E., Kong, G., Ong, C. E. Y., Chung, H. C., Young, D. Y., Chan, M. Y., Khoo, C. M., Mehta, A., Muthiah, M. D., Nouredin, M., Ng, C. H., Chew, N. W. S., y Chin, Y. H. (2023). Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 47(8), 677-685. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01321-5>
- Travagli, R. A., y Anselmi, L. (2016). Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 13(7), 389-401. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.76>
- Wachsmuth, H. R., Weninger, S. N., y Duca, F. A. (2022). Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Experimental & Molecular Medicine*, 54(4), 377-392. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00677-w>
- Wang, Y. B., de Lartigue, G., y Page, A. J. (2020). Dissecting the role of subtypes of gastrointestinal vagal afferents. *Frontiers in Physiology*, 11, 643. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00643>
- Williams, E. K., Chang, R. B., Storchlic, D. E., Umans, B. D., Lowell, B. B., y Liberles, S. D. (2016). Sensory neurons that detect stretch and nutrients in the digestive system. *Cell*, 166(1), 209-221. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.011>
- Yeomans, M. R. (2017). Introducing sensory and cognitive influences on satiation and satiety. En: B. Tepper y M. Yeomans (Eds.). *Flavor, satiety and food intake* (pp. 1-11). IFT Press Wiley-Blackwell.

CAPÍTULO 4

SACIEDAD

Ana Lucía Villamizar-Gomez¹

Valentina Ardila-Mora²

En 1987, Blundell, Rogers y Hill propusieron el modelo de la “Cascada de la Saciedad”, el cual busca recoger los componentes que determinan la saciedad. La cascada se puede definir como el periodo de supresión prolongada del hambre que ocurre tras la ingesta de alimentos, usualmente acompañado de una sensación de llenura. Desde entonces, la Cascada de la Saciedad ha sido modificada, y hoy en día contiene aspectos cognitivos, posingestivos y posabsortivos (Beaulieu y Blundell, 2021). En esta guía se incorpora en el modelo del Ciclo Alimentario.

La composición de un alimento, la energía total consumida, la presencia y el tipo de fibra son importantes determinantes de la intensidad y longitud del periodo posprandial, pero también se debe considerar la influencia que pueden tener los procesos hedónicos,

socioculturales, medioambientales y comportamentales (Bellisle y Blundell, 2013). La ingesta desencadena una serie de procesos sensoriales, cognitivos, metabólicos y hormonales para suprimir el hambre (Bellisle y Blundell, 2013). Los últimos dos son el enfoque de este capítulo. El mantenimiento de la saciedad requiere la intervención de varios órganos y sistemas (hígado, páncreas, tejido adiposo, sistema nervioso central, etc.), y la cooperación de múltiples hormonas u otros compuestos, como las hepatoquinas, las adipoquinas, las mioquinas, la insulina, la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos.

Hígado

El hígado es un órgano con un rol importante en la detoxificación de la sangre, la digestión, la regulación de procesos metabólicos y, como se ha visto recientemente, en la regulación endocrina de la homeostasis energética. Por un lado, el hígado es influenciado por la insulina y el glucagón

[1] Estudiante de V semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. anvillamizarg@unal.edu.co

[2] Estudiante de VIII semestre de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. vardilam@unal.edu.co

para regular la glucemia a través de la síntesis de glucosa o el almacenamiento de esta como glucógeno, de acuerdo con las necesidades del cuerpo. Por otro lado, se ha descubierto que es productor de una serie de hormonas llamadas **hepatoquinas**, las cuales tienen distintos órganos blanco e injieren en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y la señalización de la insulina. Algunas de las más relevantes son las proteínas similares a la angiopoyetina (ANGPTL), la fetuína A, el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), la folistatina, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la selenoproteína P.

Hasta el momento, los estudios sobre las acciones de las hepatoquinas se basan en modelos murinos. Para una discusión reciente sobre su papel en el metabolismo véase el artículo *“Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver”* de [Jensen-Cody y Potthoff \(2021\)](#).

Páncreas

El páncreas cuenta con dos porciones: una exocrina, importante para la digestión; y una endocrina, importante en la regulación de los procesos metabólicos. Esta última se organiza en estructuras conocidas como islotes de Langerhans, los cuales contienen cinco tipos de células secretoras: las α , de glucagón y GLP-1; las β , que componen hasta 85 % del islote, de insulina y amilina (también denominada polipéptido amiloide de los islotes [IAPP]); las γ , de polipéptido pancreático (PP); las δ , de somatostatina, que tiene una función inhibitoria sobre las α y las β ; y las ϵ , de grelina.

Insulina

La insulina es una hormona que regula los niveles de glucosa en sangre. Al estimular la captación de esta en músculo, hígado y tejido adiposo, se activan procesos como la glucogenogénesis y lipogénesis, e inhibiendo

la lipólisis y gluconeogénesis. Asimismo, tiene acciones anabólicas al promover la mitosis y síntesis de proteínas (**Señalización intracelular v**) ([Norton et al., 2022](#)). Además, tiene un rol importante en la señalización de la saciedad en el hipotálamo (**Figura 13**).

La insulina es un péptido de 52 aminoácidos, cuya liberación depende principalmente del influjo de glucosa a las células β de los islotes de Langerhans, y es directamente proporcional a su concentración plasmática. También, tanto los ácidos grasos como los aminoácidos arginina, lisina y leucina pueden ocasionar la liberación de las vesículas que contienen insulina.

La liberación de insulina es mucho mayor cuando la glucosa es suministrada por vía oral que cuando se administra por vía endovenosa, lo que se conoce como el efecto incretina. Este ocurre porque el paso de glucosa por el intestino lleva a la liberación de las incretinas, péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (ver **(De)Codificando los Alimentos** en el capítulo 3). Estos, por vías distintas a la de la glucosa, causan la liberación de vesículas con insulina. El glucagón también es una incretina.

La glucosa entra a través de un transportador GLUT2 a la célula β pancreática, sufre glucólisis y se activa el ciclo de Krebs, que aumenta la concentración de ATP. Esto lleva al cierre de canales de potasio dependientes de ATP, la despolarización de la célula y a una consecuente apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, cuyo aumento en el citosol ocasiona la liberación de vesículas con insulina.

La insulina es transportada en sangre por la vena porta y atraviesa el hígado, donde ejerce sus acciones y la mitad es degradada. Luego entra a la circulación sistémica. La degradación de la restante se realiza en los riñones ([De la Cruz-Concepción et al., 2023](#)). La insulina también puede ser sintetizada en el sistema nervioso central, y es importante para la neurogénesis y la regulación del apetito ([Dakic et al., 2023](#)).

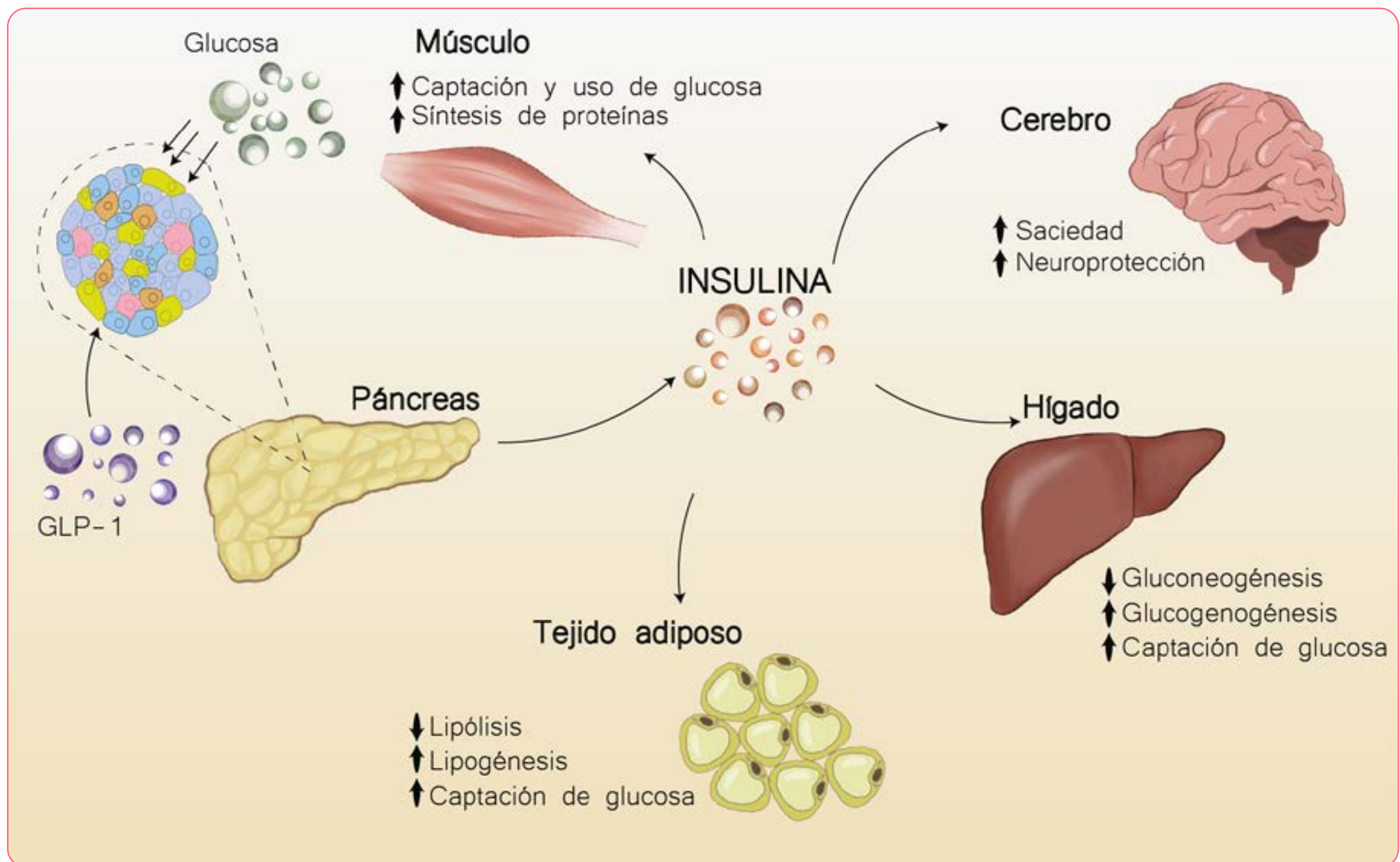


Figura 13

Las acciones metabólicas de la insulina.

Nota. GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1.

Insulina y Saciedad

La insulina tiene receptores en el núcleo arcuato del hipotálamo, donde su principal función es inhibir la síntesis de AgRP y NPY, ambos péptidos orexigénicos (ver **AgRP/NPY** en el capítulo 1). La promoción de la síntesis de α -MSH, que es anorexigénica, está a cargo de la leptina, de la cual se hablará más adelante. La insulina debe atravesar, ya sea la eminencia media o la barrera hematoencefálica, mediante proteínas transportadoras o su receptor, para alcanzar el hipotálamo y activar la señalización de su receptor en neuronas de primer orden.

En el núcleo arcuato, a través de la vía PI3K-Akt/PKB, se activa mTORC1, que cascada abajo activa la S6 quinasa (S6K)/p70. Esta puede fosforilar a la quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato (AMPK) en las serinas 485/491, impidiendo su fosforilación en la treonina 172; la fosforilación en la treonina 172 de AMPK permite la transcripción de AgRP y NPY (De la Cruz-Concepción *et al.*, 2023).

Adicionalmente, se sabe que hay una gran densidad de receptores de insulina en regiones extra-hipotálamicas del sistema nervioso central. Por ejemplo, en el tallo cerebral se encuentran los núcleos del tracto solitario (NTS) y el núcleo dorsal motor del vago (DMV). La presencia de receptores de insulina en esta área podría indicar una posible comunicación entre las señales de supresión del hambre del vago y del núcleo arcuato.

Asimismo, desde que se conoce la importancia que tiene el hedonismo en el apetito, se ha estudiado la amígdala como una región que estimula la ingesta por estrés, recompensa, gusto y preferencia. Por un lado, el núcleo basal de la amígdala parece aumentar la ingesta durante la saciedad. Por otro lado, el núcleo central de la amígdala tiene conexiones con el tallo cerebral y los núcleos arcuato y paraventricular para regular la homeostasis energética, y está relacionado con la supresión del apetito. Este núcleo parece recibir señalización del NPY, que promueve la alimentación, pero la insulina logra inhibir sus acciones (Mitchell y Begg, 2021).

Tejido Adiposo

El tejido adiposo es un órgano endocrino, coloquialmente conocido como “la grasa corporal”. Una de sus funciones más conocidas es el almacenamiento de lípidos como una reserva de energía, pero el tejido adiposo tiene una gran actividad metabólica con implicaciones en distintos procesos fisiológicos, como el metabolismo energético, la inmunidad, la angiogénesis, la estructuración celular, la reproducción, la regulación de hormonas sexuales y el mantenimiento de la temperatura corporal, entre otros. El adipocito es la célula más característica, ya que es la célula que almacena los lípidos, pero este no es el único tipo celular presente. Una gran proporción del tejido adiposo se compone de células del estroma vascular, entre las que se encuentran células madre, preadipocitos, fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células endoteliales y células nerviosas (Ràfols, 2014).

El tejido adiposo se clasifica según su funciones y estructura (Figura 16) (Frigolet *et al.*, 2020) en los siguientes tipos más relevantes:

Tejido adiposo blanco (TAB)

Su función principal es el almacenamiento de energía. Además, cumple una función de aislamiento y protección mecánica para algunos órganos vitales. Los adipocitos maduros del TAB tienen las enzimas necesarias para la captación de glucosa, síntesis de triacilglicérols, lipogénesis y lipólisis. De esta manera, cuando el organismo se encuentra en un estado de exceso de energía, dicho exceso se deposita en el TAB en forma de triacilglicérols; por el contrario, frente a una situación de escasez energética, el TAB libera ácidos grasos y glicerol hacia la sangre, de modo que «[...] son transportados a los tejidos, donde serán oxidados para obtener energía.» (Vaughan, 1962 como se cita en Ràfols, 2014, p. 101) El TAB libera una gran variedad de factores de naturaleza lipídica y proteica, con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Se ha adoptado el término “adipoquina” para referirse a los productos proteicos sintetizados y secretados por el tejido adiposo, a pesar de que no provengan del adipocito, sino de otra célula presente. Una de las adipoquinas más relevantes es la leptina, la “hormona de la saciedad” (Correlación clínica IV) (Ràfols, 2014).

Tejido adiposo pardo (TAP)

Su función es metabolizar los ácidos grasos produciendo calor, ya que sus adipocitos poseen una gran cantidad de mitocondrias que contienen la proteína desacopladora (UCP-1), la cual desacopla las óxido-reducciones de la fosforilación del ADP para liberar energía en forma de calor,

usualmente en respuesta a un estímulo simpático en presencia de hormona tiroidea (Solmonson y Mills, 2016). Los adipocitos del TAP también secretan factores con funciones endocrinas, pero en menor proporción que el TAB.

Tejido adiposo beige

El tejido adiposo puede adaptarse modificando sus mecanismos de crecimiento y actividad metabólica; por eso se dice que tiene “plasticidad” ya que puede ser moldeado y transformado, manteniendo sus características según los estímulos a los cuales esté sometido. El tejido adiposo beige es el tipo de tejido adiposo que se ha sometido al proceso denominado “pardeamiento”, en el cual ciertos estímulos como el ejercicio, la exposición al frío o algunas hormonas hacen que los adipocitos blancos adapten un fenotipo más parecido al de un adipocito pardo, el cual es más metabólicamente sano y menos inflamatorio; teniendo en cuenta que los adipocitos blancos y los adipocitos pardos tienen diferentes células precursoras (Sakers *et al.*, 2022). «[L]os adipocitos beige están inmersos en las regiones subcutáneas del tejido adiposo blanco» (Frigolet *et al.*, 2020, p. 148).

Leptina

En 1950 se descubrió un ratón mutante ob/ob, como un modelo animal de la diabetes. Esta mutación se encuentra en el cromosoma 6 y se caracteriza por hiperfagia, obesidad y diabetes leve. Posteriormente, en 1956 se descubrió un nuevo ratón mutante db/db, mutación que se encuentra en el cromosoma 4 y presenta hiperfagia, obesidad, y una diabetes severa con baja expectativa de vida. Los investigadores del laboratorio Jackson en los Estados Unidos se cuestionaron si estos ratones tenían un factor circulante que generaba este fenotipo obeso, o si, en cambio, otro factor de un ratón sano podría curar la obesidad de los ratones mutantes. Así que realizaron una

técnica quirúrgica llamada **parabiosis** para juntar la circulación de diferentes líneas de ratones. Los resultados fueron los siguientes.

- **Unión ratón db/db con ratón sano:** El ratón sano murió, la glucemia de los ratones sanos había caído hasta un estado de inanición. Este resultado condujo a la conclusión de que el ratón db/db producía un factor circulante de saciedad, hasta que inducía la muerte por inanición en ratones sanos (Figura 17A).

- **Unión ratón db/db con ratón ob/ob:** El ratón ob/ob murió, su glucemia terminó en niveles de inanición y bajó de peso, mientras que el ratón db/db ganó peso. El ratón ob/ob, como el ratón sano, también respondió al factor circulante de saciedad del ratón db/db (Figura 17B).

- **Unión ratón ob/ob con ratón sano:** Ningún ratón muere. El ratón ob/ob disminuyó la velocidad de su ganancia de peso y su consumo de comida. Esto demostró que el factor producido por el ratón sano probablemente es el mismo que el del ratón db/db, solo que no en cantidades suficientes para ser letal (Figura 17C).

La conclusión fue que el ratón mutante db/db producía excesivamente el factor de la saciedad, pero no respondía a él, probablemente por un receptor defectuoso; mientras que el ratón mutante ob/ob podía responder a este factor, pero no lo podía producir (Harris, 2013). Se trataba de la leptina.

La leptina (palabra derivada del griego “*leptos*” que significa “delgado”) es una hormona producida y secretada a la circulación principalmente por el tejido adiposo blanco (Münzberg y Morrison, 2015). Regula el apetito al aumentar la saciedad y el gasto energético, proporcionando una señal que refleja el estado nutricional del organismo al sistema nervioso central. Además de poseer funciones metabólicas, tiene un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y

la reproducción, la angiogénesis, la homeostasis ósea y la respuesta inmune.

Producción y Estructura

La leptina es codificada en el cromosoma 7 en el gen *lep*, del cual se sintetiza un péptido de 167 aminoácidos con un peso molecular de 16kD. La leptina es producida principalmente en el tejido adiposo blanco. Sus niveles sanguíneos son directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo de un individuo; *entre más tejido adiposo, más leptina circula* (Fan *et al.*, 2023).

Receptores y Señalización

La acción de la leptina se efectúa por medio del receptor de leptina *LepR*, el cual está localizado a nivel central y periférico en varios sistemas. Hay 6 isoformas del receptor de leptina (denominados con las letras a-f), generadas por empalme alternativo del transcripto *lepr* (gen *db*). Estas isoformas son diferentes en el dominio intracelular, pero comparten el mismo dominio de unión para la leptina. La **isoforma b** (*LepRb*) de su receptor es la más relevante en la regulación homeostática y otras funciones neuroendocrinas (**Señalización intracelular vi**) (Fan *et al.*, 2023).

Señalización Intracelular v:

SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR DEL RECEPTOR DE LA INSULINA

El receptor de la insulina pertenece a la clase de receptores con actividad tirosina quinasa intrínseca. La insulina no solo se une a su receptor, sino también a los receptores del factor de IGF-1/2, o a un híbrido de uno de estos con el propio. Aquí se hablará del primero.

Una vez la insulina es fijada por su receptor, se desencadena la transautofosforilación de tres residuos de tirosina de su *loop* de activación. Luego, su dominio tirosina quinasa fosforila otras porciones del receptor que permitirán el anclaje de proteínas con dominios de homología 2 de Src (SH2), como **Shc**, o dominios de unión a fosfotirosinas (PTB), como los sustratos del receptor de la insulina (**IRS1-6**). De aquí se puede seguir la vía de las MAPKS, importante en la regulación génica, o la vía PI3K-Akt/PKB, responsable de los efectos metabólicos de la insulina, y que, junto con las MAPKS, promueve el crecimiento celular y la diferenciación.

La **vía de las MAPKS** se puede iniciar tanto por IRS como por Shc, dado que ambos pueden unirse a **Grb2**, una proteína puente que se encuentra acompañada de SOS, un factor intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF, por sus siglas en inglés), la cual permite el intercambio de GDP por GTP en **Ras**, una proteína G pequeña. De aquí se desencadenan una serie de fosforilaciones entre las serina/treonina quinasas Raf, MEK y ERK1/2, en ese orden; la última se transloca al núcleo y fosforila factores de transcripción, y a otras proteínas quinasas.

La **vía de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)** inicia con la unión de una de sus subunidades reguladoras, *p55* o *p85*, a IRS1/2, lo que activa su

subunidad catalítica, *p110*. PI3K fosforila los fosfatidilinositoles 4,5-bifosfato (PIP2), lo que genera un aumento de los fosfatidilinositoles 3,4,5-trifosfato (PIP3) en la membrana plasmática. Cabe resaltar que PI3K puede fosforilar a otros fosfoinositoles de membrana que también contribuyen a la activación de esta vía. Esto lleva a la activación secuencial de Akt/PKB: primero, se autofosforila tras unirse a PIP3; luego, su activación es completada por acción de

la proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítidos (PDK1). Cascada abajo, Akt/PKB puede regular la actividad de sus substratos (según el órgano). Los principales substratos son: **mTORC1**, involucrado en la síntesis de proteínas; la quinasa de la glucógeno sintasa 3 (**GSK3**); los factores de transcripción **FOXO**, que regulan los genes gluconeogénicos y adipogénicos; y **AS160**, que regula el transporte de glucosa.

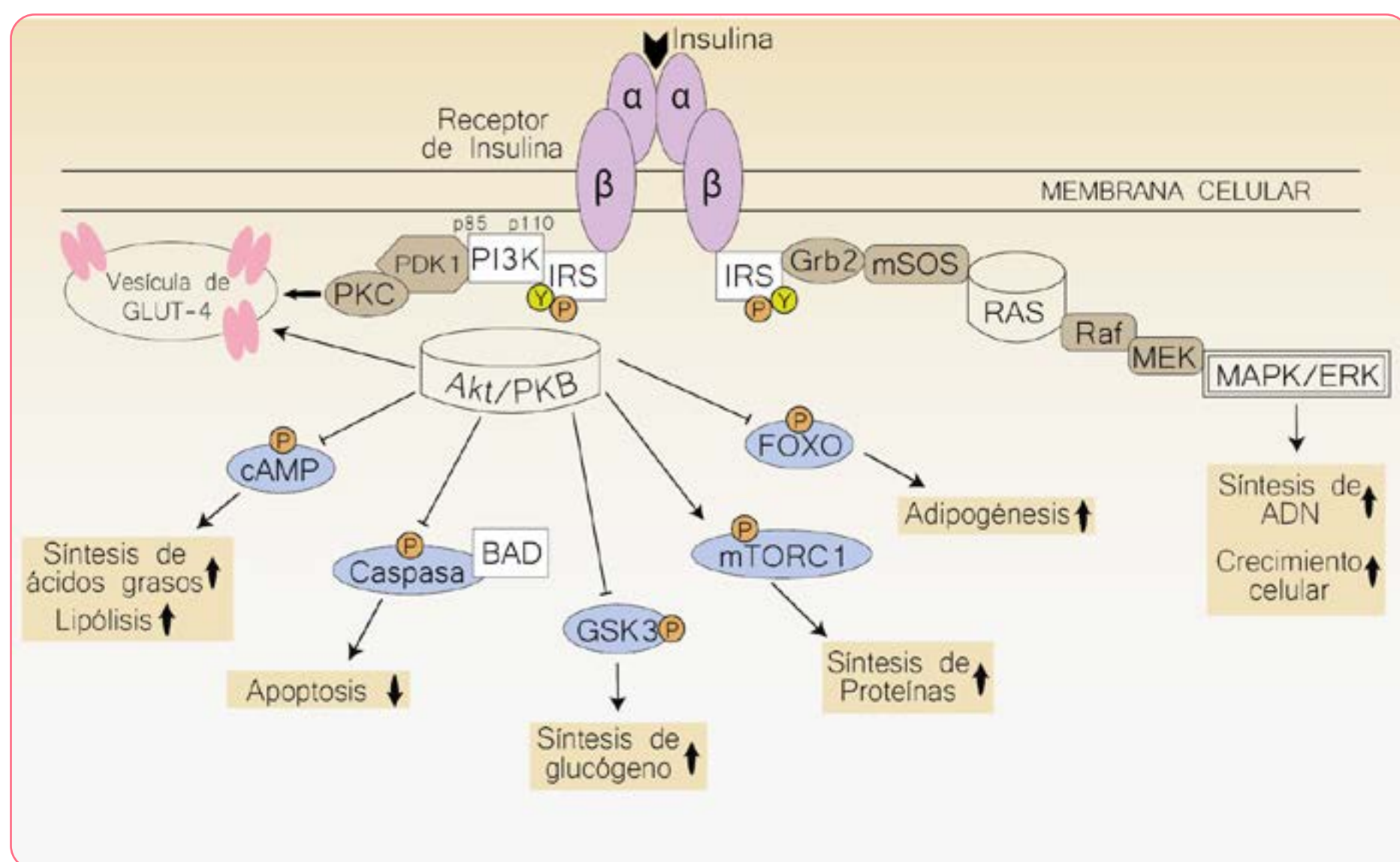


Figura 14

Señalización intracelular del receptor de la insulina.

Nota. La señalización del receptor de la insulina se puede regular en tres momentos: la unión al receptor de los IRS; la actividad de PI3K; y la actividad de Akt/PKB (de Meyts, 2016). **IRS**, sustrato del receptor de insulina; **PI3K**, fosfatidilinositol 3 quinasa; **PDK1**, proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítidos; **PKC**, proteína quinasa C; **GLUT-4**, transportador de glucosa tipo 4; **Grb2**, proteína 2 de unión al receptor de factores de crecimiento; **mSOS**, son-of-sevenless mamífero; **Akt/PKB**, proteína quinasa B; **FOXO**, proteína forkhead box O; **mTORC1**, diana de rapamicina en células de mamífero complejo 1; **GSK3**, quinasa de la glucógeno sintasa 3; **CAMP**, monofosfato de adenosina cíclico; **BAD**, proteína letal asociada a bcl.

Correlación Clínica IV:

ADIPOQUINAS

«Las adipoquinas son muy diversas en cuanto a su estructura y función. Muchas de ellas están relacionadas con el sistema inmune, incluidas citoquinas, como TNF-A, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 Y MCP-1» (Ràfols, 2014, P. 101). Se ha demostrado que el fenotipo de las células inmunitarias presentes en el tejido adiposo es un factor importante en el tipo de adipoquinas secretadas. Por ejemplo, los macrófagos M2 tienen un fenotipo antiinflamatorio y están presentes en el tejido adiposo sano, pero en el tejido adiposo de un individuo con obesidad predominan los macrófagos M1 proinflamatorios. En estados obesogénicos (estados de aporte excesivo de energía y/o de bajo

gasto energético), los adipocitos acumulan más lípidos en su interior, lo que aumenta su tamaño. El tamaño de un adipocito es directamente proporcional a su secreción de adipoquinas proinflamatorias que inducen resistencia a la insulina (Kawai, Autieri y Scalia, 2023). La resistencia a la acción de la insulina genera alteraciones en la síntesis de glucógeno, el catabolismo muscular, la lipólisis, y provoca la liberación anormal de ácidos grasos que se depositarán en otros tejidos, como el hígado y las paredes de las arterias. Así, las personas con obesidad tienen un estado inflamatorio crónico, con mayor predisposición a desarrollar síndrome metabólico y otros trastornos (Ormazabal *et al.*, 2018).

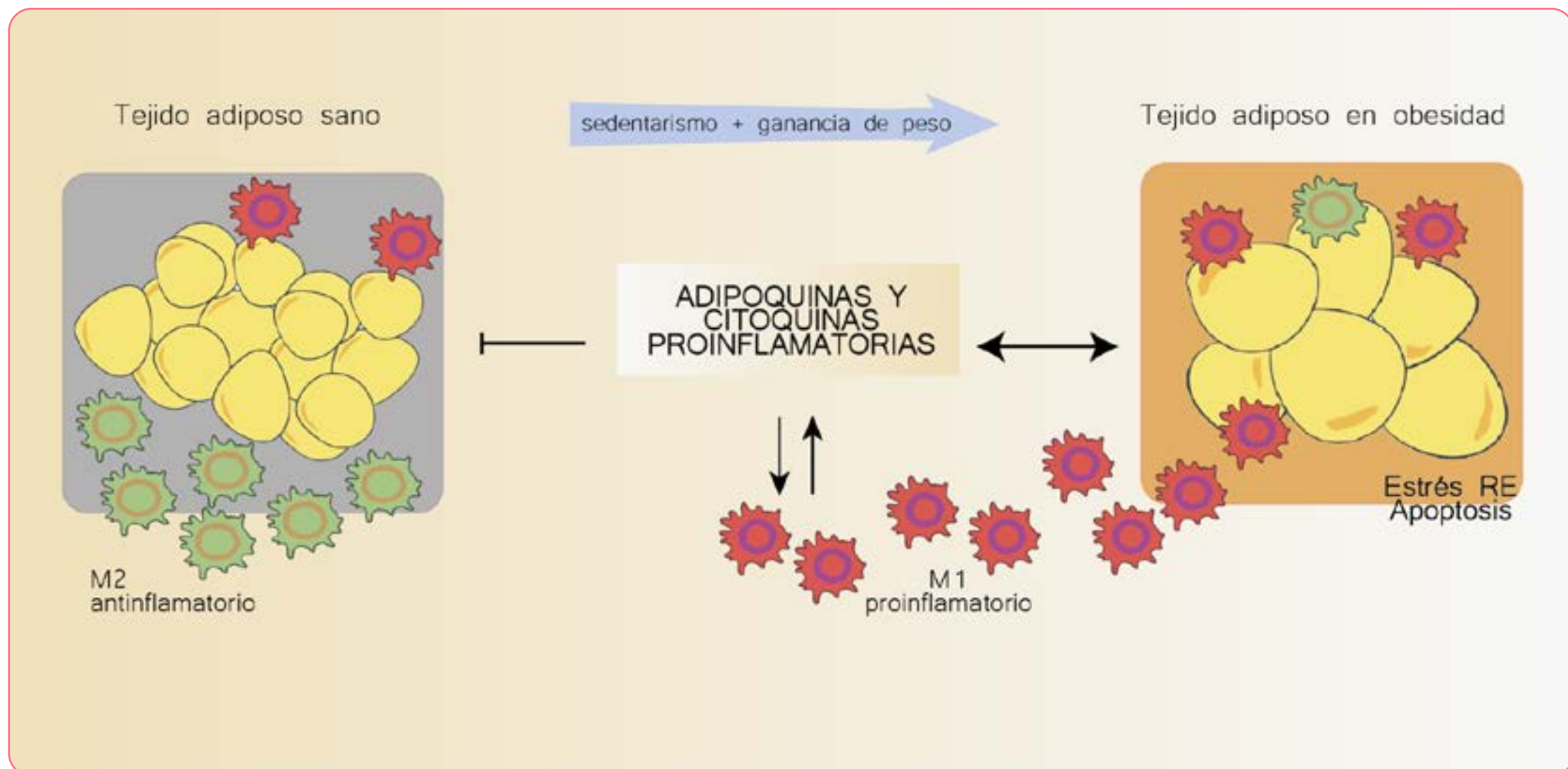


Figura 15

Inflamación del tejido adiposo y su relación con trastornos metabólicos.

Nota. RE, retículo endoplásmico.

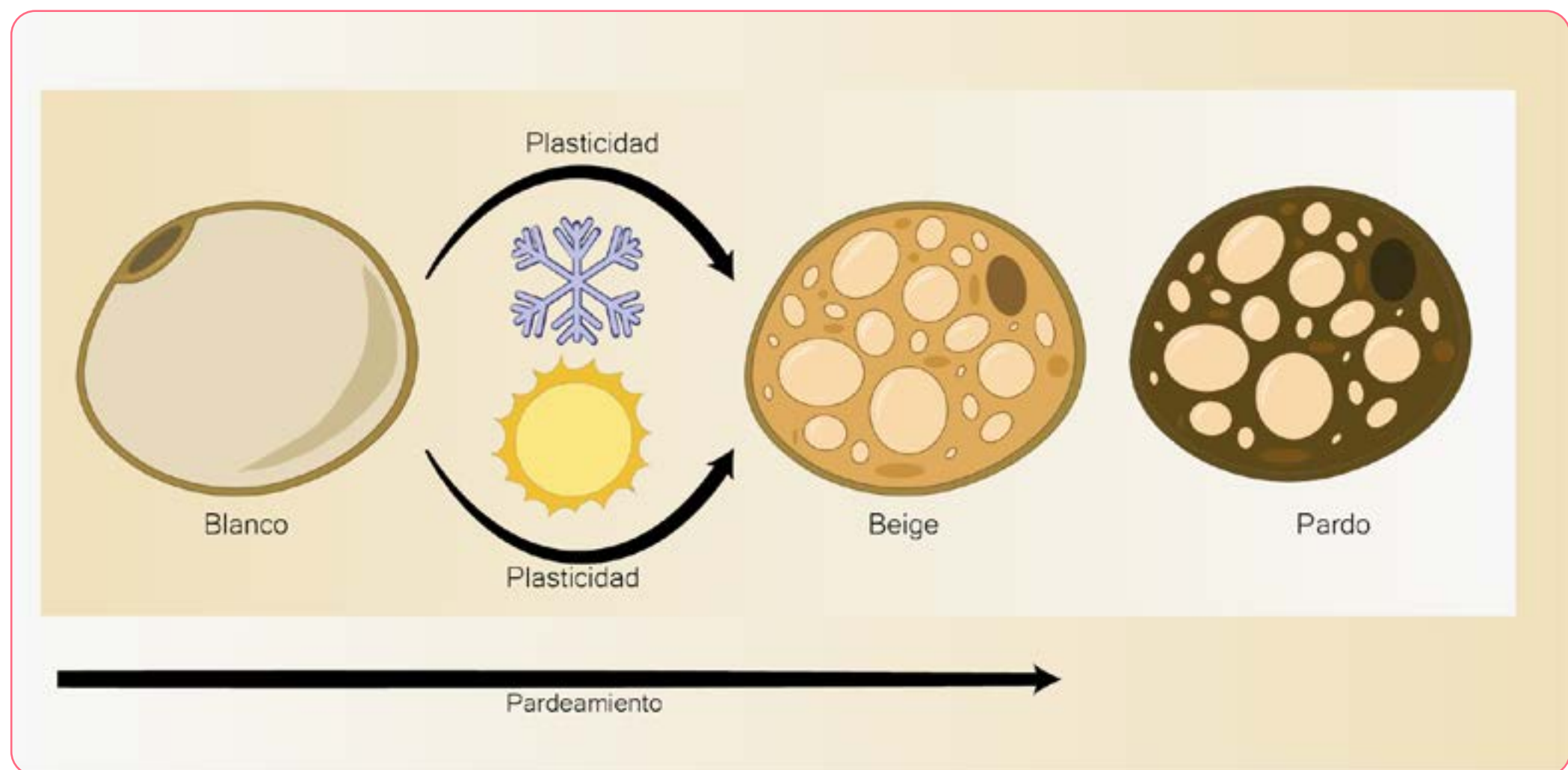


Figura 16

Fenotipos del tejido adiposo.

Control: Estímulos e Inhibiciones

La expresión y secreción de leptina están reguladas por diversos factores, incluyendo péptidos endógenos, hormonas y fármacos. En general, los niveles de leptina disminuyen con el ayuno y aumentan con la ingesta de comida. Además, pueden verse influenciados por factores fisiológicos como la grasa corporal (a mayor cantidad de tejido adiposo, mayor leptina), el sexo, la edad, la pubertad, el ejercicio, el estado nutricional y también muestra fluctuaciones circadianas ([Fan et al., 2023](#)).

- *Aumentan* la expresión de leptina: la insulina, los glucocorticoides, el estradiol y la hormona del crecimiento.
 - *Disminuyen* el nivel de leptina: la testosterona, la somatostatina, el IGF-1 y las catecolaminas.
- En estados fisiológicos o en deficiencia de lep-

tina (como en los ratones ob/ob), la leptina tiene un gran impacto en inducir la saciedad y suprimir el hambre. Pero en la obesidad, no solo se produce resistencia a la insulina, sino también resistencia a la leptina en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos, debido a alteraciones en la señalización intracelular asociadas a su receptor y/o a una disminución del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica (BHE). La resistencia a la leptina se caracteriza por hiperleptinemia, consumo excesivo de nutrientes y aumento de la masa corporal. De hecho, la hiperleptinemia es suficiente para inducir resistencia a la leptina independientemente de su efecto sobre el aumento de peso y la hiperfagia ([Münzberg y Morrison, 2015](#)).

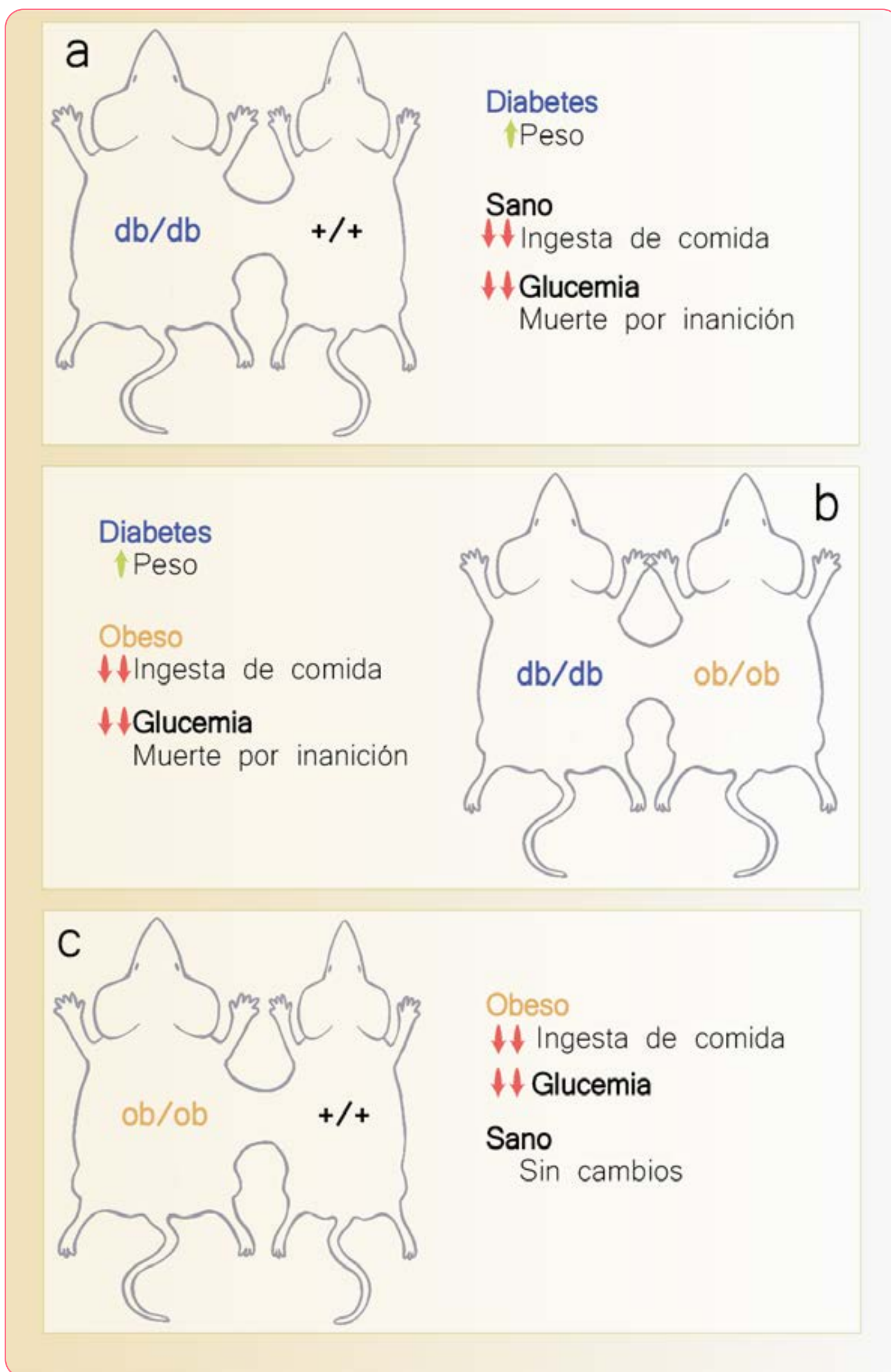


Figura 17

Experimentos de parabiosis con ratones ob/ob, ratones db/db y ratones sanos.

Señalización Intracelular VI:

**SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR
DEL RECEPTOR DE LA LEPTINA**

La dimerización de receptores de leptina (LepRs) recluta dos proteínas tirosina quinasa intracelulares: janus quinasa 2 (JAK2), que se trans-autofosforila cuando la leptina se une al dominio extracelular del LepR. El complejo JAK2:LepR fosforila tres residuos de tirosina en dominio intracelular (documentados en secuencias murinas) y activa las vías de señalización

descendientes, incluyendo MAPKS, JAK-STAT, IRS-PI3K-Akt/PKB, AMPK, y PI3K-PDE3B-CAMP (Fan *et al.*, 2023). La leptina tiene dos moléculas que sirven como supresores de su señalización: SOCS3 y PTP1B. Ambas son estimuladas por el STAT3 activado, actuando como una retroalimentación inhibitoria. En la obesidad, se genera un estado patológico de resistencia a la leptina, en el cual se aumenta la expresión hipotalámica de PTP1B y/o SOCS3 (Münzberg y Morrison, 2015).

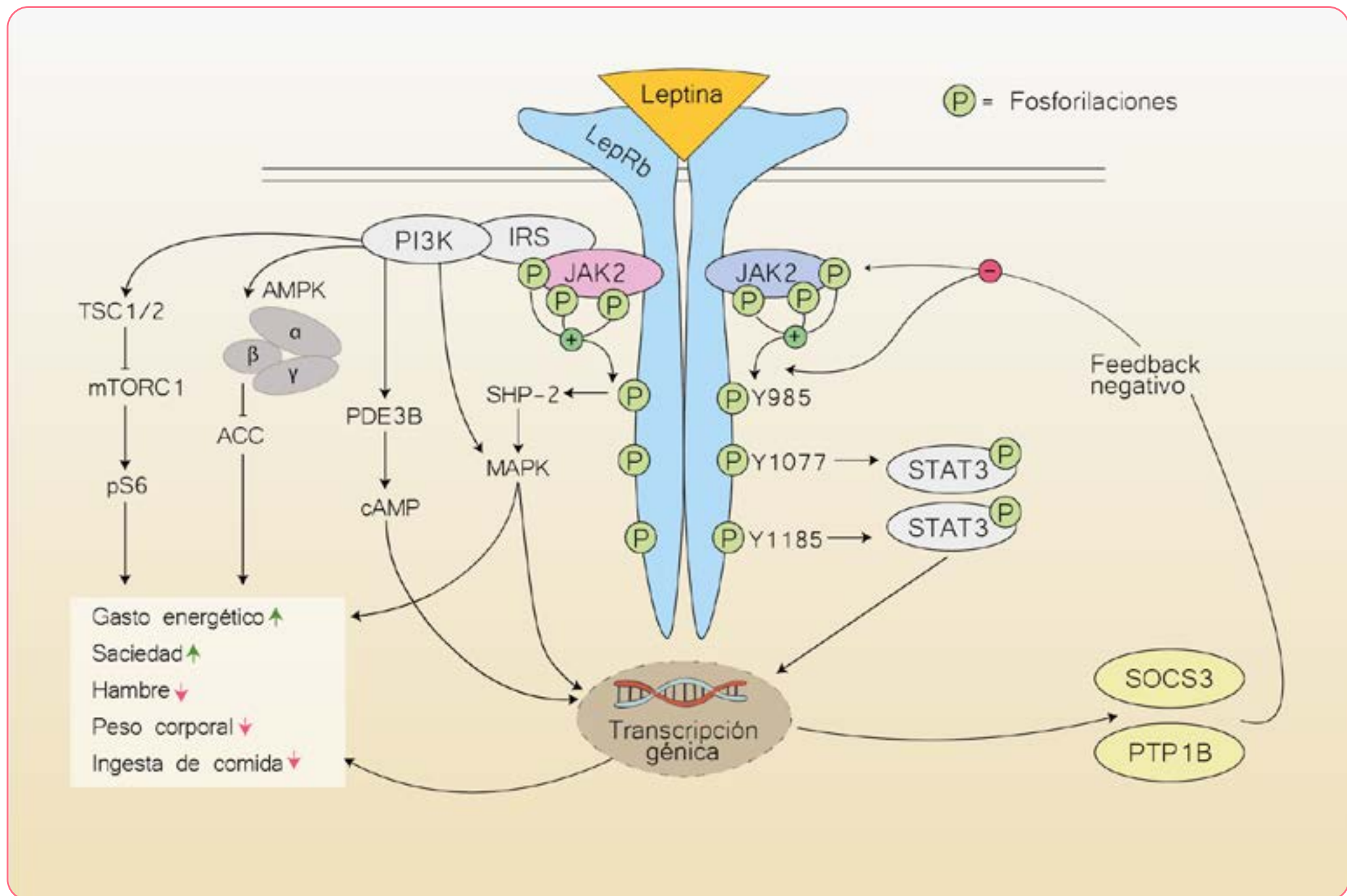


Figura 18

Señalización intracelular del LepR.

Nota. El complejo JAK2:LepR, activado por la unión de leptina al receptor, estimula las vías de MAPKS, JAK-STAT, IRS-PI3K-Akt/PKB, AMPK, y PI3K-PDE3B-CAMP.

MAPKS: La activación de MAPKS se da por medio de la fosforilación del receptor en el residuo Y985. Esta vía reduce el apetito y aumenta el gasto energético, llevando a pérdida de peso.

JAK-STAT: La fosforilación del residuo Y1077 activa la señalización de STAT5 para regular la transcripción de neuropéptidos relacionados con el apetito. Y la fosforilación de Y1138 activa la señalización STAT3 que reduce la ingesta de comida al inducir la expresión de POMC y suprimir las de NPY/AgRP.

IRS-PI3K-Akt/PKB: Es activada mediante un regulador de JAK2, reduce la ingesta de alimentos y estimula el flujo simpático del riñón. De esta manera logra aumentar el gasto energético y la pérdida de peso.

AMPK: Es estimulada mediante IRS-PI3K, actúa como un sensor del nivel de energía intracelular. En tejidos periféricos como en el músculo esquelético, la leptina estimula AMPK para promover vías catabólicas (oxidación de ácidos grasos, glucólisis y captación de glucosa). Por el contrario, en el cerebro, la leptina inhibe AMPK para reducir la ingesta de comida y el peso corporal.

PI3K-PDE3B-CAMP: PI3K también activa la PDE3B, lo cual termina en una reducción de la expresión de NPY, generando un efecto anorexigénico.

MAPK, proteína quinasa activada por mitógenos; JAK2, janus quinasa 2; STAT3/5, transductor de señales y activador de la transcripción 3/5; IRS, sustrato del receptor de insulina; PI3K, fosfatidilinositol 3 quinasa; Akt/PKB, proteína quinasa B; PDE3B, fosfodiesterasa 3B; CAMP, monofosfato de adenosina cíclico; SHP-2, fosfatasa con dominio de homología 2 de Src; AMPK, quinasa dependiente de adenosina 5'-monofosfato; ACC, acetil-CoA carboxilasa; TSC1/2, complejo de esclerosis tuberosa 1/2; mTORC1, diana de rapamicina en células de

mamífero complejo 1; ps6, proteína ribosomal S6 fosforilada; SOCS3, supresor de la señalización de citoquinas 3; PTP1B, fosfotirosina fosfatasa 1B.

Transporte y Función a Nivel Central

La leptina comunica el estado de almacenamiento de energía al cerebro. Usa un sistema de transporte especializado para cruzar la barrera hemato-encefálica (BHE) y así ejercer su función principalmente en el núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo, aunque actúa en muchas otras zonas del sistema nervioso central.

Si bien la leptina llega a la mayoría de las neuronas centrales con receptor LepRb a través de un transporte saturable por la BHE o a través del LCR, existen mecanismos anatómicos especializados que permiten que las neuronas ARC LepRb se posicionen de manera que puedan detectar cambios de leptina circulante independientemente de la BHE, para responder a estos cambios con más sensibilidad dependiendo del tiempo y de la dosis. Esta anatomía única puede explicar por qué las neuronas LepRb del ARC son propensas a desarrollar resistencia a la leptina mientras que otros sitios centrales permanecen sensibles (Münzberg y Morrison, 2015).

La leptina participa en varios circuitos cerebrales que tienen diferentes funciones, los cuales se mencionan a continuación. La interacción de todos estos circuitos entre sí y la suma de todas las señales es lo que finalmente lleva a los comportamientos alimentarios, en vez de la acción de cada circuito a la vez (Figura 19).

Circuitos Homeostáticos

En el núcleo arcuato del hipotálamo, núcleo integrador de las señales de hambre y saciedad, LepRb se localiza en 2 poblaciones neuronales con efectos opuestos:

1. *Neuronas orexigénicas NPY/AgRP*, que producen hambre, inducen cambios agudos en la ingesta de comida.
2. *Neuronas anorexigénicas POMC/CART*, que producen saciedad, inducen cambios en la ingesta de comida a largo plazo

La leptina disminuye la expresión genética de los neuropéptidos NPY y AgRP e inhibe las neuronas orexigénicas NPY/AgRP, lo que conduce a disminuir la señal de hambre. Por otro lado, promueve la expresión de los genes POMC y CART, y activa las neuronas anorexigénicas POMC/CART, lo que lleva a aumentar la señal de saciedad. En cambio, el ayuno hace las acciones opuestas a la leptina porque hay menos cantidad de esta hormona y hay otros factores implicados.

Aquí, las entradas homeostáticas del ARC se transmiten a través del sistema de melanocortina dentro del núcleo paraventricular (PVN) o el área hipotalámica lateral (LHA), donde los péptidos derivados de POMC (por ejemplo, hormona estimulante de melanocitos, MSH) activan los receptores de melanocortina tipo 4 (MC4R) para señalar saciedad, mientras que AgRP inhibe la función de MC4R (Münzberg y Morrison, 2015).

Circuitos de la Anorexia

Las neuronas AgRP inhiben el núcleo parabraquial (PB), el cual está implicado en la sensación de malestar estomacal y se comunica con el área postrema (quimiorreceptor emético) para aumentar la saciedad y saciación. La lep-

tina inhibe estas neuronas AgRP para que permitan que el PB pueda ejercer su acción. LepRb también se expresa en el núcleo del tracto solitario (NTS) y genera ausencia de apetito independientemente de las señales hipotálamicas; además, potencia la acción de otros péptidos gastrointestinales de saciación que actúan en el NTS. Así la leptina promueve una mayor saciedad y disminución de apetito adicional a los circuitos homeostáticos (Münzberg y Morrison, 2015).

Circuitos Hedónicos

Un aspecto importante de la ingesta de alimentos es la motivación para buscar comida. La vía principal implicada en la regulación de la motivación y recompensa es la vía mesolímbica, en la que neuronas del área tegmental ventral (VTA) liberan dopamina (DA) en el núcleo accumbens (NAc). Esto codifica eventos motivados positivos (gratificantes) o negativos (aversivos). La leptina inhibe estas neuronas del VTA, disminuyendo la motivación y la recompensa de los alimentos (Münzberg y Morrison, 2015).

Circuitos del Gasto Energético

El gasto energético es la contraparte de la ingesta alimentaria, y depende de la actividad locomotora, la temperatura ambiente y el estado nutricional. El peso corporal se mantiene estable cuando el gasto energético y la ingesta están equilibrados. La leptina además de estimular el flujo simpático renal, está implicada en la activación simpática de la termogénesis del tejido adiposo pardo y la expresión de la proteína ucp-1, que promueven el gasto energético y la pérdida de peso independiente de la ingesta (Münzberg y Morrison, 2015).

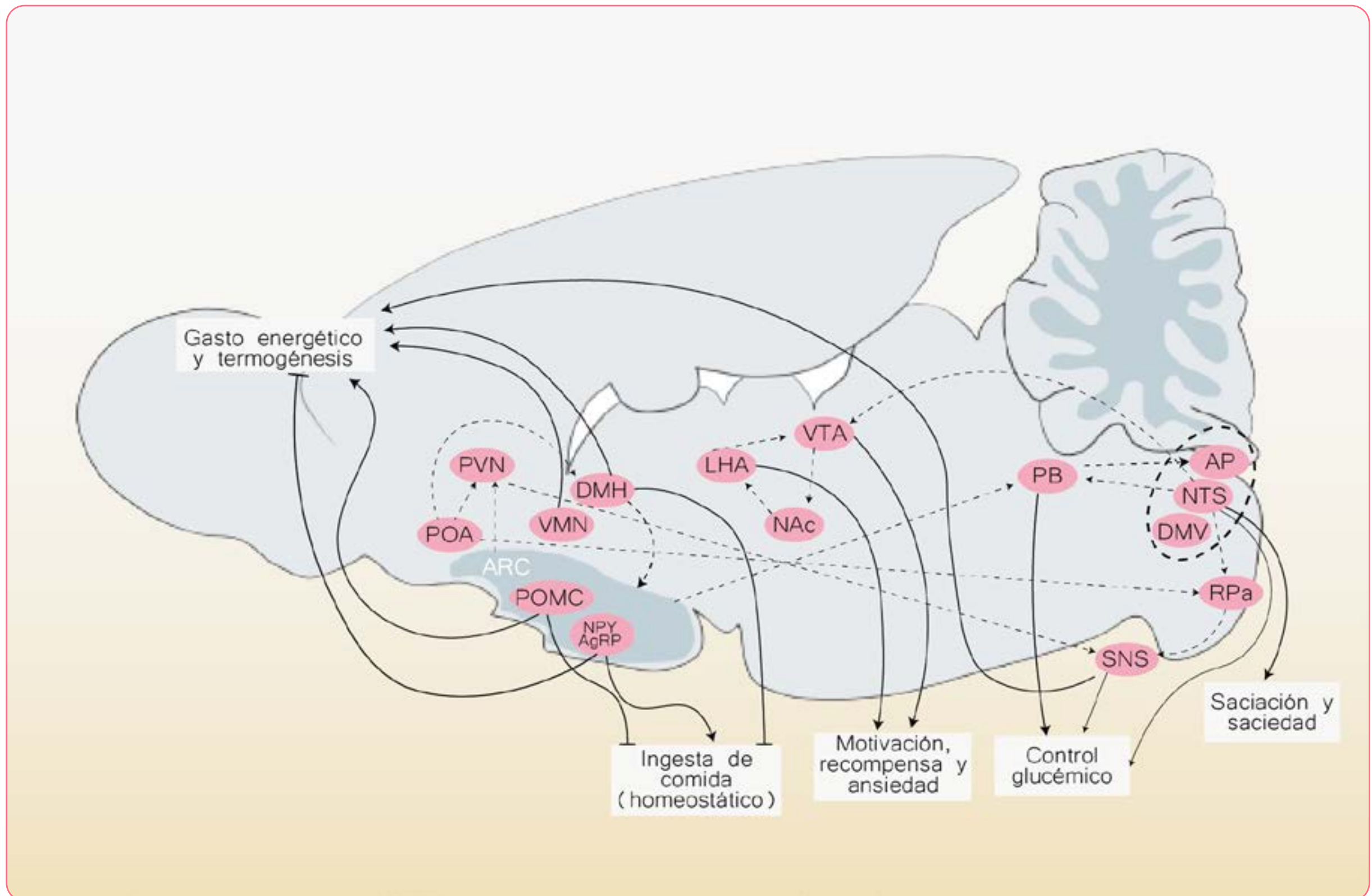


Figura 19

Expresión central del receptor LepRb y circuitos neuronales relacionados.

Nota. **PVN**, núcleo paraventricular; **POA**, área preóptica; **VMN**, núcleo hipotalámico ventromedial; **DMH**, núcleo hipotalámico dorsomedial; **ARC**, núcleo arcuato; **LHA**, área hipotalámica lateral; **NAc**, núcleo accumbens; **VTA**, área tegmental ventral; **PB**, núcleo parabraquial; **AP**, área postrema; **NTS**, núcleo del tracto solitario; **DMV**, núcleo dorsal motor del vago; **RPa**, rafé pálido; **SNS**, sistema nervioso simpático; **POMC**, proopiomelanocortina; **NPY**, neuropéptido Y; **AgRP**, péptido relacionado con el agouti.

Circuitos de la Homeostasis de la Glucosa

La acción central de la leptina está vinculada a vías del sistema nervioso autónomo que controlan la producción hepática de glucosa y la disposición de glucosa en los tejidos periféricos, a través de varios mecanismos dependientes e independientes de la insulina, que incluyen la señalización celular del receptor y efectos sobre el hipotálamo (Münzberg y Morrison, 2015).

Referencias

- Beaulieu, K., y Blundell, J. (2021). The Psychobiology of Hunger – A Scientific Perspective. *Topoi*, 40(3), 565–574. <https://doi.org/10.1007/s11245-020-09724-z>
- Bellisle, F., y Blundell, J. E. (2013). Satiating, satiety: concepts and organisation of behaviour. En: *Elsevier eBooks* (pp. 3–11). <https://doi.org/10.1533/9780857098719.1.3>
- Dakic, T., Jevdjovic, T. V., Lakic, I., Ružičić, A., Jasnić, N., Đurašević, S., Djordjevic, J., y Vujovic, P. (2023). The Expression of Insulin in the Central Nervous System: What Have We Learned So Far? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6586. <https://doi.org/10.3390/ijms24076586>
- De la Cruz-Concepción, B., Flores-Cortez, Y. A., Barragán-Bonilla, M. I., Mendoza-Bello, J. M., y Espinosa-Rojo, M. E. (2023). Insulin: A connection between pancreatic β cells and the hypothalamus. *World Journal of Diabetes*, 14(2), 76–91. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.76>
- De Meyts, P. (2016). The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. *Endotext - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK378978/>
- Fan, X., Yuan, W., Huang, W., y Lin, Z. (2023). Recent progress in leptin signaling from a structural perspective and its implications for diseases. *Biochimie*, 212, 60–75. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.04.011>
- Frigolet, M. E., y Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). Los colores del tejido adiposo. *Gaceta médica de México*, 156(2), 143–150. <https://doi.org/10.24875/gmm.20005541>
- Harris, R. B. (2013). Is leptin the parabiogenic “satiety” factor? Past and present interpretations. *Appetite*, 61, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.08.006>
- Jensen-Cody, S. O., y Potthoff, M. J. (2021). Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Molecular Metabolism*, 44, 101138. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101138>
- Kawai, T., Autieri, M. V., y Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Mitchell, C. A., y Begg, D. P. (2021). The regulation of food intake by insulin in the central nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, 33(4). <https://doi.org/10.1111/jne.12952>
- Münzberg, H., y Morrison, C. D. (2015). Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, 64(1), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>
- Norton, L., Shannon, C., Gastaldelli, A., y DeFronzo, R. A. (2022). Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 129, 155142. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155142>
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., y Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17, 1–14. <https://doi.org/10.1186%2Fs12933-018-0762-4>
- Ràfols, M. E. (2014). Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición*, 61(2), 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.03.011>
- Sakers, A., De Siqueira, M. K., Seale, P., y Villanueva, C. J. (2022). Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*, 185(3), 419–446. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.016>
- Solomonson, A., y Mills, E. M. (2016). Uncoupling Proteins and the Molecular Mechanisms of Thyroid Thermogenesis. *Endocrinology*, 157(2), 455–462. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1803>

El libro ***Guía del Apetito N.I***
se terminó de diagramar
en diciembre de 2023
en la ciudad de Bogotá D.C.

Las familias tipográficas utilizadas fueron:

SF Pro Display

TodaySHOP

GUÍA DEL APETITO

PRIMERA EDICIÓN

2024

Guía del Apetito es una publicación digital de los estudiantes del programa curricular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Está dirigida a estudiantes y profesionales de las ciencias de la salud, ya que se abordan los aspectos fisiológicos y hedónicos de la regulación del apetito en el ser humano, desarrollados a partir del marco teórico del modelo del Ciclo Alimentario, cuyas etapas son: 1) hambre, 2) episodio alimentario, 3) saciación, y 4) saciedad.

En esta primera edición, encontrarán los eventos que ocurren en nuestros cuerpos antes, durante y después de una ronda de alimentos, distribuidos en las cuatro etapas del Ciclo Alimentario: 1) hambre, 2) episodio alimentario, 3) saciación, y 4) saciedad. Además, se abordarán conceptos como la palatabilidad, el hedonismo o la saciedad sensorial específica.

