

Regulación hipotalámica de la ingesta por nutrientes y estado metabólico

Hugo Mendieta-Zerón, Miguel López, Carlos Diéguez

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, España.

Correspondencia: Carlos Diéguez. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela. Rúa San Francisco s/n. 15782-Santiago de Compostela (A Coruña).

E-mail: fscadigo@usc.es

Resumen

Hay tres mecanismos reguladores de la ingesta: a) los relacionados con el acto de comer, b) mecanismos metabólicos y energéticos y c) mecanismos neuronales. La regulación hipotalámica de la ingesta recae principalmente en dos grupos neuronales localizados en el núcleo arqueado del hipotálamo. Un grupo de neuronas coexpresa los péptidos orexigénicos NPY y AgRP, mientras que otro grupo expresa los precursores anorexigénicos CART y POMC. Algunos de los circuitos hipotalámicos que regulan el balance energético también analizan la disponibilidad de macronutrientes, ajustando señales eferentes para modificar el metabolismo de la glucosa y lípidos; incluso, cada preferencia dietética se puede asociar a un perfil neuropeptidérgico específico, y la relación carbohidrato-grasa parece ser un factor crítico en esta influencia. A su vez, la dieta en el período perinatal tiene un papel crítico sobre la programación hipotalámica del fenotipo en adultos. En este artículo revisamos los mecanismos hipotalámicos que regulan la ingesta de comida con atención particular a los sistemas neuropeptidérgicos y al efecto de la dieta sobre estas vías moleculares.

Summary

There are three mechanisms regulating food intake: a) those ones involved in food ingestion, b) metabolic and energy mechanisms and c) neural mechanisms. The hypothalamic regulation of feeding is mainly based in two sets of neurons located in the arcuate nucleus of the hypothalamus. A group of neurons coexpresses the orexigenic peptides NPY and AgRP, whereas another group expresses the anorexigenic derived products of CART and POMC. Some hypothalamic circuits regulating energy balance also sense the availability of macronutrients, fitting efferent signals for modifying glucose and lipid metabolism. In fact, dietetic preferences can be associated to specific neuropeptidergic profiles, and the carbohydrate-fat ratio is a critical factor for this influence. Furthermore, perinatal diet has an important role in programming adult phenotype. In this review we overview the hypothalamic mechanism regulating food intake, with particular attention to neuropeptide systems and dietary effect on those molecular networks.

Introducción

En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad y discapacidad tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, en tal grado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha identificado como el mayor problema de salud crónico en los adultos, llegándose incluso a postular que su importancia superará a la malnutrición a nivel mundial.

La medida habitualmente empleada en clínica para el estudio y clasificación del peso es el índice de masa corporal (IMC, expresado en kg/m²). Un IMC mayor de 30 kg/m² sería indicativo de obesidad, considerándose el intervalo 20-24,9 kg/m² como una masa corporal normal y el rango 25-29,9 kg/m² como indicativo de sobrepeso. Contrariamente, un IMC menor de 20 indica una masa corporal reducida.

La obesidad se produce cuando existe un balance energético positivo como resultado de un desequilibrio, de forma que la ingesta calórica, es decir la cantidad de calorías que ingerimos para desarrollar nuestra actividad vital (metabolismo y actividad física), sobrepasa, de manera crónica, al número de calorías consumidas. Dicho balance se ve afectado por diversos factores genéticos, hormonales y nutricionales, así como por influencias ambientales y psicosociales (Tabla 1). Aunque los genes juegan un papel importante en la regulación de la masa corporal, no es posible explicar la reciente aparición de obesidad en el mundo occidental mediante cambios genéticos en la población. Es más probable que la obesidad ocurra en aquellos individuos genéticamente predispuestos expuestos a condiciones ambientales obesógenas, como una dieta hipercalórica y un marcado sedentarismo.

La importancia de la obesidad son sus complicaciones. Los pacientes obesos fallecen antes debido a enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes; además, se asocia a alteraciones cerebrovasculares, respiratorias, osteoarticulares e incluso determinados tipos de cáncer. La obesidad también produce un estigma social importante debido a la marginación social asociada a la depresión y a un aumento en la tasa de suicidio. Por ello, la identificación de tratamientos efectivos para la obesidad tendría un impacto directo no sólo en la salud física de estos pacientes, sino también en su integración social y salud mental.

Tabla 1. Equilibrio del peso corporal

Señales orexigénicas

NPY/AgRP
Ghrelin
 β -endorfina
Orexinas
Sintasa de ácidos grasos

Señales anorexigénicas

POMC/CART
CRH
 α -MSH
Malonil-CoA
Leptina
Insulina

Factores predisponentes para obesidad

Herencia
Programación perinatal
Sedentarismo

Factores de prevención

Dieta perinatal adecuada
Ejercicio

NPY: Neuropeptido Y; AgRP: Péptido relacionado con aguti;
POMC: Proopiomelanocortina; CART: Transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CRH: Hormona liberadora de corticotropina;
 α -MSH: Hormona alfa estimulante de los melanocitos.

El desarrollo de terapias efectivas para la obesidad requiere un conocimiento exhaustivo de los mecanismos moleculares que controlan el balance energético. En los últimos años, hemos avanzado enormemente en la identificación de los mecanismos moleculares que controlan la ingesta. Menos fértil, aunque bastante intensa, ha sido la investigación en los mecanismos de termorregulación (regulación de la temperatura). La llegada de nuevas tecnologías, incluyendo transcriptómica, proteómica y el sofisticado análisis bioinformático, ha permitido identificar nuevos genes y vías metabólicas que son críticos para la regulación de la masa corporal.¹ En este artículo revisaremos el conocimiento actual de dichos mecanismos, haciendo especial énfasis en la regulación de la ingesta por el sistema nervioso central.

Hipotálamo y regulación de la ingesta

Hipotálamo

El hipotálamo se organiza en distintas agrupaciones de neuronas, denominadas núcleos hipotalámi-

cos, que se disponen de modo bilateral a ambos lados del tercer ventrículo (Fig. 1).

Las vías eefectoras centrales que regulan el peso corporal en respuesta a la información aferente proveniente de las señales de adiposidad periféricas, tales como leptina e insulina, comprenden una red compleja de neuropeptidos que pueden dividirse en dos categorías: a) Neuropeptidos catabólicos estimulados por leptina e insulina y que promueven la pérdida de peso mediante la disminución de la ingesta y el incremento en el gasto energético, b) Neuropeptidos anabólicos, inhibidos por leptina e insulina, que promueven la ganancia de peso al ejercer acciones opuestas.

A su vez, estas 2 categorías pueden subdividirse en dos clases: aquellos que se expresan en neuronas que son reguladas directamente por leptina e insulina (neuronas de primer orden)

y los que se expresan en neuronas reguladas principalmente por estímulos sinápticos por debajo de las neuronas de primer orden (neuronas de segundo orden).

Neuronas de primer orden

Los objetivos neuronales de primer orden prototípicos de las acciones de leptina e insulina son las neuronas catabólicas proopiomelanocortina (POMC)/transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) y las anabólicas neuropeptido Y (NPY)/péptido relacionado con agutí (AgRP). Todas residen en el núcleo arqueado, provisto de gran cantidad de receptores para leptina e insulina.

Las neuronas anabólicas NPY/AgRP, que se concentran en el núcleo arqueado ventromedial, adyacentes a las neuronas POMC, son inhibidas por leptina e insulina y activadas por los estados de balance energético negativo o por deficiencia de leptina o insulina. La administración central de NPY aumenta la ingesta alimentaria y disminuye el gasto de energía en roedores y mamíferos, mientras que la infusión crónica promueve la ganancia de peso. De los cinco receptores conocidos de NPY, los principal-

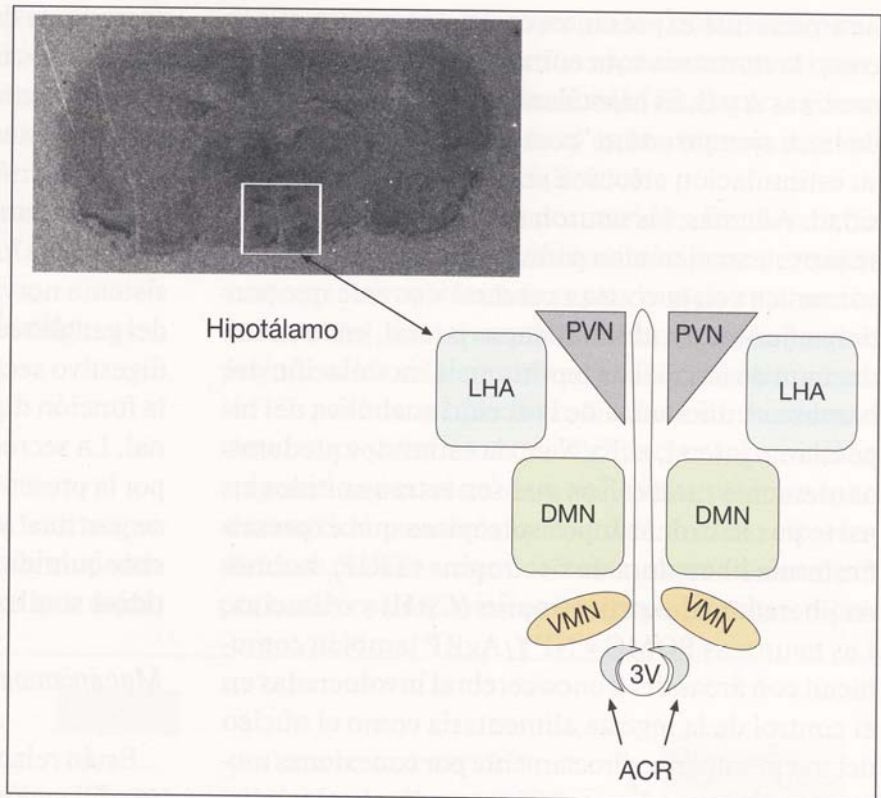


Figura 1. Corte coronal del hipotálamo. ARC: Núcleo arqueado; DMN: Núcleo dorsomedial; LHA: Hipotálamo lateral; PVN: Núcleo paraventricular; VMN: Núcleo ventromedial; 3V: Tercer ventrículo.

mente implicados en estos aspectos son Y1 e Y5. AgRP ejerce sus efectos anabólicos mediante el antagonismo competitivo de las señales de melanocortina en los receptores 3 y 4 de melanocortina (MC3-R, MC4-R). De este modo, las neuronas NPY/AgRP son las únicas capaces de activar simultáneamente una vía anabólica de señales (por medio de los receptores NPY) e inactivar la catabólica (por los receptores de melanocortina). Sin embargo, sus acciones anabólicas pueden ser diferenciadas no sólo sobre la base de los receptores sobre los que actúan, sino por su cinética orexígena. En efecto, después de una inyección única de NPY en los ventrículos cerebrales, la ingesta alimentaria se incrementa en forma marcada, pero sólo por pocas horas, mientras que la administración de AgRP desencadena aumentos moderados, pero por períodos más prolongados.²

Neuronas de segundo orden y vías eferentes en la homeostasis de energía

Las neuronas POMC y NPY/AgRP se proyectan al hipotálamo lateral y al área adyacente perifornical, donde realizan conexiones monosinápticas con

neuronas que expresan neuropéptidos anabólicos como la hormona concentradora de melanina y las orexinas A y B. El hipotálamo lateral se conoce desde hace tiempo como "centro del hambre", ya que su estimulación eléctrica provoca hiperfagia y obesidad. Además, las neuronas POMC y NPY/AgRP se proyectan al núcleo paraventricular. Esta área se comunica con la corteza cerebral y se cree que participa, junto con el hipotálamo lateral, en la transducción de la señal de leptina en la modulación del hambre. A diferencia de la acción anabólica del hipotálamo lateral, el PVN envía estímulos predominantemente catabólicos que son retransmitidos en parte por neuronas hipofisotrópicas que expresan hormona liberadora de tirotrina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH) y oxitocina. Las neuronas POMC y NPY/AgRP también comunican con áreas del tronco cerebral involucradas en el control de la ingesta alimentaria como el núcleo del tracto solitario, directamente por conexiones monosinápticas e indirectamente, mediante el núcleo paraventricular y el hipotálamo lateral.^{3,4}

Para regular la ingesta alimentaria total, la leptina y la insulina afectan el tamaño y la frecuencia de las comidas individuales, quizá por medio de las conexiones desde el hipotálamo a centros cerebrales como el núcleo del tracto solitario, el núcleo motor dorsal del vago y el área postrema, que expresan los elementos necesarios para responder a las señales de saciedad, como los receptores de leptina e insulina, NPY, POMC y de melanocortina.⁵

Regulación de la ingesta

Los mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimentos pueden dividirse en tres grandes tipos, que se mencionan a continuación.⁶

Mecanismos relacionados con el acto de comer

Engloban las señales de saciedad que regulan la cantidad de alimento ingerido. Incluyen mecanismos preprandiales, como la sensación de hambre y la estimulación sensorial; mecanismos prandiales como el comportamiento alimentario y la elección de alimentos; y mecanismos posprandiales como la saciedad.

Durante las fases prandial y posprandial, el sistema nervioso central recibe información sensorial

procedente del tubo digestivo, relativa a la cantidad de alimento ingerido y a la composición de nutrientes del mismo (señales de saciedad). En el tubo digestivo existen mecanorreceptores, ya a nivel del esófago, que informan del grado de distensión y quimiorreceptores que informan de la presencia y naturaleza de los nutrientes. Esta información llega al sistema nervioso central a través del nervio vago y del ganglio cervical superior.⁶ Por otra parte, el tubo digestivo secreta a la sangre hormonas que regulan la función digestiva y la motilidad gástrica y duodenal. La secreción de estas hormonas es estimulada por la presencia de comida. Así, el estómago produce gastrina⁷ y ghrelina⁸ y la mucosa duodenal colecistoquinina, orexinas,⁹ bombesina, secretina, péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y enterostatina.⁶

Mecanismos metabólicos y energéticos

Están relacionados con los nutrientes absorbidos, su utilización y conversión en reservas. De éstas, la insulina fue la primera señal hormonal implicada en el control de la ingesta a través del sistema nervioso central.¹⁰

El número de potenciales metabolitos y señales periféricas indicadoras del estado metabólico del animal se ha multiplicado exponencialmente: sacietina,¹¹ adiposina,¹² leptina,¹³ adiponectina,¹⁴ interleuquinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α),¹⁵ oleiletanolamida,¹⁶ etc. Los mecanismos de acción de estos factores aún no son bien conocidos, pero se postula que, liberados a la sangre por sus órganos de origen, informarían al sistema nervioso central del estado nutricional del animal.

Mecanismos neurales

Vienen dados por la interacción de factores neuroquímicos y metabólicos en el sistema nervioso central. El hipotálamo es el principal centro de integración de las señales nutricionales, como un paso crítico en la adaptación metabólica a los cambios en el balance energético.¹⁷ Algunos de los circuitos hipotalámicos que regulan el balance energético también analizan la disponibilidad de macronutrientes,^{18,19} ajustando señales eferentes para modificar el metabolismo de la glucosa y lípidos.²⁰ De hecho, se ha demostrado que cada preferencia dietética se puede asociar a un perfil neuropeptidérgico específico;²¹

por ejemplo, el neuropéptido Y estimula preferentemente la ingesta de carbohidratos,²² mientras que la galanina, cuyo principal lugar de secreción es el núcleo paraventricular,²³ y las orexinas orientan la opción del alimento hacia lípidos,²³⁻²⁵ siendo la relación carbohidrato-grasa un factor crítico en esta influencia.²⁶

Programación perinatal de la regulación de la ingesta

Etapa prenatal

Se ha reconocido que la programación fetal es una clave determinante para el fenotipo y enfermedades del adulto. El riesgo de las enfermedades que se inician en la edad adulta como resultado de un ambiente temprano tiene repercusiones médicas y económicas. Además, se ha postulado que las intervenciones durante la gestación, y no las intervenciones posnatales, implican un acercamiento más efectivo para prevenir enfermedades del adulto.²⁷

Datos epidemiológicos y estudios experimentales en animales sugieren que las adaptaciones nutricionales fetales y posnatales tempranas persisten y están expresadas en adultos aún en ausencia del estímulo de estrés que las haya iniciado.²⁸ Esto se explica en parte porque los períodos tempranos de la vida corresponden en gran medida al período de la diferenciación neuronal y de la maduración del sistema nervioso central, por lo que la nutrición perinatal tiene una influencia crítica en el desarrollo y la regulación de vías y redes involucradas en el crecimiento (Fig. 2).

Hales y Barker²⁹ acuñaron el término *fetal programming* en relación a un fenotipo desnutrido atribuido a alteraciones nutricionales durante la gestación y lactancia. Sabemos ahora que los tejidos y órganos son sometidos a cambios genéticos y epigenéticos por medio de los ciclos de proliferación celular, diferenciación y apoptosis.³⁰ Los desequilibrios

cualitativos y cuantitativos de los nutrientes y sus metabolitos en una relación espacio-temporal pueden desembocar en el desarrollo estructural y funcional defectuoso, e incluso en la ausencia de ciertos tipos celulares especializados.

En el caso de los fetos desnutridos, funcionan de manera preferente la vías bioquímicas que permiten aumentar las opciones de supervivencia en el período neonatal, pero que paradójicamente pueden ser perjudiciales si la comida se vuelve más abundante.³¹ Se postula así que los individuos con síndrome metabólico padecieron una incorrecta programación epigenética durante el desarrollo fetal/postnatal por una nutrición materna inadecuada. Incluso estos individuos pueden tener "efectos transgeneracionales" por cambios epigenéticos que experimentaron pri-

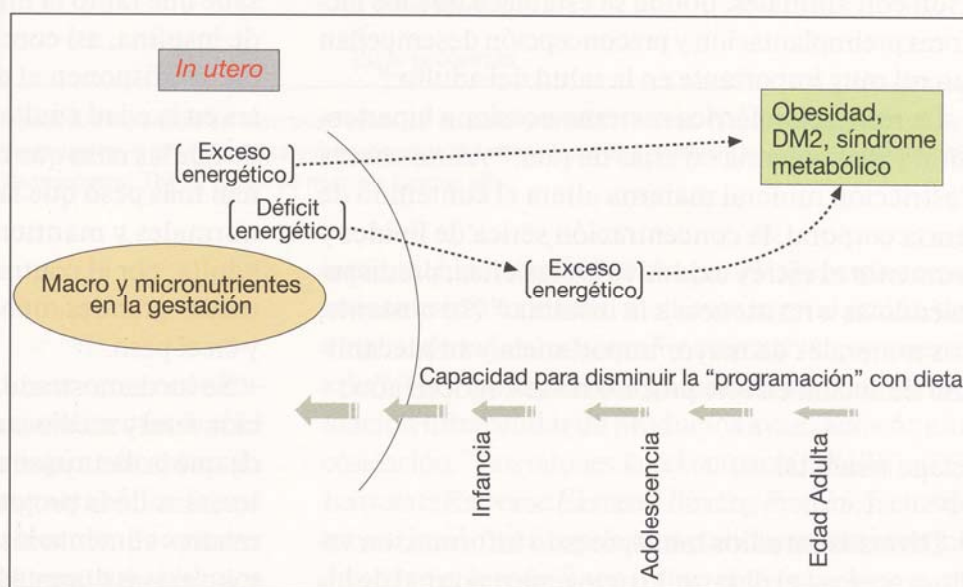


Figura 2. Programación perinatal de la dieta. DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

mero sus abuelos y padres. De manera interesante, los experimentos que producen desnutrición fetal también provocan dislipidemia y predisposición a obesidad, es decir, los mismos efectos son producidos por causas opuestas.³²

Experimentos con animales *knockout* sugieren que las modificaciones epigenéticas pueden alterar el fenotipo tanto de la madre como de las crías de acuerdo a la disponibilidad de alimento. Por ejemplo, la expresión con impronta de los genes paternos *Mest/Peg1* y *Peg3*, se produce fuertemente en regiones en las cuales se acumulan células androgénicas: el hipotálamo, área preóptica y septum. Dado el rol de las neuronas hipotalámicas en la regulación de la homeostasis energética, estos genes podrían de-

sempeñar un papel importante en los mecanismos de programación neuronal.

Más aún, modelos experimentales que involucran restricción dietética en gestación han demostrado la influencia de la desnutrición materna sobre la programación de la resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión.^{33,34} Los estudios de cohorte de la población sometida a la hambruna holandesa sugieren que el primer trimestre del embarazo representa un período crítico de vulnerabilidad para el desarrollo subsiguiente de obesidad.³⁵ En esta misma cohorte se demostró que los hijos de madres sometidas a desnutrición durante la gestación tienen un riesgo tres veces mayor de enfermedad coronaria,³⁶ un perfil lipídico más aterogénico³⁷ y más obesidad.³⁸ Esto confirma la evidencia obtenida a partir de la investigación con animales, donde se establece que los factores preimplantación y preconcepción desempeñan un rol muy importante en la salud del adulto.³⁹

La restricción férrica materna ocasiona hipertensión y dislipidemia en crías de rata.⁴⁰ Asimismo, la restricción mineral materna altera el contenido de grasa corporal, la concentración sérica de lípidos y aumenta el estrés oxidativo en las crías, predisponiéndolas a resistencia a la insulina.⁴¹ No obstante, los minerales de mayor importancia y su mecanismo de acción en este proceso no se conocen aún.

Etapa neonatal

Diversos estudios han aportado información valiosa acerca del desarrollo ontogénico normal de los circuitos hipotalámicos, así como de la influencia del estado nutricional sobre el mismo con implicaciones importantes para la etiología de la obesidad. En el nacimiento, el hipotálamo está escasamente innervado por fibras NPY del núcleo arqueado y el hipotálamo paraventricular está innervado para NPY/AgRP hasta el día 15 posnatal.⁴² Los ARNm de NPY y AgRP en el núcleo arqueado se detectan desde el nacimiento, alcanzan su máximo a los 15 días y caen a niveles de adulto en el día 30.⁴³ Este desarrollo es paralelo a la maduración de la habilidad para regular la succión en respuesta a demandas calóricas.⁴⁴ En caso extremo de falta de desarrollo del núcleo arqueado, se presenta anorexia fatal.⁴⁵

La mayoría de los experimentos han estudiado los aspectos cuantitativos de la sobrenutrición a través de la manipulación del tamaño de camada⁴⁶ o la res-

tricción del alimento.⁴⁷ En otros abordajes como el modelo de déficit de insulina en rata, las crías de madres tratadas con estreptozotocina, desarrollan hiperfagia y sobrepeso en edad adulta, demostrándose malformaciones perinatales adquiridas del núcleo ventromedial⁴⁶ y, particularmente, alteraciones de las neuronas hipotalámicas que expresan NPY en el núcleo arqueado.⁴⁸ Incluso alteraciones sutiles en estos circuitos neuropeptidérgicos podrían iniciar un círculo vicioso.⁴⁹ No obstante, en el modelo en rata de déficit nutricional en camadas grandes, no se aprecian alteraciones hipotalámicas para NPY en estudios de inmunohistoquímica.⁴⁷

Tanto en rata como en humanos, la diabetes y la obesidad gestacionales están asociadas a la obesidad en la descendencia.^{50,51} Con relación a lo anterior se sabe que tanto la hiperinsulinemia como el déficit de insulina, así como la sobrealimentación perinatal, predisponen al desarrollo de obesidad y diabetes en la edad adulta.^{52,53} Por ejemplo, se ha estudiado que las ratas que crecen en camadas pequeñas ganan más peso que las ratas que crecen en camadas normales y mantienen estos fenotipos en la edad adulta; por el contrario, las ratas que crecen en camadas grandes muestran retraso en el crecimiento y en el peso.^{54,55}

Se ha demostrado la interacción entre programación fetal y medio ambiente posnatal, con evidencia de que la dieta posnatal puede amplificar efectos deletéreos de la programación. En ratas, las crías de madres alimentadas con dietas ricas en carbohidratos o grasas durante los períodos de la gestación y de la lactancia exhiben alteraciones persistentes en el funcionamiento del sistema de NPY en la edad adulta,^{56,57} después de la exposición temprana de la vida a las dietas ricas en grasas se sobreexpresan los péptidos hipotalámicos orexigénicos.⁵⁸

La manipulación farmacológica posnatal puede atenuar los efectos adversos de la programación.^{59,60} Asimismo, la hiperleptinemia e hipertensión posnatal programadas por exposición excesiva de glucocorticoide *in utero* se puede prevenir con una dieta posnatal rica en ácidos grasos n-3.⁶¹

Efectos de la dieta

Ante las diversas proporciones de los nutrientes en la dieta predominan diferentes vías metabólicas, cuyos productos finales repercuten tanto a nivel pe-

riférico como central. Generalmente se aconseja que los lípidos en la dieta aporten del 25 al 35% de las calorías diarias (limitando las grasas saturadas); los carbohidratos, el 60% (limitando los azúcares refinados) y las proteínas, el 20%.^{62,63} La modificación de la proporción de los macronutrientes en la alimentación tiene diversos efectos (Fig. 3); por ejemplo, una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos produce disminución de la ingesta de calorías y tiene efectos benéficos sobre el peso y la glucemia, aunque no se conoce del todo la explicación a este evento. Además, la adherencia de los pacientes a largo plazo usualmente es pobre.⁶⁴

Carbohidratos

Una dieta alta en carbohidratos en ratas neonatales induce inmediatamente hiperinsulinemia, la cual persiste en animales adultos sin ningún otro estímulo agregado. Más aún, la impronta metabólica forma un círculo vicioso una vez establecida, porque las madres transmiten el fenotipo alto en carbohidratos a su progenie.⁶⁵

El sistema hipotalámico de las melanocortinas, incluyendo AgRP y la hormona alfa estimulante de los melanocitos (α -MSH), es uno de los circuitos involucrados en la homeostasis periférica de la glucosa.⁶⁶ Además, el NPY interviene tanto en el metabolismo periférico de la glucosa como de lípidos.⁶⁷ A su vez, la apertura de los canales de potasio del núcleo arqueado, ya sea por hiperinsulinemia o disminución de la oxidación lipídica central, inhibe la señal gluconeogénica vagal eferente al hígado, promoviendo el uso de la grasa como fuente de energía.⁶⁸

Tanto la presencia de carbohidratos como lípidos en el lumen del íleo distal y colon estimulan la secreción del péptido YY(3-36),⁶⁹ miembro de la familia del NPY, producido por las células enteroendocrinas,⁷⁰ constituyéndose como una señal de *feedback* del in-

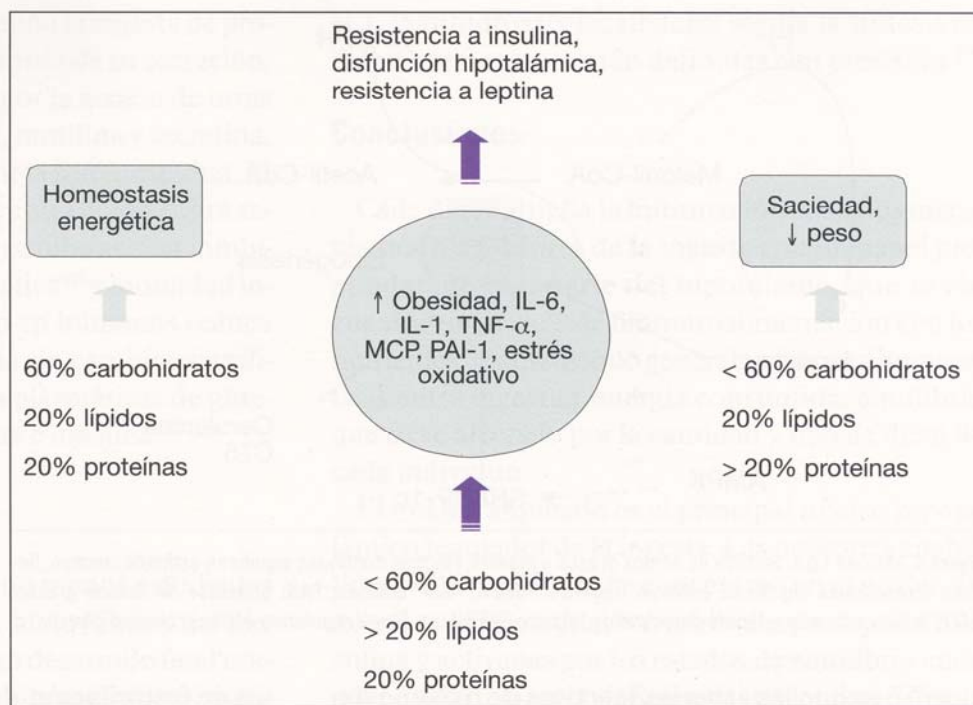


Figura 3. Proporción de macronutrientes en la dieta y principal efecto. IL-1: Interleuquina 1; IL-6: Interleuquina 6; MCP: Proteína quimioatrayente de monocitos; PAI-1: Inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

testino al hipotálamo. Por otra parte, la hiperglucemia induce estrés oxidativo mediante la producción endotelial de radicales libres,⁷¹ y activa al factor nuclear $\kappa\beta$, (NF- $\kappa\beta$,) y la proteína quinasa C, así como la formación intracelular de productos avanzados de glucosidación.⁷² Los ratones *knockout* para ChREBP (*Carbohydrate Response Element- Binding Protein*), factor de transcripción que regula el metabolismo de carbohidratos en el hígado,⁷³ son intolerantes a la glucosa, resistentes a la insulina y tienen tasas disminuidas de glucólisis y lipogénesis; esto da lugar a un alto contenido de glucógeno en el hígado, bajos niveles de ácidos grasos libres en plasma y escaso tejido adiposo.⁷⁴

Lípidos

Sabemos que el estrés oxidativo, estrechamente asociado con obesidad, hiperglucemia y valores elevados de ácidos grasos libres, no sólo conduce a disfunción mitocondrial sino que también puede inducir factores de transcripción sensibles a la situación redox (NF- $\kappa\beta$, y AP-1) implicados en la respuesta inmune innata; de hecho, la disrupción genética de estas vías mejora la resistencia a la insulina.⁷⁵

Por lo anteriormente indicado, el estrés oxidativo podría ser la causa que lleva a un estado proinflamato-

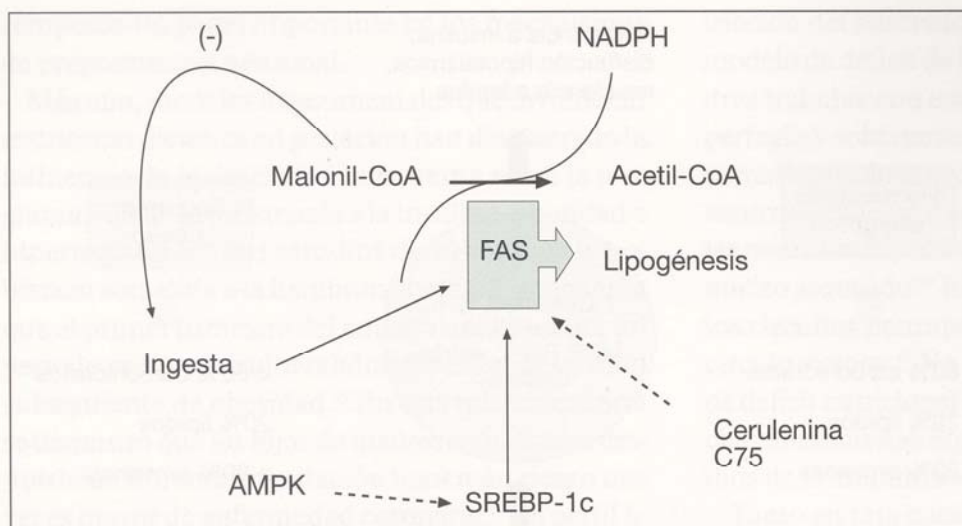


Figura 4. Malonil-CoA, Sintasa de ácidos grasos e ingesta. Flechas continuas significan estímulo positivo; flechas discontinuas significan estímulo negativo. AMPK: AMP quinasa; FAS: Sintetasa de ácidos grasos; NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; SREBP-1c: *Sterol regulatory element binding protein 1c*.

torio^{76,77} ya que las especies reactivas de oxígeno dañan el ADN, los lípidos, y las proteínas, conduciendo a una disrupción en la homeostasis celular y a una acumulación de moléculas defectuosas, promoviendo apoptosis, envejecimiento y disfunción inflamatoria y degenerativa.^{78,79} Por el contrario, la inhibición de la oxidación lipídica en el hipotálamo es suficiente para restaurar la sensibilidad a los lípidos y suprimir la ingesta y la producción hepática de glucosa.⁸⁰

Durante períodos de demanda energética, los triglicéridos pueden ser movilizados rápidamente por la acción hidrolítica de las lipasas, liberando ácidos grasos que se oxidan para suplir los requerimientos energéticos del organismo. En una dieta con un elevado contenido de grasa, los péptidos orexigénicos galanina y orexinas son sobreexpresados a nivel central,^{18,25} la hiperlipidemia en ratones parece mediar una respuesta inflamatoria a través de la misma cascada por la que los lipopolisacáridos activan el sistema inmune;⁸¹ y los ácidos grasos libres, probablemente a través de la proteína quinasa C, pueden activar IKK y la quinasa c-Jun N-terminal (JNK).⁸²

La sintasa de ácidos grasos regula la lipogénesis *de novo* a partir de acetil-CoA, malonil-CoA y NADPH. Su regulación ocurre a nivel transcripcional, donde inciden la mayoría de las señales metabólicas importantes, tales como insulina y carbohidratos,^{83,84} hormonas tiroideas,⁸⁵ ácidos grasos,⁸⁶ y esteroides.⁸⁷ El malonil-CoA regula la oxidación intracelular de ácidos grasos en diversos tejidos, incluyendo el sistema nervioso central.^{88,89} Su incremen-

to a nivel hipotalámico, por ejemplo como consecuencia de inhibir la sintasa de ácidos grasos,^{90,91} conduce a la supresión de la ingesta (Fig. 4); por el contrario, el disminuir sus concentraciones con un inhibidor de la acetil CoA carboxilasa o por la expresión ectópica de malonil-CoA decarboxilasa en el hipotálamo, aumenta la ingesta y revierte la acción de los inhibidores de sintasa de ácidos grasos.⁹² Fisiológicamente, el nivel de malonil-CoA hipotalámico parece estar determinado por procesos de fosforilación/defosforilación de la acetil CoA carboxilasa por la AMP quinasa en respuesta a cambios en la relación AMP/ATP, indicadora del estado energético.^{93,94}

Proteínas

Proteínas

De los principales macronutrientes, se considera que las proteínas son un fuerte inhibidor de la ingesta en los omnívoros, presentando el mayor efecto supresor del apetito.⁹⁵ De hecho, al aumentar el porcentaje proteico de la dieta del 14 al 50%, disminuye la ingesta en ratas con dieta *ad libitum*, y este efecto parece deberse más a un refuerzo de la saciedad que a un mal sabor o aversión condicionada a la comida.⁹⁶ Se piensa que las proteínas de la dieta son monitorizadas especialmente por el hipotálamo y la corteza piriforme anterior, regiones que controlan la ingesta.⁹⁷ Debido a que en estas mismas estructuras se inicia la saciedad, las proteínas pueden ayudar a desencadenar el inicio de esta señal.⁹⁸

La dieta rica en proteínas induce cambios en varias zonas del sistema nervioso central tales como el núcleo del tracto solitario, la amígdala y el hipotálamo ventromedial. Considerando las características funcionales de estas áreas se ha sugerido la implicación del nervio vago en la transmisión de la información relacionada con la cantidad de proteínas ingeridas.⁹⁹ Asimismo, se ha sugerido la implicación del polipéptido pancreático, pues su liberación es baja durante el ayuno y se incrementa durante todas las fa-

ses de la digestión,¹⁰⁰ constituyendo la ingesta de proteínas y grasas el principal estímulo de su secreción, aunque también sea liberado por la acción de otras hormonas tales como ghrelina, motilina y secretina, siendo inhibida su secreción por la somatostatina. El polipéptido pancreático ejerce su acción sobre receptores específicos (Y1-Y5) y exhibe acción inhibitoria sobre la secreción pancreática¹⁰⁰ y motilidad intestinal.¹⁰¹ Además, la infusión en humanos reduce tanto el apetito como la ingesta sin cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de ghrelina, péptido YY, GLP-1, leptina e insulina.¹⁰²

Micronutrientes

Aunque sus acciones han sido menos estudiadas –salvo la extensa literatura del ácido fólico y del hierro, elementos cruciales para un desarrollo fetal normal–, ahora, además de las recomendaciones tradicionales de dieta favorable para la salud cardiovascular como reducir la ingesta de sal, colesterol y ácidos grasos saturados, y a semejanza de los productos alimenticios con esteroides vegetales que aparentemente tienen utilidad para la prevención y tratamiento de las dislipidemias,^{103,104} también se sugiere incrementar la ingesta de potasio, magnesio y calcio.¹⁰⁵

El potasio contribuye a disminuir la presión arterial.¹⁰⁶ El magnesio, cuarto catión más común en el organismo, afecta a numerosos procesos biológicos modulando la progresión del ciclo celular, diferenciación y proliferación,¹⁰⁷ como cofactor de diversas enzimas modula el metabolismo energético, la oxidación de carbohidratos y el transporte de glucosa a través de la membrana celular,^{108,109} además de regular la secreción de insulina, su unión al receptor y su actividad.^{110,111} El calcio, por su parte, disminuye la absorción intestinal de grasa, lo que contribuye a disminuir las concentraciones séricas de colesterol.^{112,113}

También se ha publicado que la suplementación con vitamina A reduce la adiposidad, principalmente de tejido adiposo blanco retroperitoneal, y estimula la actividad termogénica al inducir la UCP1 en el fenotipo obeso en roedores.¹¹⁴ En relación a la vitamina D, ésta desempeña un papel muy importante en la homeostasis de la glucosa¹¹⁵ y, notablemente, en el mecanismo de liberación de insulina.¹¹⁶ En modelos animales y en humanos, la deficiencia de esta vitamina se asocia con disfunción de la secreción de insulina,^{117,118} aunque las vías metabólicas por las que

el 1,25-dihidroxicolecalciferol regula la síntesis de dicha hormona no están definidas con precisión.¹¹⁹

Conclusiones

Cada día se amplía la información sobre los mecanismos reguladores de la ingesta con un papel preponderante por parte del hipotálamo, que se encuentra en un ciclo de biorretroalimentación con los nutrientes, manteniendo generalmente una homeostasis entre ingesta y energía consumida, equilibrio que se ve afectado por la cantidad y tipo de dieta de cada individuo.

El núcleo arqueado es el principal núcleo hipotalámico regulador de la ingesta. Las neuronas anabólicas NPY/AgRP, que se concentran en el núcleo arqueado ventromedial, son inhibidas por leptina e insulina y activadas por los estados de equilibrio energético negativo o por deficiencias de leptina o insulina. Las neuronas POMC/CART, que se concentran en el núcleo arqueado dorsolateral, son activadas por leptina e insulina y suprimidas por los estados de balance energético negativo o en estados de deficiencia de señalización por leptina.

Como se ha demostrado por la extensa bibliografía, las señales aferentes/eferentes del hipotálamo involucradas en la ingesta son mucho más complejas de lo que se suponía hace tan sólo un lustro, desde las más conocidas insulina y leptina, pasando por las adipoquinas y las múltiples citoquinas proinflamatorias que podrían estar involucradas, en distinto grado, en una disfunción hipotalámica.

En cuanto a las opciones terapéuticas, aún falta un largo camino por recorrer, ya que los fármacos en uso tienen efectos limitados. En esta área se esperan mayores aportes con un manejo individual aplicando la nutrigenómica/nutrigenética e, incluso, con la opción de la nanotecnología en el futuro, de manera que permita desarrollar fármacos con una acción mucho más específica en el sistema nervioso central.

Bibliografía

1. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005; **19**: 1602-16.
2. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 1998; **139**: 4428-31.
3. Harding R, Leek BF. Central projections of gastric afferent vagal inputs. *J Physiol* 1973; **228**: 73-90.

4. Appleyard SM, Bailey TW, Doyle MW, Jin YH, Smart JL, Low MJ, *et al*. Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents: regulation by cholecystokinin and opioids. *J Neurosci* 2005; **25**: 3578-85.
5. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003; **54**: 453-71.
6. Halford JC, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Prog Drug Res* 2000; **54**: 25-58.
7. Robbins TW. Hunger. In: Lighman S.L. & Everitt B (ed). Neuroendocrinology. *Blackwell Scientific Publications* 1986: 252-303.
8. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; **402**: 656-60.
9. Kirchgessner AL, Liu M. Orexin synthesis and response in the gut. *Neuron* 1999; **24**: 941-51.
10. Lotter EC, Woods SC. Injections of insulin and changes of body weight. *Physiol Behav* 1977; **18**: 293-97.
11. Knoll J. Satielin: a highly potent anorexigenic substance in human serum. *Physiol Behav* 1979; **23**: 497-502.
12. Flier JS, Lowell B, Napolitano A, Usher P, Rosen B, Cook KS, *et al*. Adipsin: regulation and dysregulation in obesity and other metabolic states. *Recent Prog. Horm. Res* 1989; **45**: 567-80.
13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**: 425-32.
14. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **221**(2): 286-9.
15. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; **59**: 4493-501.
16. Rodríguez DF, Navarro M, Gómez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, *et al*. An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 2001; **414**: 209-12.
17. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, *et al*. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med* 2006; **355**: 763-78.
18. Wortley KE, Chang GQ, Davydova Z, Leibowitz SF. Peptides that regulate food intake: orexin gene expression is increased during states of hypertriglyceridemia. *Am J Physiol Regul. Integr Comp Physiol.* 2003; **284**: R1454-R1465.
19. Lam TK, Poci A, Gutiérrez-Juárez R, Obici S, Bryan J, Aguilar-Bryan L, *et al*. Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis. *Nat Med* 2005; **11**: 320-27.
20. Yun R, Dourmashkin JT, Hill JO, Gayles EC, Fried SK, Leibowitz SF. PVN galanin increases fat storage and promotes obesity by causing muscle to utilize carbohydrate more than fat. *Peptides* 2005; **26**: 2265-73.
21. Beck B, Stricker-Krongrad A, Burlet A, Cumin F, Burlet C. Plasma leptin and hypothalamic neuropeptide Y and galanin levels in Long-Evans rats with marked dietary preferences. *Nutr Neurosci* 2001; **4**: 39-50.
22. Stanley BG, Daniel DR, Chin AS, Leibowitz SF. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 1985; **6**: 1205-11.
23. Akabayashi A, Koenig JJ, Watanabe Y, Alexander JT, Leibowitz SF. Galanin-containing neurons in the paraventricular nucleus: a neurochemical marker for fat ingestion and body weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 10375-9.
24. Clegg DJ, Air EL, Woods SC, Seeley RJ. Eating elicited by orexin-A, but not melanin-concentrating hormone, is opioid mediated. *Endocrinology* 2002; **143**: 2995-3000.
25. Chang GQ, Karatayev O, Davydova Z, Leibowitz SF. Circulating triglycerides impact on orexigenic peptides and neuronal activity in hypothalamus. *Endocrinology* 2004; **145**: 3904-12.
26. Leibowitz SF, Akabayashi A, Wang J. Obesity on a high-fat diet: role of hypothalamic galanin in neurons of the anterior paraventricular nucleus projecting to the median eminence. *J Neurosci* 1998; **18**: 2709-19.
27. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; **305**: 1733-6.
28. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998; **128**: 401S-6S.
29. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; **60**: 5-20.
30. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, *et al*. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; **7**: 847-54.
31. Ozanne SE, Hales CN. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004; **427**: 411-2.
32. Wu G, Bazer FW, Cudd TA, Meininger CJ, Spencer TE. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 2004; **134**: 2169-72.
33. Langley-Evans SC, Welham SJ, Sherman RC, Jackson AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1996; **91**: 607-15.
34. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; **279**: E83-E87.
35. Ravelli G, Stein Z, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; **295**: 349-53.
36. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Tanka JS, *et al*. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Heart* 2000; **84**: 595-8.
37. Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000; **72**: 1101-6.
38. Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**: 811-6.
39. Fleming TP, Kwong WY, Porter R, Ursell E, Fesenko I, Wilkins A, *et al*. The embryo and its future. *Biol Reprod* 2004; **71**: 1046-54.
40. Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance and serum lipids in the 3-month old offspring. *Metabolism* 2001; **50**: 562-67.
41. Venu L, Harishankar N, Krishna TP, Raghunath M. Does maternal dietary mineral restriction per se predispose the offspring to insulin resistance? *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: 287-94.
42. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 2004; **24**: 2797-805.
43. Grove KL, Smith MS. Ontogeny of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Physiol Behav* 2003; **79**: 47-63.
44. Cramer CP, Blass EM. Nutritive and nonnutritive determinants of milk intake of suckling rats. *Behav Neurosci* 1985; **99**: 578-82.
45. Broberger C, Johansen J, Brismar H, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T. Changes in neuropeptide Y receptors and proopiomelanocortin in the anorexia (anx/anx) mouse hypothalamus. *J Neurosci* 1999; **19**: 7130-9.

46. Plagemann A, Harder T, Janert U, Rake A, Rittel F, *et al.* Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinemic offspring of rats with gestational diabetes. *Dev Neurosci* 1999; **21**: 58-67.
47. Huizinga CT, Oudejans CBM, Delemarre-van de Waal HA. Persistent changes in somatostatin and neuropeptide Y mRNA levels but not in growth hormone-releasing hormone mRNA levels in adult rats after intrauterine growth retardation. *J Endocrinol* 2001; **168**: 273-81.
48. Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rittel F, *et al.* Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats. *NeuroReport* 1998; **9**: 4069-73.
49. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; **30**: 765-85.
50. Levin BE, Govek E. Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *Am J Physiol* 1998; **275**: R1374-9.
51. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettit DJ, Imperatore G, Gabir MM, *et al.* Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; **49**: 2208-11.
52. Dorner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm. Metab Res* 1994; **26**: 213-21.
53. Plagemann A, Heidrich I, Gotz F, Rohde W, Dorner G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp. Clin Endocrinol* 1992; **99**: 154-8.
54. Knittle J, Hirsch J. Effect of early nutrition on the development of rat epididymal fat pads: cellularity and metabolism. *J Clin Invest* 1968; **47**: 2091.
55. Miller DS, Parsonage SR. The effect of litter size on subsequent energy utilization. *Proc Nutr Soc* 1972; **31**: 30A.
56. Kozak R, Bulet A, Bulet C, Beck B. Dietary composition during fetal and neonatal life affects neuropeptide Y functioning in adult offspring. *Brain Res Dev Brain Res* 2000; **125**: 75-82.
57. Kozak R, Richey S, Beck B. Persistent alterations in neuropeptide Y release in the paraventricular nucleus of rats subjected to dietary manipulation during early life. *Eur J Neurosci* 2005; **21**: 2887-92.
58. Beck B, Kozak R, Moar KM, Mercer JG. Hypothalamic orexigenic peptides are overexpressed in young Long-Evans rats after early life exposure to fat-rich diets. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; **342**: 452-8.
59. Manning J, Vehaskari VM. Postnatal modulation of prenatally programmed hypertension by dietary Na and ACE inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; **288**: R80-R84.
60. Vickers MH, Ikenasio BA, Breier BH. IGF-I treatment reduces hyperphagia, obesity, and hypertension in metabolic disorders induced by fetal programming. *Endocrinology* 2001; **142**: 3964-73.
61. Wyrwoll CS, Mark PJ, Mori TA, Puddey IB, Waddell BJ. Prevention of programmed hyperleptinemia and hypertension by postnatal dietary omega-3 fatty acids. *Endocrinology* 2006; **147**: 599-606.
62. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, Gilman MW, Lichtenstein AH, *et al.*; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2005; **112**: 2061-75. Erratum in: *Circulation* 2005; **112**: 2375.
63. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**(Suppl 1): S5-20.
64. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 403-11.
65. Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Patel MS. Programming of islet functions in the progeny of hyperinsulinemic/obese rats. *Diabetes* 2003; **52**: 984-90.
66. Obici S, Feng Z, Tan J, Liu L, Karkanias G, Rossetti L. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J Clin Invest* 2001; **108**: 1079-85. doi: 10.1172/JCI200112954.
67. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats has divergent effects on glucose utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes* 1994; **43**: 764-9.
68. Pocai A, Lam TK, Gutiérrez-Juárez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, *et al.* Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 2005; **434**: 1026-31.
69. Adrian TE, Bacarese-Hamilton AJ, Smith HA, Chohan P, Manolas KJ, Bloom SR. Distribution and postprandial release of porcine peptide YY. *J Endocrinol* 1987; **113**: 11-4.
70. Lundberg JM, Tatemoto K, Terenius L, Hellstrom PM, Mutt V, Kokfelt T, *et al.* Localization of peptide YY (PYY) in gastrointestinal endocrine cells and effects on intestinal blood flow and motility. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; **79**: 4471-5.
71. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; **108**: 635-6.
72. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; **414**: 813-20.
73. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, *et al.* A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 9116-21.
74. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 7281-6.
75. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; **420**: 333-6.
76. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, *et al.* The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 355-62.
77. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; **92**: 347-55.
78. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; **30**: 620-50.
79. Milagro FI, Campeón J, Martínez JA. Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; **14**: 1118-23.
80. Pocai A, Lam TKT, Obici S, Gutiérrez-Juárez R, Muse ED, Arduini A, Rossetti L. Restoration of hypothalamic lipid sensing normalizes energy and glucose homeostasis in overfed rats. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1081-91. doi:10.1172/JCI26640.
81. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, Koehn S, Ordija CM, Lee MA, *et al.* Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med* 2004; **10**: 416-21.

82. Gao Z, Zhang X, Zuberi A, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M, et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2004; **18**: 2024-34.
83. Moustaid N, Beyer RS, Sul HS. Identification of an insulin response element in the fatty acid synthase promoter. *J Biol Chem* 1994; **269**: 5629-34.
84. Ishii S, Iizuka K, Miller BC, Uyeda K. Carbohydrate response element binding protein directly promotes lipogenic enzyme gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 15597-602.
85. Xiong S, Chirala SS, Hsu MH, Wakil SJ. Identification of thyroid hormone response elements in the human fatty acid synthase promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 12260-5.
86. Clarke SD, Armstrong MK, Jump DB. Dietary polyunsaturated fats uniquely suppress rat liver fatty acid synthase and S14 mRNA content. *J Nutr* 1990; **120**: 225-31.
87. Bennett MK, López JM, Sánchez HB, Osborne TF. Sterol regulation of fatty acid synthase promoter. Coordinate feedback regulation of two major lipid pathways. *J Biol Chem* 1995; **270**: 25578-83.
88. McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. From concept to molecular analysis. *Eur J Biochem* 1997; **244**: 1-14.
89. Park H, Kaushik VK, Constant S, Prentki M, Przybytkowski E, Ruderman NB, et al. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP activated protein kinase in rat tissues in response to exercise. *J Biol Chem* 2002; **277**: 32571-7.
90. López M, Lelliott CJ, Tovar S, Kimber W, Gallego R, Virtue S, et al. Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA. *Diabetes* 2006; **55**: 1327-36.
91. Hu Z, Cha SH, Van Haasteren G, Wang J, Lane MD. Effect of centrally administered C75, a fatty acid synthase inhibitor, on ghrelin secretion and its downstream effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 3972-7.
92. Cha SH, Hu Z, Chohann S, Lane MD. Inhibition of hypothalamic fatty acid synthase triggers rapid activation of fatty acid oxidation in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 14557-62.
93. Martin TL, Alquier T, Asakura K, Furukawa N, Preitner F, Kahn BB. Diet-induced obesity alters AMP kinase activity in hypothalamus and skeletal muscle. *J Biol Chem* 2006; **281**: 18933-41.
94. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 2004; **279**: 12005-8.
95. Bensaid A, Tomé D, Gietzen D, Even P, Morens C, Gausseres N, et al. Protein is more potent than carbohydrate for reducing appetite in rats. *Physiol. Behav* 2002; **75**: 577-82.
96. Jean C, Rome S, Mathe V, Huneau JF, Aattouri N, Fromentin G, et al. Metabolic evidence for adaptation to a high protein diet in rats. *J Nutr* 2001; **131**: 91-8.
97. Olszewski PK, Wirth MM, Shaw TJ, Grace MK, Levine AS. Peptides that regulate food intake: effect of peptide histidine isoleucine on consummatory behavior in rats. *Am J Physiol* 2003; **284**: R1445-R453.
98. Petrovich GD, Setlow B, Holland PC, Gallagher M. Amygdalo-hypothalamic circuit allows learned cues to override satiety and promote eating. *J Neurosci* 2002; **22**: 8748-53.
99. Darcel N, Fromentin G, Raybould HE, Gougis S, Gietzen DW, Tome D. Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *J Nutr* 2005; **135**: 1486-90.
100. Konturek SJ, Meyers CA, Kwiecien N, Obtulowicz W, Tasler J, Oleksy J, et al. Effect of human pancreatic polypeptide and its C-terminal hexapeptide on pancreatic secretion in man and in the dog. *Scand J Gastroenterol* 1982; **17**: 395-9.
101. Thor PJ, Konturek JW, Konturek SJ. Pancreatic polypeptide and intestinal motility in dogs. *Dig Dis Sci* 1987; **32**: 513-19.
102. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 3989-92.
103. Nguyen TT. The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *J Nutr* 1999; **129**: 2109-12.
104. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *Br Med J* 2000; **320**: 861-4.
105. Grobbee DE. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *Br Med J* 1994; **309**: 436-40.
106. Itoh K, Kawasaki T. Effect of low sodium, high potassium and high magnesium salt intake on blood pressure and lipid metabolism. *J Jpn Soc Nutr Food Sci* 1998; **51**: 1-7.
107. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; **294**: 1-26.
108. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 1990; **33**: 511-4.
109. Garfinkel D, Garfinkel L. Magnesium and regulation of carbohydrate metabolism at the molecular level. *Magnesium* 1988; **7**: 249-61.
110. Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res* 2004; **17**: 126-36.
111. Barbagallo M, Domínguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; **24**: 39-52.
112. Yacowitz H, Fleischman AI, Bierenbaum ML. Effects of oral calcium upon serum lipids in man. *Br Med J* 1965; **1**: 1352-4.
113. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J Nutr* 1993; **123**: 1047-53.
114. Jeyakumar SM, Vajreswari A, Giridharan NV. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; **14**: 52-9.
115. Billaudel B, Barakat L, Faure-Dussert A. Vitamin D3 deficiency and alterations of glucose metabolism in rat endocrine pancreas. *Diabetes Metab* 1998; **24**: 344-50.
116. Boursolon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999; **160**: 87-95.
117. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; **209**: 823-5.
118. Boursolon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B, Sutter BC, Tramu G, Thomasset M. Relationship between calbindin-D28K levels in the A and B cells of the rat endocrine pancreas and the secretion of insulin and glucagon: influence of vitamin D3 deficiency and 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *J Endocrinol* 1996; **148**: 223-32.
119. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *Faseb J* 2003; **17**: 509-11.