

Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica

 J. SALVADOR^a Y G. FRÜHBECK^{a,b}
^aDepartamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bLaboratorio de Investigación Metabólica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

REGULATION OF FOOD INTAKE: A CLINICAL PERSPECTIVE

The enormous advances in the field of food intake regulation have led to the identification of a growing number of molecules involved in appetite-satiety circuits. Many of these molecules are synthesized in diffuse endocrine systems such as the adipose tissue, the gastrointestinal tract and central nervous system. The exact mechanisms that regulate their synthesis and secretion are not yet well known. Nevertheless, as a consequence of the discovery of peptides such as leptin, ghrelin, and cholecystokinin, among others, greater knowledge is being gained on the pathophysiology of food intake and its relationships with other homeostatic systems. Thus, the neuroendocrinology of food intake is providing us with new keys for understanding the mechanisms involved in the pathophysiology of obesity and eating disorders. Study of the changes in appetite and satiety signals associated with weight loss induced by bariatric surgery may culminate in the design of new therapeutic approaches to substitute surgical treatment in patients with morbid obesity. The recent associations demonstrated between eating and sleeping represent other area of great interest. All this information is opening up new therapeutic perspectives directed at the development of agonist and antagonist drugs, which may prove highly useful in the treatment of highly prevalent diseases with a devastating impact on public health.

Key words: Food intake. Appetite. Satiety. Obesity. Ghrelin. Leptin. Neuropeptide Y. GLP-1.

Los avances experimentados en los conocimientos de la fisiología de la regulación de la ingesta alimentaria han permitido identificar un número creciente de moléculas implicadas en los circuitos de apetito-saciedad. Muchas de ellas son sintetizadas en sistemas endocrinos difusos como el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central. Los mecanismos que regulan su secreción y su acción aún no son bien conocidos. No obstante, el descubrimiento de péptidos tales como la leptina, la ghrelina o la colecistocinina, entre otros, nos ha permitido profundizar en el conocimiento de la regulación de la ingesta y sus relaciones con otros sistemas homeostáticos. La emergente neuroendocrinología del apetito y la saciedad nos está suministrando nuevas claves para comprender los mecanismos implicados en la fisiopatología de la obesidad y de los trastornos del comportamiento alimentario. El estudio de las variaciones de las señales de apetito y saciedad que tienen lugar con la pérdida ponderal inducida por la cirugía bariátrica puede conducir al desarrollo de abordajes farmacológicos que permitan reemplazar el tratamiento quirúrgico en los casos de obesidad extrema. Las conexiones recientemente puestas de manifiesto entre la ingesta y el sueño forman parte de otra área de gran interés. Estos conocimientos están abriendo nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de fármacos agonistas o antagonistas de los diferentes sistemas funcionales, que en un futuro próximo crearán nuevas expectativas en el control de unas enfermedades de gran prevalencia e impacto sanitario.

Palabras clave: Ingesta alimentaria. Apetito. Saciedad. Obesidad. Ghrelina. Leptina. Neuropeptido Y. GLP-1.

INTRODUCCIÓN

En condiciones fisiológicas el mantenimiento del peso corporal se encuentra estrechamente regulado por numerosos mecanismos que controlan la ecuación de balance energético, en la que ingesta y gasto calóricos representan los factores determinantes. El aumento de prevalencia experimentado por los trastornos del com-

*Trabajo financiado por el Fondo de Investigación sanitaria (FIS) del Instituto Carlos III, Red de Grupos (G03/028).

Correspondencia: Dr. J. Salvador.
 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra.
 Universidad de Navarra.
 Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
 Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Manuscrito recibido el 7-03-2005; aceptado para su publicación el 13-03-2005.

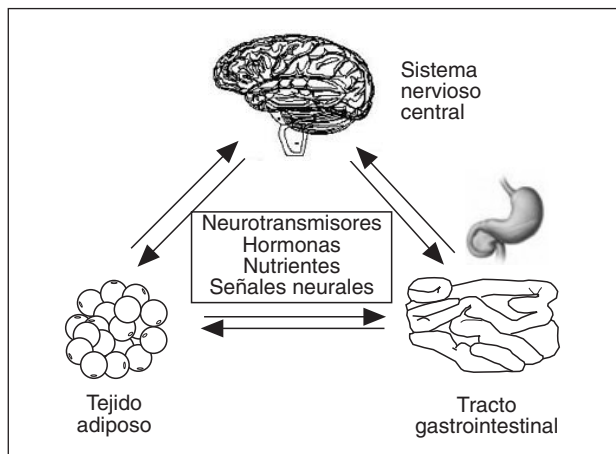


Fig. 1. La regulación de la ingesta alimentaria se lleva a cabo mediante una compleja red funcional en la que participan tanto señales neurales como humorales, que interconectan funcionalmente diversos tejidos implicados en la homeostasis del estado nutricional.

portamiento alimentario, en general, y por la obesidad, en particular¹, ha impulsado la necesidad de profundizar en la fisiopatología del control de la ingesta y el consumo energético con vistas a conocer las claves etiológicas implicadas en estos trastornos y los consiguientes abordajes terapéuticos.

En los últimos años, la bibliografía científica se ha visto inundada por una auténtica pléyade de observaciones y descubrimientos relacionados con la regulación del comportamiento alimentario, lo que ha permitido establecer algunos de los nexos de unión entre los factores genéticos y ambientales, por una parte, y los elementos tan esenciales como el apetito o la saciedad, que resultan de importancia capital en el mantenimiento del peso corporal, por otra².

A la identificación de algunas causas monogénicas de obesidad, como la deficiencia de leptina, de su receptor o las alteraciones de los receptores de melanocortina³⁻⁵, se ha añadido el descubrimiento de una lista creciente de péptidos de diferente origen que poseen una influencia demostrada en la regulación de la ingesta alimentaria^{6,7}. Estas señales, que actúan tanto por mecanismos endocrinos como paracrinos, autocrinos o neurales, constituyen una compleja red funcional que permite un estrecho control de la homeostasis energética a la vez que proporciona una marcada flexibilidad de adaptación a las diferentes circunstancias a las que continuamente se expone el organismo.

La plasticidad de este amplio sistema de control se manifiesta porque está formado por numerosos péptidos con acciones sinérgicas o antagónicas sintetizados en diferentes tejidos, como el tracto gastrointestinal, el tejido adiposo, el páncreas y el sistema nervioso central (SNC) (fig. 1), que interactúan entre sí y, a su vez, con diversas señales neurales para conducir información a una red de núcleos neuronales, el tejido adiposo y muscular, el páncreas y el tubo digestivo, que a su vez articularán una respuesta multisistémica en cada

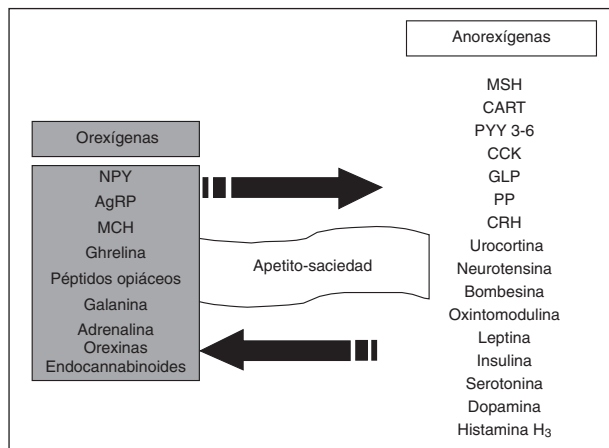


Fig. 2. Algunas moléculas implicadas en la regulación del apetito y la saciedad. NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; MCH: hormona concentradora de melanina; MSH: hormona estimuladora del melanocito; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; CCK: colecistocinina; PP: polipéptido pancreático; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

momento, en términos de inicio o finalización de la ingesta y de promoción o inhibición del gasto calórico⁶⁻⁸. Adicionalmente, muchas de estas moléculas poseen efectos sobre el gasto energético, y por tanto actúan sobre todos los elementos de la ecuación de balance energético⁶⁻⁹.

Por otra parte, los mecanismos reguladores del comportamiento alimentario se encuentran perfectamente integrados en la homeostasis global del organismo, pues muchas señales controladoras del comportamiento alimentario modulan adicionalmente funciones relacionadas con la inmunidad, la inflamación, el sistema cardiovascular, el metabolismo óseo, la respuesta al estrés y el estado anímico, entre otras¹⁰. No es, por tanto, sorprendente que el nexo de unión entre las alteraciones de la ingesta calórica y las enfermedades sistémicas, las alteraciones de la homeostasis o los trastornos psiquiátricos esté constituido por las variaciones de péptidos reguladores del comportamiento alimentario.

La necesidad imperiosa de diseñar nuevas alternativas terapéuticas tanto para la obesidad como para la anorexia nerviosa, la bulimia o las alteraciones nutricionales que acompañan a las neoplasias y a otras enfermedades, exige profundizar en los mecanismos de regulación de la ingesta, cuya aplicación clínica, que ya es una realidad hoy día, debe experimentar un desarrollo muy significativo en el futuro próximo.

El número de moléculas activas en los circuitos moduladores del binomio apetito-saciedad es progresivamente mayor (fig. 2). Aun cuando su origen en muchos casos es múltiple –se reconocen diferentes órganos–, el sistema de control de la ingesta alimentaria puede contemplarse desde el punto de vista funcional como formado por los siguientes componentes:

- Señales procedentes del tracto gastrointestinal.
- Señales informativas del estado nutricional y metabólico.
- Señales originadas en el sistema nervioso central.

SEÑALES PROCEDENTES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

En respuesta a la llegada de alimentos al tubo digestivo, el tracto gastrointestinal envía mensajes al SNC tanto por vía neural, a través fundamentalmente de aferencias vagales, como mediante la secreción de péptidos que se originan en las células de la mucosa gástrica e intestinal.

La amplia mayoría de los mensajes que transmite el tracto gastrointestinal al SNC controlan la saciedad y además se caracterizan por regular el comportamiento alimentario a corto plazo, es decir el inicio, el mantenimiento y la finalización de la ingesta. Sin embargo, se producen numerosas interacciones con otras señales consideradas como periféricas que, procedentes del tejido adiposo y del páncreas, informan al SNC acerca de la homeostasis metabólica y del estado nutricional.

Así, con la excepción de ghrelina, los péptidos de origen gastrointestinal se liberan en respuesta a la ingesta y poseen un efecto saciante rápido y de corta duración cuya actividad se ve modulada por el estado nutricional del individuo.

Conforme el bolo alimenticio entra en contacto con la mucosa gástrica e intestinal se produce una respuesta peptídica por parte de determinadas células de la pared gastrointestinal que tiene como destino la acción directa sobre los nutrientes, la interacción paracrina con otras células vecinas y, en muchos casos, la entrada en el torrente circulatorio para alcanzar otros tejidos donde ejercer su efecto de acuerdo con un mecanismo de acción endocrino^{7,11}. Estos efectos garantizan que el SNC permanezca informado acerca de la cantidad y el tipo de nutrientes y que se produzcan las adecuadas respuestas en términos de saciedad, motilidad gastrointestinal o ajuste metabólico.

Existen varios criterios que debe cumplir una molécula para ser considerada como una señal de saciedad¹¹: *a*) su administración debe provocar una disminución de la magnitud de la ingesta; *b*) dicho efecto puede bloquearse con el antagonismo farmacológico de su acción o por la ausencia de su receptor específico; *c*) el efecto reductor de la ingesta no debe ser ocasionado por sensación de malestar, aversión u otro factor ajeno al proceso natural de saciedad, y *d*) su secreción debe desencadenarse por la ingesta de alimento y se debe observar un patrón temporal relacionado con la finalización de la ingesta.

Las investigaciones de la participación de hormonas y receptores en los circuitos neuronales de apetito-saciedad se llevan a cabo basándose en experimentos con fármacos agonistas y antagonistas selectivos, el

desarrollo de animales *knock-out* de receptores específicos y la valoración de marcadores de activación neuronal de una determinada zona, como la expresión de la proteína *c-fos*.

Colecistoquinina

La colecistocinina (CCK) fue la primera hormona intestinal que demostró poseer un efecto inhibitorio de la ingesta alimentaria tras su administración exógena a roedores¹².

La CCK es un péptido segregado por las células enteroendocrinas de la mucosa duodeno-yeyunal¹³ que se encuentra en diversas formas moleculares (CCK-58, CCK-33 y CCK-8). Su secreción se estimula predominantemente por la ingesta de grasas y proteínas y los productos derivados de su metabolización, y alcanza un pico a los 10-30 min de iniciada la toma de alimento¹⁴. Son los ácidos grasos libres, especialmente los no saturados y de cadena mayor de 12 carbonos, los principales promotores de la liberación de CCK en el hombre¹⁵. La CCK actúa mediante interacción con receptores CCK-1, antes llamados CCK-A (*alimentary*) por su localización en el tracto alimentario, y con receptores CCK-2, antes conocidos como CCK-B (*brain*) por localizarse en el sistema nervioso que son compartidos con gastrina¹⁶. Los receptores CCK-1 se encuentran localizados en las terminales aferentes vagales donde estimulan la transmisión nerviosa enviando un mensaje de saciedad al núcleo del tracto solitario¹⁷. Estas mismas neuronas son sensibles a fenómenos de distensión¹⁸, lo que supone un ejemplo de integración neuroendocrina en la que una señal humoral (CCK) y otra mecánica son capaces de interactuar y enviar una señal saciante unificada al SNC¹⁹. El papel del vago en el efecto saciante de CCK queda evidenciado por su anulación tras la realización de vagotomía química o quirúrgica²⁰. Los receptores CCK-1 también se encuentran presentes en el páncreas, la vesícula biliar, el pílora y en múltiples áreas del SNC, entre las que destaca el núcleo del tracto solitario, el área postrema y el hipotálamo dorsomedial¹⁶. Los receptores CCK-2 se localizan en el nervio vago y en el SNC¹⁶. Además de estos mecanismos, la CCK puede actuar a modo endocrino sobre receptores específicos en el SNC, aunque se considera que la acción saciante tiene lugar fundamentalmente como consecuencia de los efectos gastrointestinales¹⁶. No obstante, el aumento de expresión de neuropéptido Y (NPY) en ratas OLETF con deficiencia genética del receptor CCK-1 sugiere que la CCK puede actuar inhibiendo la secreción de NPY en el núcleo dorsomedial del hipotálamo¹⁶. Asimismo, se ha sugerido recientemente que CCK puede actuar a través de la activación del sistema melanocortinérgico²¹, lo que confirma su interacción con otros circuitos peptidérgicos en el SNC, en el control del comportamiento alimentario y la regulación del gasto energético.

La administración de antagonistas selectivos del receptor CCK-1, como el devazepide, da lugar a un aumento de la ingesta en monos²² y al bloqueo del efecto saciante de la ingesta de grasas en humanos²³, lo que demuestra su papel en la finalización de la ingesta. El efecto del bloqueo del receptor CCK-2 no es eficaz en este sistema.

Además de estos efectos directos sobre la saciedad, la CCK también estimula la contracción de la vesícula biliar por efecto directo sobre receptores CCK-1 en el músculo liso¹⁴. Al igual que otras hormonas gastrointestinales, la CCK estimula la secreción pancreática y modula la actividad motora intestinal, elenteciendo el vaciamiento gástrico por interacción con receptores pilóricos²⁴.

Además de interactuar con circuitos neuronales promotores de saciedad, otros efectos centrales de CCK se relacionan con la ansiedad, el comportamiento sexual, los procesos de memoria y aprendizaje, y el dolor^{16,25}.

Los resultados iniciales del tratamiento crónico con agonistas de CCK en la obesidad han demostrado que se produce una reducción de la magnitud de la ingesta, que se ve compensada con un aumento de la frecuencia de la toma de comidas²⁶. La administración intravenosa es eficaz en humanos²⁷, pero su efecto es más potente cuando se emplea la vía intraperitoneal o intraarterial en la región duodenal²⁸. La administración continua de CCK es ineficaz para conseguir un efecto saciante mantenido²⁹. Así pues, conceptualmente, la CCK ejerce un efecto saciante posprandial rápido encaminado a la finalización de la ingesta.

Se ha demostrado un efecto potenciador bidireccional del efecto saciante entre la leptina y la CCK³⁰, así como entre la insulina y la CCK³¹, traduciendo la interacción entre señales controladoras de la ingesta a corto y largo plazo.

Péptido análogo del glucagón tipo 1

El gen de glucagón se expresa en las células alfa de los islotes de Langerhans, así como en las células L del íleon distal y el colon, y en algunas neuronas del SNC³². En el islote de Langerhans pancreático el péptido mayoritariamente producido es glucagón, mientras que en las células L intestinales el producto dominante es el péptido análogo del glucagón tipo 1 (GLP-1), que se deriva de su precursor preproglucagón³³. A partir de esta molécula, y por efecto de proconvertasas se producirán glicentina (PG 1-69), que dará lugar al glucagón y a la oxintomodulina (PG 33-69), el GLP-1 (PG 78-107) y el GLP-2 (PG 126-158)³². La liberación de GLP-1 tiene lugar por la llegada de nutrientes a las regiones proximales del intestino delgado con posible mediación del sistema colinérgico³⁴. Representa la incretina más potente, dado que posee un intenso efecto estimulador de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, y supone uno de los elementos más importantes del eje

enteroinsular junto con el polipéptido liberador de insulina dependiente de glucosa (polipéptido inhibidor gástrico [GIP])³⁵. La administración intravenosa de GLP-1 a voluntarios normales induce una marcada liberación de insulina y una inhibición de la secreción de glucagón^{32,36}.

El GLP-1 posee un marcado efecto inhibitorio del apetito tanto en animales como en humanos³⁷ mediado por efectos centrales y periféricos. La administración intracerebroventricular de GLP-1 induce una reducción del apetito dependiente de la dosis que es inhibida por la exendina 9-39, un antagonista del GLP-1³⁸. En esta acción se encuentran implicados tanto receptores específicos de GLP-1 en el hipotálamo (núcleo arcuado y paraventricular y del núcleo del tracto solitario)³⁹, responsables de una respuesta saciante, como efectos sobre la amígdala que inducen aversión⁴⁰. Se ha sugerido que el GLP-1 puede participar en los efectos saciantes inducidos por la administración de leptina⁴¹ tras demostrarse la coexpresión del receptor de leptina y ARNm de GLP-1, así como el bloqueo del efecto inhibitorio de la leptina sobre la ingesta tras la administración del antagonista de GLP-1 exendina (9-39)⁴¹. La administración periférica de GLP-1 induce saciedad en individuos sanos¹⁶, obesos⁴² y con diabetes tipo 2⁴³. En estas respuestas no sólo pueden encontrarse involucrados efectos centrales, ya que es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica⁴⁴, sino también acciones sobre el tubo digestivo, como el elentecimiento del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal⁴⁵. Dado que su vida media plasmática se encuentra en torno a los 2 min, debido a que es degradado a compuestos inactivos por la enzima dipeptidil-dipeptidasa IV⁴⁶, su aplicación clínica requiere del uso de análogos de acción prolongada, como la exendina-4, cuya vida media es de 30 min⁴⁷, o de la combinación con inhibidores de dicha enzima. A pesar de estas evidencias, el papel determinante fisiológico de GLP-1 y su receptor específico en el control del comportamiento alimentario se ha puesto en duda, dado que el ratón *knock-out* del receptor de GLP-1 no desarrolla alteraciones en el patrón de ingesta⁴⁸, lo que probablemente se debe a efectos compensadores mediados por otras señales.

Su perfil de actividad farmacológica, y especialmente su efecto insulinosensibilizador, liberador de la secreción de insulina e inhibidor del glucagón, del vaciamiento gástrico y del apetito, lo sitúan como una posibilidad terapéutica interesante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2³². En este sentido, se están realizando ensayos clínicos con distintos análogos como el exenatide y el liraglutide, así como con inhibidores de la enzima dipeptidil-dipeptidasa IV⁴⁹.

Péptido tirosina-tirosina

El péptido tirosina-tirosina (PYY [3-36]) es un miembro de una familia a la que pertenecen el polipéptido pancreático (PP) y el NPY. El PYY (3-36)

muestra una analogía del 70% con la molécula de NPY. Al igual que el GLP-1, el PYY es sintetizado por las células L del íleon distal y el colon⁵⁰, y es segregado en respuesta a la ingesta de alimentos, especialmente grasas e hidratos de carbono a su llegada al intestino delgado proximal y al mismo íleon⁵⁰. La secreción es proporcional al contenido calórico de la ingesta. Inicialmente las células L segregan PYY (1-36), que posteriormente es metabolizado a PYY (3-36) por efecto de la dipeptidil-dipeptidasa IV⁵¹. La familia de péptidos a la que pertenece el PYY (3-36) ejerce su acción a través de la interacción con 5 tipos de receptor (Y1-Y5)⁵². Mientras que el NPY y el PYY (1-36) poseen un efecto orexiante, el PYY (3-36) ejerce una acción anorexianta a través de su interacción con el receptor postsináptico Y2 localizado en las neuronas productoras de NPY en el núcleo arcuado del hipotálamo, y cuya activación induce una inhibición de la secreción de NPY y, por tanto, una disminución del apetito y un aumento del gasto energético. La ausencia de efecto en animales carentes de receptor Y2 demuestra el carácter específico de la acción del PYY (3-36)⁵³. No parece que la acción de la ghrelina sea determinante en el efecto anorexianta del PYY (3-36), de modo que no es necesario que se produzca una reducción en la concentración de ghrelina para que el efecto saciante tenga lugar⁵⁴. El efecto anorexianta es muy evidente tras su administración intravenosa habiéndose comprobado tanto en animales de experimentación como en humanos⁵⁵, en concordancia con la capacidad de PYY (3-36) para atravesar la barrera hematoencefálica⁵³. El PYY (3-36) frena el vaciamiento gástrico, y es, junto con el GLP-1, un mediador esencial en el freno ileal.

Otros péptidos de efecto anorexianta

Existen otros péptidos de origen gastrointestinal que poseen efecto estimulador de la saciedad, cuyas características, efectos y mecanismos reguladores son menos conocidos de los anteriores.

La oxintomodulina (OXM) posee un efecto anorexianta en probable relación con su interacción con el receptor de GLP-1, pues el antagonista de este receptor, la exendina (9-39), bloquea el efecto reductor de la ingesta generado tanto por el GLP-1 como por la OXM⁵⁶. Al igual que el GLP-1, es de procedencia intestinal, si bien se ha identificado también en el núcleo del tracto solitario. Recientemente se ha demostrado un efecto inhibitor del apetito tras su administración intravenosa en humanos⁵⁷.

El GLP-2 es segregado por las mismas células que el GLP-1, con el que comparte una gran analogía estructural. Su función se encuentra relacionada con el mantenimiento de la estructura y la función de la mucosa intestinal, aunque también ejerce efectos antiapoptóticos en las neuronas y anabólicos en los huesos⁵⁸. Su participación en el control del comportamiento alimentario es controvertida. El efecto anorexianta inducido

en ratas tras su administración central es inhibido por antagonistas del receptor del GLP-1⁵⁹. Estos resultados no se han confirmado en humanos^{60,61}.

El péptido más conocido derivado del proglucagón –sintetizado por acción de la proconvertasa 2 en las células alfa de los islotes de Langerhans y en las células del íleon y el colon– es el glucagón. Su efecto más conocido es la estimulación de la producción hepática de glucosa. Adicionalmente, su administración sistémica se acompaña de reducción de apetito⁶² mientras que el bloqueo de su acción se acompaña de aumento de la ingesta⁶³.

La administración exógena de bombesina reduce la ingesta en animales y humanos⁶⁴. Tanto el péptido liberador de gastrina (GRP) como la neuromedina B son análogos presentes en mamíferos que tienen un parentesco estructural y funcional con la bombesina. Los ratones deficientes en receptor de GRP tienen hiperfagia y obesidad, y no responden, en términos de disminución de la ingesta, a la administración de GRP o neuromedina B⁶⁵.

En contraste con la CCK, que sólo es eficaz en la fase preprandial inmediata, cuando estos péptidos se administran a animales de experimentación entre las tomas de alimento, aumenta el lapso de tiempo hasta la siguiente ingesta⁶⁶.

La amilina, que se cosegrega con la insulina en respuesta a la ingesta, posee un efecto reductor de ésta tras su administración central y sistémica⁶⁷. Parece que su mecanismo de acción se basa en la interacción directa con estructuras del SNC, y más específicamente con el área postrema⁶⁸.

La producción gástrica de leptina tiene lugar en las glándulas del *fundus* por parte de las células P y las principales. Además de encontrarse regulada por el ayuno y la ingesta, como la leptina procedente de tejido adiposo, su secreción se estimula por la CCK, la insulina y la pentagastrina⁶⁹.

La apolipoproteína (Apo) A-IV, que se sintetiza en las células intestinales en el proceso de constitución de los quilomicrones, reduce la ingesta alimentaria en ratas tras su administración sistémica o central⁷⁰. Se ha demostrado su presencia en el núcleo arcuado del hipotálamo⁷¹. Su papel puede estar relacionado con la respuesta alimentaria a la ingesta de grasas.

La enterostatina, un pentapéptido derivado de la acción enzimática de la tripsina sobre la procolipasa en las células pancreáticas, está también ligada funcionalmente a la absorción intestinal de lípidos. Su administración sistémica y central a ratas induce reducción de la ingesta selectiva para las grasas⁷², por lo que se le adjudica un papel fisiológico en la homeostasis de la absorción y metabolismo lipídico.

La administración central o sistémica de somatostatina se ha mostrado eficaz en reducir la ingesta en animales⁷³, así como en provocar saciedad en humanos⁷⁴. La inhibición de otros péptidos intestinales que intervienen en el control de la saciedad, como el GIP y el GLP-1, puede contribuir a este efecto.

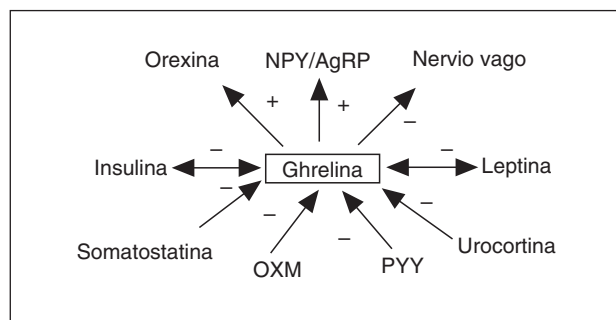


Fig. 3. Mecanismos reguladores y efectores de la ghrelina.

Tanto el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como el GIP, secretado por las células K intestinales, se ha sugerido que colaboran en el control del comportamiento alimentario⁷⁵.

Ghrelina

La identificación y purificación en extracto de estómago de rata de un ligando endógeno, para un receptor huérfano previamente conocido cuya activación inducía una potente liberación de hormona de crecimiento, tuvo lugar en 1999 y recibió el nombre de *ghrelina*⁷⁶. Pertenecía a la familia de secretagogos de hormona de crecimiento (GH), formada por moléculas tanto de estructura peptídica como no peptídica⁷⁷.

La ghrelina es la única hormona de origen gastrointestinal con efecto orexiante, y la molécula con mayor potencia estimuladora del apetito que puede medirse en circulación periférica, por lo que su estudio está acaparando un enorme interés en la bibliografía científica para definir su papel en el comportamiento alimentario y en otros sistemas funcionales. Su estructura consta de 28 aminoácidos y está relacionada con la de la motilina. La forma molecular más activa es la que se encuentra acilada por ácido octanoico en su tercer residuo serina⁷⁶, lo que le confiere la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y actuar sobre sus receptores específicos relacionados con la conducta alimentaria localizados en el núcleo arcuato del hipotálamo^{76,78}.

Aunque el origen predominante de ghrelina se sitúa en las células X/A de la mucosa del *fundus* gástrico, se ha identificado también en el intestino, el testículo, la hipófisis, la placenta, el hígado y los linfocitos, entre otros tejidos^{79,80}. Los receptores de la ghrelina se encuentran ampliamente distribuidos por el organismo, incluyendo el miocardio, los vasos sanguíneos, el hígado, las gónadas y el pulmón⁸¹.

En lo que respecta a su papel en la regulación de la ingesta alimentaria, la administración sistémica de la ghrelina aumenta el apetito y la ingesta tanto en roedores como en humanos⁸², un efecto independiente de su capacidad liberadora de GH, ya que se mantiene en animales deficientes de esta hormona. Se estima

que la infusión intravenosa de ghrelina incrementa en un 28% la ingesta en individuos normales⁸².

La ghrelina actúa a través de diferentes mecanismos (fig. 3) entre los que se encuentra la interacción con el nervio vago, en cuyas terminales se han identificado receptores de ghrelina⁸³. A través de esta vía, la ghrelina puede inducir activación neuronal en el núcleo del tracto solitario y dorsomotor influenciando la motilidad y secreción gástrica así como el apetito y el gasto energético⁸⁴. En este sentido, la vagotomía reduce el efecto orexiante de ghrelina en animales de experimentación⁸³. Sin embargo, el principal mecanismo por el que la ghrelina ejerce su efecto orexiante se basa en su efecto sobre el núcleo arcuato del hipotálamo, donde se encuentran neuronas que expresan péptidos orexiantes, como el NPY y la proteína relacionada con agouti (AgRP)⁸⁵. Se ha descrito RNAm de la propia ghrelina así como la colocalización en este núcleo de su receptor con el NPY y la GH⁸⁶. La administración de ghrelina induce la expresión de *c-fos* en neuronas productoras de NPY⁸⁷, así como la expresión de NPY y AgRP, cuyo efecto es antagonizar el sistema melanocortinérgico de efecto anorexiantes. En términos funcionales, la ghrelina antagoniza los efectos de leptina sobre el sistema NPY/AgRP. El bloqueo del receptor Y1 del NPY o de la acción de la AgRP inhibe el efecto orexiante de la ghrelina⁸⁸, lo que demuestra que actúa a través de su interacción con ambos péptidos orexiantes. Además, la ghrelina inhibe la liberación de serotonina⁸⁹, lo que representa otro mecanismo más que contribuye a explicar su efecto orexiante.

La concentración plasmática de ghrelina aumenta con el ayuno y desciende con la ingesta, así como con la administración de glucosa tanto oral como intravenosa^{90,91}. El descenso de la ghrelina es diferente según el nutriente ingerido, y es superior para los hidratos de carbono^{92,93}. Se han descrito efectos inhibidores de la secreción de ghrelina por parte de la leptina, la insulina y la somatostatina⁹⁴ (fig. 3), mecanismo que puede estar involucrado en el efecto supresor que estos péptidos ejercen sobre la ingesta. Los cambios rápidos en la concentración de ghrelina en las situaciones pre y posprandiales le otorgan un posible papel en la mediación del inicio y la finalización de la ingesta. Otros péptidos de efecto anorexiantes, como el PYY (3-36), la OXM o la urocortina, poseen un efecto inhibitorio de la acción de ghrelina (fig. 3), integrando así una compleja red de señales moduladoras del comportamiento alimentario^{7,88,94,95}.

La ghrelina puede ejercer también un papel como informador a largo plazo del estado nutricional, ya que se ha demostrado que aumenta en situaciones de desnutrición y disminuida en la obesidad^{94,96}.

La ghrelina posee un perfil pleiotrópico de acción que se manifiesta en sus efectos cardiovasculares que incluyen acción vasodilatadora, estimuladora de la síntesis de óxido nítrico⁹⁷, antagonista de endotelina-1⁹⁸ e inhibidora de la apoptosis de cardiomiocitos y células endoteliales⁹⁹. Adicionalmente, se ha demostrado

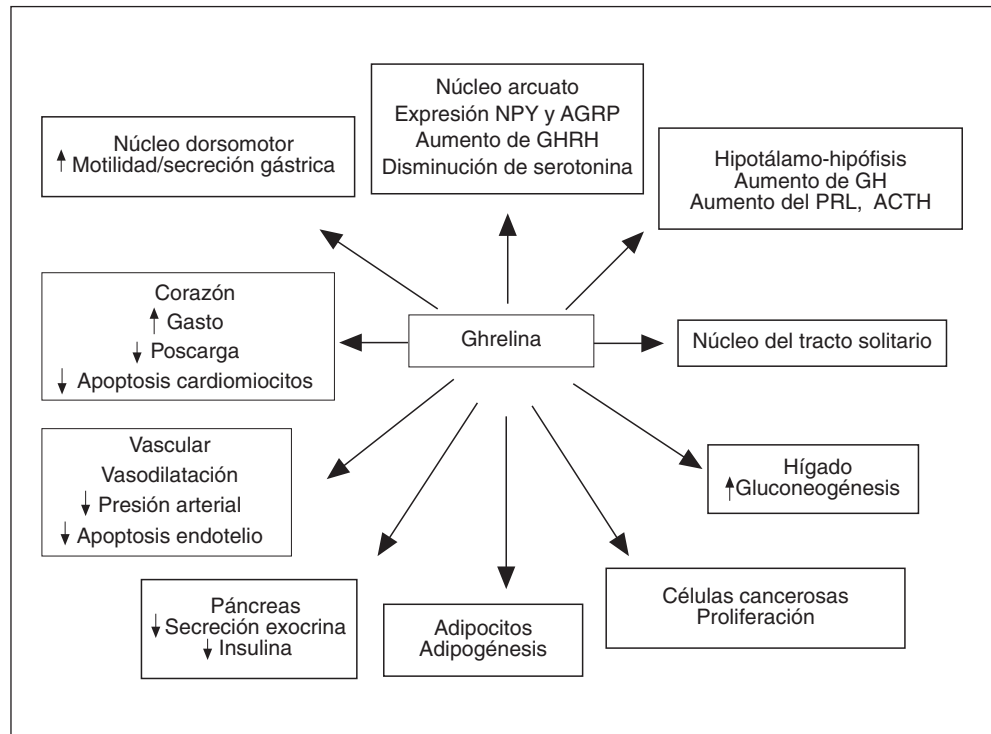


Fig. 4. Los efectos biológicos de la ghrelina se extienden mucho más allá de la regulación de la secreción de GH o del comportamiento alimentario. GH: hormona de crecimiento; PRL: prolactina; ACTH: corticotropina.

un efecto antiproliferativo de ghrelina en algunas líneas celulares tumorales¹⁰⁰ (fig. 4).

SEÑALES INFORMATIVAS DEL ESTADO NUTRICIONAL Y METABÓLICO

Además de las señales que proceden del tracto gastrointestinal, que en general se relacionan con mensajes dirigidos al inicio o la finalización de la ingesta, otros indicadores informan al SNC acerca de la situación nutricional global del organismo en un contexto crónico. Estas señales interactúan con las que regulan el apetito o la saciedad a corto plazo, como ocurre en el inicio y finalización de la ingesta, para así mantener la homeostasis nutricional del individuo.

Leptina

Es una proteína de 16 kDa codificada por el gen *ob* y segregada por el adipocito, cuya concentración en plasma es proporcional a la masa grasa¹⁰¹. Su administración sistémica y especialmente la intracerebroventricular reduce el apetito y el peso corporal¹⁰²; asimismo, estimula el gasto energético^{10,102} mediante la activación del tono simpático^{10,102,103}. Se han descrito diferentes tipos de receptores específicos, entre los que el Ob-Rb, que emplea el sistema JAK-STAT como señalizador intracelular, es el que se encuentra predominantemente implicado en la mediación de la reducción del apetito^{10,104}. La acción de la leptina sobre el comportamiento alimentario tiene lugar en el hipotálamo,

donde estimula el sistema melanocortinérgico e inhibe el complejo neuronal NPY/AgRP, lo que resulta en un efecto anorexigénico y estimulador del consumo energético^{7,9,10}.

Las mutaciones que originan deficiencia de leptina o de su receptor producen hiperfagia, obesidad e infertilidad en humanos^{3,4}.

Aun cuando la concentración de leptina es proporcional a la magnitud del compartimiento graso, el ayuno la reduce de forma aguda^{7,9,10,105}, lo que posibilita y potencia los efectos de otras señales centrales y periféricas de acción orexigénica (NPY, AgRP, ghrelina) y atenúa las de carácter anorexigénico (CCK, PYY, GLP-1) para favorecer la ingesta de alimentos. Así, existe una interrelación funcional evidente entre la leptina y otras señales hormonales originadas en el tracto gastrointestinal o en el SNC para modular la conducta alimentaria^{30,106}.

La regulación de la concentración de leptina está sujeta a múltiples factores. Los estrógenos, la insulina y los glucocorticoides estimulan la secreción de leptina^{9,10}.

El decepcionante hallazgo que supuso la demostración de hiperleptinemia en la obesidad, atribuido, al menos en parte, a fenómenos de resistencia a la leptina, ha reorientado su papel fisiológico hacia las situaciones de desnutrición, en la que la hipoleptinemia contribuiría a estimular la ingesta y el ahorro energético, y a las relacionadas con otras funciones como la reproducción, la inmunidad o el sistema cardiocirculatorio, en las que se ha demostrado una participación significativa de la leptina¹⁰.

En contraste con las dietas ricas en hidratos de carbono, que estimulan la secreción de insulina y leptina, la ingesta de una alimentación rica en grasas se acompaña de disminución de los valores de leptina, que puede favorecer el aumento del apetito y la reducción en el gasto energético y, por tanto, el desarrollo de obesidad¹⁰⁷. La fructosa no estimula la secreción de insulina ni de leptina, por lo que las dietas ricas en este hidrato de carbono pueden reducir el freno a la ingesta inducido por la elevación de ambas señales inhibitorias de la ingesta¹⁰⁸.

Insulina

La concentración de insulina en plasma es proporcional a la masa grasa y a la ingesta reciente de hidratos de carbono y proteínas¹⁰⁹. Se han identificado receptores de insulina en regiones del SNC relacionadas con el comportamiento alimentario, especialmente en el núcleo arcuato del hipotálamo¹¹⁰. La insulina circulante penetra a través de la barrera hematoencefálica mediante un mecanismo mediado por receptores¹¹¹. La infusión intracerebroventricular de insulina suprime la ingesta en babuinos¹¹² y reduce en un 50% la hiperfagia que acompaña a la deficiencia de insulina en ratas diabéticas¹¹³. Este efecto tiene lugar en el hipotálamo, y más concretamente sobre las neuronas que producen NPY y melanocortina en el núcleo arcuato^{7,9,11,106}. Además, la insulina incrementa la actividad simpática y, por tanto, es un modulador del gasto energético¹¹⁴.

Al igual que la leptina, la insulina interactúa con moduladores rápidos de la ingesta modificando su potencia, como ocurre con la amplificación del efecto inhibitorio de la ingesta de CCK¹¹⁵. Igualmente, se ha descrito un efecto inhibitorio de la concentración de ghrelina en un modelo de pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico en pacientes obesos¹¹⁶.

Otras moléculas de origen adiposo, como la proteína estimuladora de la acilación (ASP), la adiposina y la adiponectina, pueden ejercer una influencia indirecta a través de la modulación de la secreción o la acción de la insulina, o de la regulación del gasto energético¹⁰⁶.

Idénticas consideraciones a las comentadas con respecto a la leptina y las dietas ricas en grasas son aplicables a la insulina, cuya síntesis y transporte a través de la barrera hematoencefálica no se ve estimulada por la grasa, lo que puede facilitar el aumento ponderal en relación con la ausencia del efecto central inhibitorio de la insulina sobre el apetito^{107,109}.

Nutrientes

La hipótesis glucostática según la que la glucemia regula el comportamiento alimentario es bien conocida. Se ha descrito un aumento de la actividad neuronal en el hipotálamo ventromedial y lateral en respuesta a la aplicación de glucosa¹¹⁷ y, por otra parte, la destrucción de grupos neuronales mediante administración de tioglucosa marcada induce un cuadro de obesidad hipotalámica en el ratón¹¹⁸. La hipoglucemia es un reco-

nocido inductor de sensación de hambre¹¹⁹. Sin embargo, el papel de pequeñas variaciones de glucemia en la regulación del comportamiento alimentario es controvertido, aunque existen datos que sugieren que la utilización de glucosa y los pequeños descensos en los valores glucémicos pueden constituir un factor en el inicio de la ingesta¹²⁰.

La infusión intravenosa de lípidos reduce la ingesta en babuinos¹²¹, aunque el mecanismo implicado puede relacionarse con un aumento en la concentración de cuerpos cetónicos que poseen efecto anorexígeno¹²². En concordancia, la reducción en la utilización de ácidos grasos mediante inhibidores de la oxidación estimula la ingesta¹²³. Esta manipulación se asocia con un aumento de la hormona concentradora de melanina (MCH), de reconocido efecto orexígeno¹²⁴. Otras moléculas relacionadas con la absorción y el metabolismo lipídico como Apo A-IV y enterostatina poseen efectos inhibitorios del comportamiento alimentario, que en el caso de enterostatina es específico de los alimentos ricos en grasas. Otras observaciones más recientes han puesto de manifiesto que el aumento de triglicéridos inducido por administración de Intralipid® genera un aumento de la expresión de péptidos orexigénicos hipotalámicos diferentes a NPY o AgRP¹²⁵. Aunque estos mecanismos contribuyen a limitar la ingesta de grasas, por fenómenos ya comentados relacionados con la liberación de leptina e insulina, el consumo de grasa no desencadena suficientes señales inhibitorias de la ingesta, con lo que se favorece el desarrollo de obesidad.

Las proteínas de la dieta inducen saciedad a corto plazo¹²⁶. Aunque los mecanismos implicados no son bien conocidos, algunos aminoácidos, como fenilalanina o el triptófano, son precursores de neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina, involucrados en el control del comportamiento alimentario, mientras que otros estimulan la secreción de insulina.

Otros productos de metabolismo intermediario como el piruvato, el lactato y los cuerpos cetónicos han mostrado tener capacidad de inhibir la ingesta en animales de experimentación^{122,127}. En el hombre, la cetonemia grave puede contribuir a la reducción de apetito que se observa en dietas de bajo contenido en hidratos de carbono¹²⁸.

Otros factores hormonales

Las citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), inhiben la ingesta alimentaria¹²⁹. Los mecanismos pueden ser directos o a través de inducir cambios en las concentraciones de insulina, leptina o en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal^{130,131}.

Los glucocorticoides estimulan la ingesta calórica por acción en el SNC¹³², mientras que la suprarrenalectomía aumenta la sensibilidad al efecto anorexígeno de la insulina¹³³ y atenúa la hiperfagia en animales con deficiencia de leptina¹³⁴. Los glucocorticoides dificul-

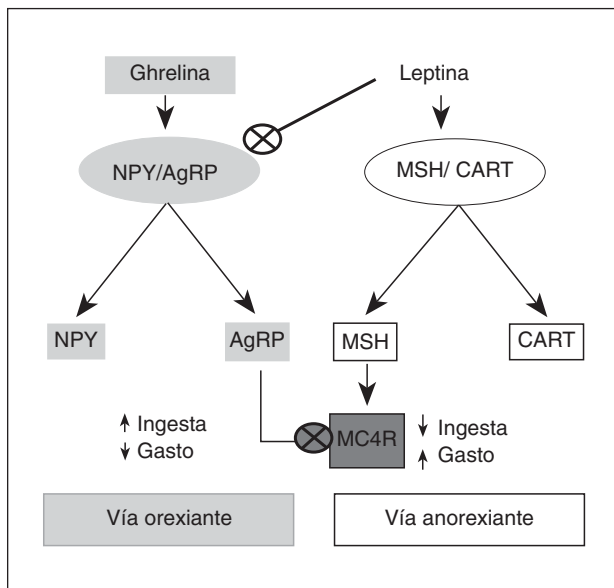


Fig. 5. El sistema constituido por NPY/AgRP y el formado por MSH/CART del núcleo arcuato del hipotálamo forman el núcleo central de las vías orexigénicas y anorexigénicas centrales. NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina.

(MSH) y el transcriptor regulado por cocaína y anfetamina (CART), que constituyen el núcleo central de las vías orexigénicas y anorexigénicas (fig. 5), sobre el que actuará un gran número de moléculas implicadas en la regulación de la ingesta^{7,9,137}. Las neuronas del núcleo arcuato poseen receptores para insulina, leptina, ghrelina, NPY y esteroides, entre otros, cuya penetración desde el torrente circulatorio está facilitada por la gran permeabilidad de la barrera hematoencefálica en esta zona del SNC¹³⁸. El hipotálamo lateral, donde se ubican las neuronas productoras de hormona concentradora de melanina (MCH) y de orexinas o hipocretinas de reconocido efecto estimulador del apetito, se encuentra íntimamente interconectado con el núcleo arcuato^{9,139}. Tanto los núcleos ventrales como los dorsales y laterales hipotalámicos contienen neuronas con función glucosensora que colaboran igualmente en el control de la ingesta. En suma, en estas áreas hipotalámicas diferentes poblaciones neuronales que expresan péptidos anorexigénicos se encuentran relacionadas y conectadas con otros grupos que sintetizan péptidos estimuladores del apetito. Todas ellas traducirán las señales periféricas procedentes del tracto digestivo y de otros órganos (tejido adiposo, hígado, páncreas) en impulsos derivados hacia otras áreas del SNC que determinan la actitud ante los alimentos^{7,9,106,137,139}.

tan el transporte de insulina al SNC, lo que puede colaborar en su efecto orexigénico¹³⁵.

El hipertiroidismo cursa con aumento del apetito, si bien este efecto se ha considerado mediado por las alteraciones en el gasto calórico que conlleva el cuadro más que por los efectos centrales de las hormonas tiroideas¹⁰⁶. No obstante, recientemente se ha sugerido una acción directa de triiodotironina sobre el núcleo hipotalámico ventromedial¹³⁶ que favorece la hipótesis de un efecto independiente del balance energético.

SEÑALES ORIGINADAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La información transmitida tanto por el estado nutricional en general como por las reservas de tejido adiposo en particular, así como los mensajes transportados tanto por vía vagal como por el torrente circulatorio a través de las hormonas gastrointestinales, alcanzan el SNC, donde modularán la actividad de grupos neuronales concretos que serán los responsables últimos de la ingesta alimentaria a través de la regulación de la expresión de hambre o saciedad.

Las 2 estructuras del SNC más importantes en el control de la ingesta alimentaria son el hipotálamo y el tronco cerebral. El núcleo arcuato del hipotálamo, localizado en el hipotálamo mediobasal adyacente al suelo del III ventrículo, es una agrupación neuronal esencial en el control de la conducta alimentaria y la homeostasis energética. Las neuronas del núcleo arcuato expresan diversos neuropéptidos, como el NPY, el AgRP, la hormona estimuladora del melanocito

Neuropéptido Y

Es un péptido de 36 aminoácidos que pertenece a la familia del polipéptido pancreático y del PYY (3-36) que se encuentra ampliamente distribuido en el hipotálamo y que es la molécula con mayor capacidad orexigénica conocida hasta el momento^{9,139}. El NPY se localiza con AgRP en neuronas del núcleo arcuato¹⁴⁰. Existen 5 tipos de receptores de NPY, de los cuales el tipo Y1 es el más relacionado con el efecto orexigénico^{9,139}, mientras que el Y3 se localiza preferentemente en el núcleo del tracto solitario.

La administración de NPY produce un intenso efecto estimulador de la ingesta en animales de experimentación. Mientras que la ghrelina posee un marcado efecto estimulador del NPY⁸⁷, la leptina ejerce la acción opuesta¹⁴¹. Antes de la ingesta se observa un rápido aumento de NPY en las neuronas del núcleo paraventricular, que recibe proyecciones del núcleo arcuato, mantenido mientras dura la comida, lo que sugiere que el NPY tiene un papel en el inicio y el mantenimiento de la ingesta¹⁴².

Sin embargo, a pesar de estas evidencias, el ratón *knock out* para NPY no desarrolla alteraciones fenotípicas¹⁴³, en probable relación con mecanismos de compensación mediados por otros reguladores de la ingesta que impiden de esta forma la desnutrición.

Proteína relacionada con agouti

Es un péptido de propiedades orexigénicas que se expresa en todas las neuronas del núcleo arcuato que sintetizan NPY¹⁴⁰. Su principal mecanismo de acción

consiste en antagonizar los receptores MC3 y MC4 de la melanocortina¹⁴⁴, impidiendo así su efecto anorexiantes. No obstante, el bloqueo de los receptores de melanocortina no previene por completo el efecto orexiante de AgRP¹⁴⁵, lo que sugiere que actúa adicionalmente a través de otros mecanismos alternativos. La administración crónica de AgRP a roedores induce hiperfagia y obesidad¹⁴⁶. Al igual que NPY, el ratón *knock out* para AgRP no desarrolla alteraciones fenotípicas ni en el balance energético¹⁴³.

Las neuronas NPY/AgRP son inhibidas por los efectos de la insulina y la leptina, y activadas por la ghrelina; así, constituye uno de los sistemas funcionales hipotalámicos más importantes en determinar el apetito^{9,137,139}.

Melanocortinas

Las melanocortinas provienen del precursor proopiomelanocortina (POMC) que, por efecto de enzimas proconvertasas, da lugar a diferentes péptidos entre los que se encuentran la alfa, la beta y la gamma MSH, la corticotropina (ACTH), las lipotropinas y la betaendorfina¹⁴⁷. En el SNC, el gen de la POMC se expresa en el núcleo arcuato y en el del tracto solitario. Los ratones *knock out* para la POMC desarrollan obesidad, al igual que los humanos con alteraciones en el procesamiento de POMC o en sus receptores¹⁴⁸. El péptido más ligado al control del comportamiento alimentario es la alfa-MSH¹⁴⁹ y los receptores sobre los que actúa con este fin son el MC4 y el MC3, ya que los subtipos 1 y 2 se encuentran relacionados con los efectos sobre los melanocitos en la piel y sobre la estimulación de la síntesis de esteroides en la corteza suprarrenal, respectivamente¹⁴⁷. Parece que el receptor MC4 se relaciona más con el control de apetito y el 3 con la composición corporal¹⁵⁰. Las mutaciones inactivadoras del receptor MC4 dan lugar a hiperfagia y a obesidad, y suponen una de las causas monogénicas de obesidad que alcanza hasta el 5,8% pacientes con obesidad grave de comienzo infantil⁵.

Entre los reguladores del sistema de melanocortina se encuentra la proteína agouti y la AgRP, que poseen un efecto bloqueador del receptor MC4, y por tanto del efecto anorexiantes de la alfa-MSH. Además, la proteína agouti bloquea el receptor MC1 y AgRP el receptor MC3¹⁴⁷. La proteína Mahogany y los proteoglicanos syndecan-1 y 3, que se expresan en el hipotálamo, modulan el sistema melanocortinérgico estimulando el efecto de AgRP¹⁴⁷.

Transcriptor regulado por cocaína y anfetamina (CART)

El CART es un péptido que se expresa de forma muy significativa en núcleos hipotalámicos relacionados con el control de la ingesta, como los núcleos arcuato, paraventricular, dorsomedial y lateral, especialmente en neuronas productoras de POMC¹⁵¹. La administración intracerebroventricular de un fragmen-

to de CART a ratas induce disminución de la ingesta y expresión de *c-fos* en zonas neuronales específicas mientras que la administración de anticuerpos anti-CART genera el efecto opuesto¹⁵². Diferentes fragmentos de CART inhiben la respuesta orexigénica a NPY¹⁵³. Los estados de deficiencia de leptina o de su receptor cursan con expresión reducida de CART, lo que sugiere que una de las señales que traducen el efecto anorexiantes de leptina es el CART¹⁵⁴. La administración intracerebroventricular de CART inhibe la ingesta a la vez que favorece la oxidación lipídica tanto en ratas normales como en las obesas alimentadas con dieta rica en grasa, lo que confirma su actividad en el control de la homeostasis energética¹⁵⁵.

En los principales núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta, y especialmente en el núcleo arcuato, coexisten sistemas con capacidad orexiante, como el constituido por NPY y AgRP y otros con efecto inhibitor del apetito como el formado por melanocortina y CART. Muchas de las aferencias hormonales que alcanzan el hipotálamo interactúan con receptores localizados en estos sistemas para ejercer así sus efectos estimuladores o inhibidores del apetito-saciedad. Mientras que la leptina, la insulina y el PYY (3-36) inhiben la actividad NPY/AgRP y estimulan la del complejo melanocortina/CART, la ghrelina ejerce el efecto contrario (fig. 5)^{7-9,137,139}. Ambos sistemas se encuentran conectados bidireccionalmente por sistemas neuronales que permiten mecanismos de retroalimentación en los que el GABA posee gran importancia funcional.

Hormona concentradora de melanina y orexinas

La MCH es un péptido de 19 aminoácidos que se expresa en la zona incerta y en el hipotálamo lateral y que posee un efecto orexiante mediado por su interacción con el receptor de MCH tipo 1¹⁵⁶. Los ratones *knock out* en MCH son delgados e hipofágicos. La señalización intracelular que desencadena la activación del receptor es antagónica a la producida por la activación del receptor MC4¹⁵⁷.

Las orexinas A y B, péptidos de 33 y 28 aminoácidos, respectivamente, se producen en la misma región que MCH y actúan sobre 2 tipos de receptores (OX₁R y OX₂R), que se distribuyen de forma diferente en el núcleo dorsomedial y arcuato¹⁵⁸. La orexina A posee un efecto estimulador de la ingesta y del consumo de oxígeno, por lo que su administración intracerebroventricular no da lugar a ganancia ponderal¹⁵⁹. Su expresión es regulada negativamente por la leptina y la glucosa, y es estimulada por la ghrelina¹⁶⁰. La narcolepsia cursa con deficiencia de orexina, lo que demuestra su implicación en la regulación del ritmo sueño-vigilia y en la relación de este ciclo con la ingesta¹⁶¹.

Sistema endocannabinoide

Las observaciones del efecto estimulador del apetito que la marihuana induce en humanos son la base ini-

cial de las investigaciones sobre las relaciones entre sistema cannabinoide y control de la ingesta¹⁶². Los datos iniciales apuntaron hacia un efecto selectivo sobre la ingesta de los hidratos de carbono¹⁶³. La administración periférica, pero no central, del péptido cannabinoide endógeno anandamida aumenta la ingesta en ratas saciadas¹⁶⁴. Este efecto es reducido por la administración periférica de antagonistas de receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). Ambos efectos son inhibidos por la desafrentación sensitiva con capsaicina¹⁶⁴.

El receptor CB1 se expresa en áreas cerebrales especialmente implicadas en la regulación del comportamiento alimentario¹⁶⁵ así como en regiones periféricas, como el sistema nervioso entérico o el endotelio vascular, mientras que el receptor CB2 se expresa en células inmunológicas. El sistema cannabinoide se encuentra profundamente involucrado en los circuitos de apetito-saciedad.

El desarrollo del antagonista del receptor CB1 SR141716A (Rimonabant) ha permitido avanzar en el significado de este sistema. Así, el aumento de ghrelina provocado por el ayuno se puede bloquear mediante la administración de antagonistas CB1¹⁶⁶. Adicionalmente, los trabajos experimentales sugieren que existe sinergismo entre los sistemas melanocortinérgico y cannabinoide, y que se potencia el efecto anorexiantes entre agonistas MSH y los antagonistas del receptor CB1. La administración de Rimonabant bloquea el efecto orexiante inducido por antagonistas de MSH, lo que sugiere que el sistema cannabinoide es necesario para que tenga lugar el efecto del antagonista de la MSH sobre el apetito¹⁶⁷. Recientes investigaciones han puesto de manifiesto que, en la modulación del apetito por el sistema cannabinoide, y más concretamente por el receptor CB1, participan receptores periféricos¹⁶⁴. Dada la importancia del sistema cannabinoide sobre la regulación de la conducta alimentaria, los inhibidores del receptor CB1 pueden suponer un abordaje terapéutico de gran utilidad en el tratamiento de la obesidad.

Otros péptidos y neurotransmisores

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es especialmente abundante en el núcleo paraventricular hipotalámico. Su función fisiológica se encuentra relacionada con la estimulación hipofiso-adrenal, la respuesta al estrés, la función inmune y la regulación del balance energético¹⁶⁸. También ejerce un efecto estimulador de la actividad locomotora y de la ansiedad^{9,139}. El efecto anorexiantes de la CRH parece mediado por el receptor CRH-2¹⁶⁹. El efecto de la activación de este receptor puede estar relacionado con la inhibición de NPY en el núcleo arcuato^{9,139}, al que llegan proyecciones desde el núcleo paraventricular. Sin embargo, el papel fisiológico de CRH en el comportamiento alimentario es controvertido, dado que no se observa relación entre condiciones que cursan con aumento de CRH e inhibición de la ingesta¹⁷⁰.

Las urocortinas son una familia de péptidos de estrés emparentada con la CRH, que actúan sobre los receptores CRH-1 y 2¹⁷¹. Tanto la urocortina-2 como la 3 inhiben la ingesta por interacción con el receptor CRH-2¹⁷².

La inyección intracerebroventricular de galanina, un péptido de 29 aminoácidos, produce una respuesta orexiante. Las neuronas productoras de galanina se encuentran en contacto con las de NPY y las procesadoras de POMC en el núcleo arcuato y paraventricular. El tratamiento con naloxona anula la respuesta orexiante de galanina, lo que sugiere la implicación opiácea en su mecanismo de acción¹⁷³. La liberación de noradrenalina también puede estar implicada¹⁷⁴.

El péptido análogo a la galanina (GALP) se produce en el núcleo arcuato. Interactúa con circuitos de control alimentario y con neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)¹⁷⁵. La inyección de GALP en el ventrículo lateral aumenta la ingesta con una potencia 10 veces superior a la de galanina¹⁷⁶. El GALP se coexpresa con la MSH en el núcleo arcuato. Las neuronas que expresan GALP poseen receptores de leptina y orexina-1, lo que sugiere interacción de GALP con otros circuitos de control alimentario.

La neurotensina posee un efecto anorexiantes, y se ha sugerido que uno de los mecanismos de acción de la leptina se encuentra mediado por la liberación de neurotensina¹⁷⁷.

Los péptidos opiáceos se encuentran relacionados con las respuestas alimentarias, como demuestra el efecto bloqueador que el antagonista opiáceo naloxona tiene sobre la respuesta estimuladora de la ingesta inducida por la orexina-1¹⁷⁸. La respuesta orexiante inducida por opiáceos es menor y más corta en el tiempo que la derivada de NPY¹⁷⁹. Son los receptores μ y κ los más implicados en este efecto. Existen evidencias de conexiones entre vías de neurotransmisión que se basan en la betaendorfina, la galanina y el NPY. Algunos datos apuntan a que el NPY ejerce su efecto orexiante a través de la vía opiácea¹⁸⁰. Por tanto, no hay duda de la implicación de la vía opiácea en el control del comportamiento alimentario, si bien queda por esclarecer su exacto papel y la regulación de su función.

La serotonina, a través de su interacción con el receptor 5HT_{2c}, se encuentra implicada en la señalización de saciedad¹⁸¹. El hipotálamo está densamente innervado por fibras serotoninérgicas procedentes del núcleo central del rafe, lo que se ha aprovechado para el diseño de fármacos para el tratamiento de la obesidad y la anorexia.

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos aumenta la ingesta en ratas, si bien el bloqueo selectivo del receptor D₁ o D₂ carece de efecto¹⁸². La administración de bromocriptina, un agonista de receptores dopaminérgicos D₂, se ha asociado con la reducción del peso corporal en humanos¹⁸³.

La participación del sistema adrenérgico se confirma por el efecto reductor de la ingesta que induce la

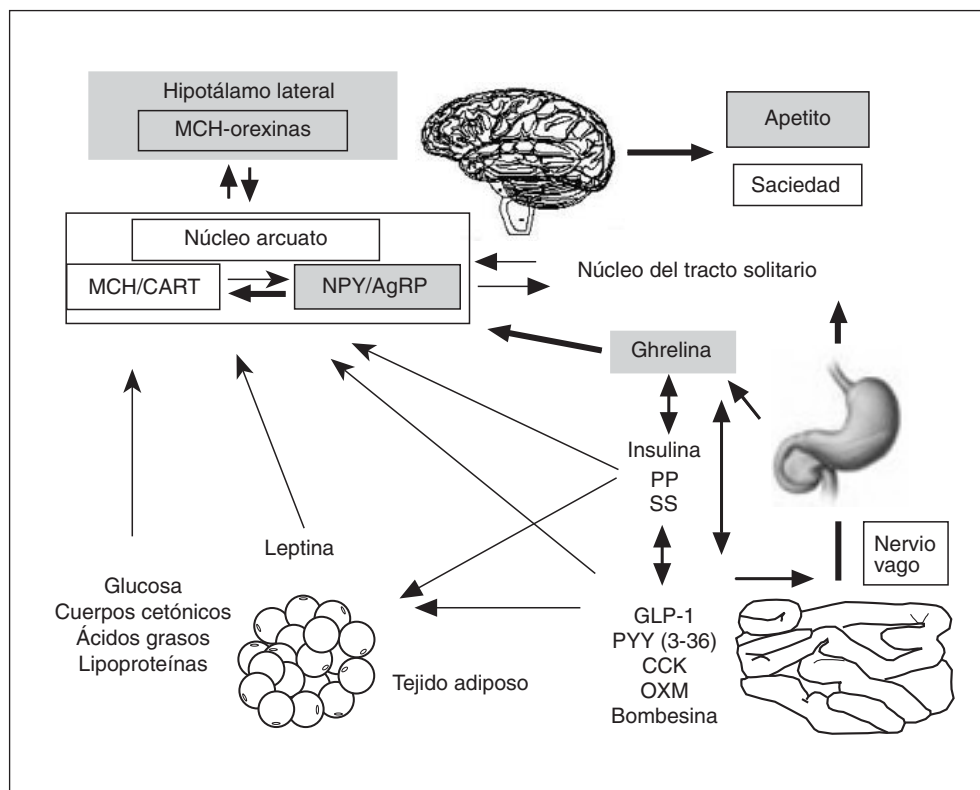


Fig. 6. Conexiones funcionales entre los tejidos periféricos y el sistema nervioso central en la regulación de la ingesta. MCH: hormona concentradora de melanina; CART: transcriptor regulado por cocaína y anfetamina; NPY: neuropéptido Y; AgRP: proteína relacionada con agouti; PP: polipéptido pancreático; GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; CCK: colecistocinina; OXM: oxintomodulina.

estimulación central de receptores adrenérgicos alfa-1 y beta-2¹⁸⁴.

La administración de nicotina reduce la ingesta en animales y humanos. La transmisión colinérgica puede estar implicada en la señalización entre el núcleo arcuato y el hipotálamo lateral¹⁸⁵, elementos de importancia clave en la regulación del comportamiento alimentario.

La vía histaminérgica también se encuentra implicada en el control de la ingesta. La disrupción del receptor H3, el más extendido de esta vía en el SNC, da lugar a ratones con fenotipo obeso¹⁸⁶.

Los aminoácidos glutamato y GABA se expresan con gran profusión en el hipotálamo y estimulan la ingesta en la rata¹⁸⁷. El glutamato estimula la liberación de señales orexigénicas como el NPY, la galanina, las orexinas y los opiáceos, aunque la duración de su efecto es escasa. El agonista gabaérgico muscimol induce una respuesta orexianante sostenida cuando se inyecta en el hipotálamo. Parece que su acción se relaciona con la liberación NPY y de péptidos derivados del POMC, tanto de carácter orexianante como anorexianante¹⁸⁸.

Dado que el bloqueo central de la síntesis de óxido nítrico reduce la ingesta¹⁸⁹, y que la administración de su precursor, la L-arginina, tiene un efecto orexianante¹⁹⁰, se ha sugerido que el óxido nítrico es un neuromodulador implicado en el control de la ingesta, que interactúa con la leptina¹⁹¹.

Por tanto, desde un punto de vista panorámico, las moléculas que intervienen en los circuitos reguladores de la ingesta forman parte de una compleja red funcional en la que existen numerosas interacciones que explican la precisión de los sistemas controladores del apetito y la saciedad, y la extraordinaria capacidad de adaptación que tienen los mecanismos homeostáticos mantenedores del estado nutricional (fig. 6).

REGULADORES DE LA INGESTA ALIMENTARIA EN LAS ALTERACIONES DEL ESTADO NUTRICIONAL

Obesidad

La obesidad, que por definición conlleva un aumento de la masa grasa, cursa con un aumento de la concentración de leptina, que se relaciona con la magnitud de tejido adiposo¹⁰ y que no se traduce en un efecto anorexianante, probablemente debido a fenómenos de leptinorresistencia, entre los que se cuentan las alteraciones en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica¹⁹². Únicamente existe falta absoluta de leptina en los casos de obesidad debidos a deficiencia congénita de leptina, una de las causas monogénicas de obesidad³.

Además, la obesidad se asocia a hiperinsulinemia e insulinoresistencia, lo que puede contribuir a la pérdida de su efecto saciante central¹⁹³.

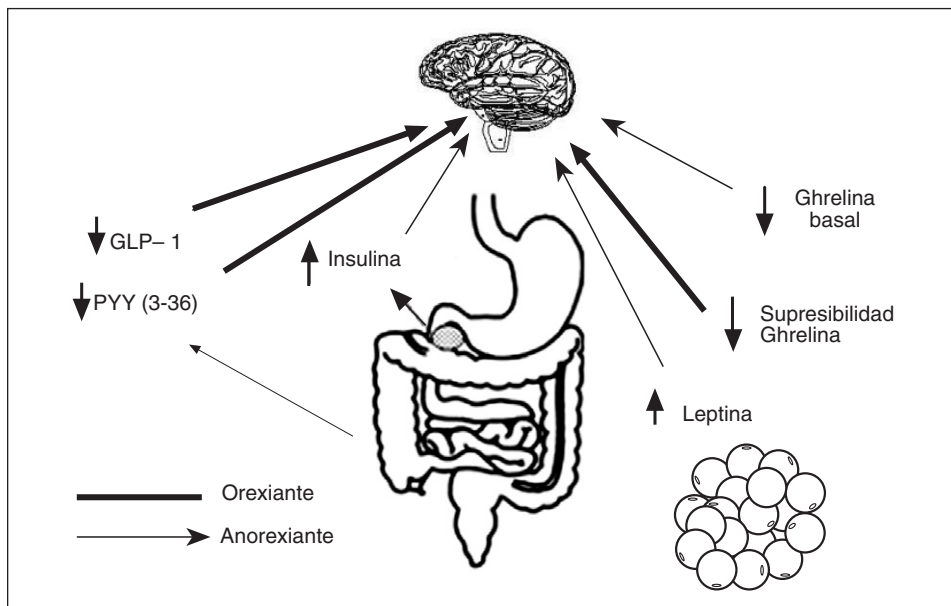


Fig. 7. Señales reguladoras de la ingesta en la obesidad. GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1; PYY (3-36): péptido tiro-sina-tirosina.

Se ha observado que la concentración pre y posprandial de CCK es similar en los pacientes obesos cuando se compara con los individuos normales¹⁹⁴.

Con la excepción del síndrome de Prader-Willi, en la obesidad la concentración de ghrelina se encuentra disminuida con respecto a controles normales (fig. 7), que exhibe una correlación negativa con el índice de masa corporal (IMC), lo que supone una señalización del estado nutricional a largo plazo¹⁹⁵. La respuesta a la ingesta de una comida estándar, uno de los principales frenadores de la secreción de ghrelina, se ha descrito normal¹⁹⁵ o reducida¹⁹⁶ en la obesidad. La reducción ponderal tiende a normalizar la concentración basal de ghrelina¹⁹⁷, lo que sustenta la hipótesis según la que la ghrelina es un marcador del estado nutricional.

En el síndrome de Prader Willi se han descrito concentraciones elevadas de ghrelina¹⁹⁸, que disminuyen tras la administración de somatostatina¹⁹⁹, lo que puede explicar, al menos en parte, el efecto beneficioso del tratamiento con octreótida en la obesidad infantil de causa hipotalámica²⁰⁰.

El GLP-1 es otro péptido de origen intestinal con efecto saciante. Se ha descrito una reducción en la liberación de GLP-1 en respuesta a una comida estándar en pacientes con obesidad¹⁹³, que es parcialmente reversible con la reducción ponderal¹⁹³. Este hallazgo junto a la resistencia insulínica puede desempeñar un papel fisiopatológico en la regulación de la saciedad en la obesidad (fig. 7).

Se ha demostrado que la concentración de péptido PYY (3-36) de origen intestinal está disminuida en pacientes obesos (fig. 7), tanto basalmente como en respuesta a una comida estándar^{201,202}, y se ha observado una correlación negativa con el IMC. Este hallazgo posee gran trascendencia, ya que en contraste con los

efectos de la bombesina²⁰³, la sensibilidad del paciente obeso a la administración de PYY (3-36), en términos de reducción del apetito, se encuentra conservada²⁰¹, lo que abre las posibilidades de otorgar capacidad terapéutica a la administración de agonistas de PYY (3-36) en el tratamiento de la obesidad.

Los resultados de la determinación plasmática de MSH y AgRP muestran elevación de la concentración de ambos péptidos en la obesidad^{204,205}, que se comportan de forma diferente con la pérdida de peso, ya que mientras que la MSH no se modifica, se advierte una elevación del AgRP tras 6 días de ayuno, coincidente con la esperada reducción de la leptina²⁰⁴. La interpretación de estos resultados es compleja, aunque probablemente deben invocarse mecanismos relacionados con la secreción de estos péptidos por parte de tejidos periféricos.

Anorexia nerviosa, bulimia y desnutrición

En imagen especular con respecto a la obesidad, en la anorexia nerviosa (AN) la concentración de leptina se encuentra disminuida y la de ghrelina, aumentada (fig. 8)^{197,206}. Pese a todo, las pacientes con AN no presentan apetito aumentado, en posible relación con la desensibilización del receptor secretagogo de la GH, como se deduce de la reducida respuesta de esta hormona a la administración aguda de ghrelina²⁰⁷. Las desviaciones de ambas hormonas respecto a la normalidad son superiores a las que se observan en individuos con delgadez constitucional y sin trastornos del comportamiento alimentario, lo que aboga en favor de elementos adicionales al estado nutricional, como puede ser el comportamiento alimentario o las alteraciones hormonales acompañantes, como moduladores de la secreción de ghrelina^{206,208}. Se ha descrito que la

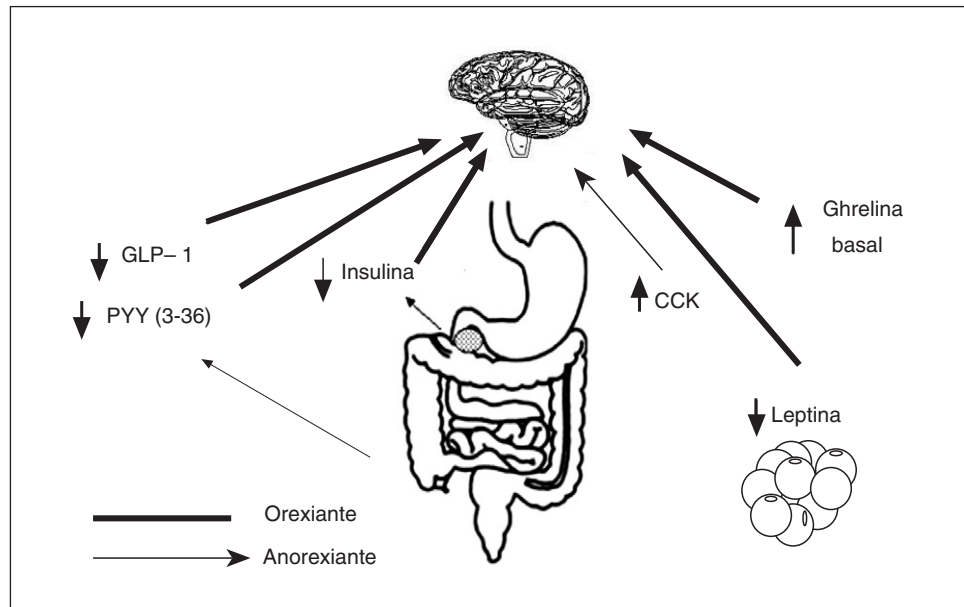


Fig. 8. Señales reguladoras de la ingesta en la anorexia nerviosa. GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; CCK: colecistocinina.

respuesta a la administración de glucosa oral es normal en términos de variación porcentual²⁰⁹, aunque este hallazgo es controvertido^{210,211}. Tanto las concentraciones de ghrelina como las de leptina son reversibles con la recuperación ponderal^{197,206}.

Recientemente se ha descrito que las concentraciones de ghrelina que realmente se encuentran elevadas en pacientes con AN son las de ghrelina degradada, que se detecta dependiendo del anticuerpo utilizado, mientras que la concentración de ghrelina intacta basal y su respuesta a la sobrecarga oral de glucosa permanecen normales²¹².

La concentración de CCK se ha descrito elevada en pacientes con AN, y se ha observado una respuesta disminuida a la sobrecarga oral de glucosa²¹³, aunque estos hallazgos no se han confirmado en otras situaciones de desnutrición²¹⁴.

Algunos estudios han demostrado alteraciones en la saciedad tras la ingesta en pacientes con bulimia nerviosa²¹⁵. Se ha descrito una reducción en los valores de leptina con aumento de NPY en este tipo de pacientes²¹⁶. Más recientemente, se han observado concentraciones elevadas de ghrelina en un grupo de 15 pacientes con bulimia nerviosa, a pesar de que los valores medios del IMC y la masa grasa se encontraban dentro de la normalidad²¹⁷. Este dato sugiere que las alteraciones en el comportamiento alimentario con conducta compulsiva y purgativa pueden elevar el valor de ghrelina, lo que implicaría una contribución potencial a la hiperfagia que presentan estos pacientes.

En cualquier caso, parece que las alteraciones en las concentraciones de péptidos implicados en el control del comportamiento alimentario son secundarias, dado que no se observan desviaciones en los valores de leptina, NPY y PYY (3-36) en pacientes recuperadas de anorexia o bulimia nerviosa²¹⁸. Estos hallazgos no sus-

tentan un papel etiológico primario de las alteraciones en la secreción de estos péptidos en la etiología de los trastornos del comportamiento alimentario.

Anorexia-caquexia

Se ha postulado que diferentes citocinas, como el TNF-alfa, la IL-1, la IL-6 y el interferón gamma desempeñan un papel en los mecanismos del síndrome anorexia-caquexia²¹⁹. Estas citocinas pueden actuar tanto de forma central, cruzando la barrera hematoencefálica, como periférica, a través de la modulación de la actividad de las vías nerviosas, como el nervio vago, o mediante su interacción con segundos mensajeros, como el óxido nítrico. El hipotálamo es el área del SNC con mayor densidad de receptores para citocinas²²⁰. La administración crónica de estas citocinas reproduce la inhibición de la ingesta y los rasgos del síndrome anorexia-caquexia^{221,222}, mientras que la administración de anticuerpos anti-TNF, anti-IL-1 y anti-IL-6 revierte la caquexia cancerosa²²¹.

Los mecanismos de señalización intracelular que produce la leptina tras interactuar con su receptor son comunes a los que traducen la señal de las citocinas proinflamatorias, lo que puede explicar el binomio inflamación-anorexia²²³. Además, la IL-1-beta y la neurocitocina CNTF reducen la expresión de ARNm hipotalámico de NPY^{224,225}, lo que resulta en una disminución del tono orexiante. La hiperglucagonemia que acompaña a los tumores, derivada en parte del efecto estimulador de las citocinas, cursa con elevación de GLP-1 y el consiguiente efecto anorexiantes²²⁶. La participación de CCK y los receptores CCK-1 es probable porque el efecto anorexiantes de IL-1 es bloqueable por un antagonista de receptores CCK-1²²⁷. También el péptido CRH y las urocortinas, de efecto

TABLA 1. Efectos de la cirugía bariátrica sobre la concentración de ghrelina

Tipo de cirugía	Hormona	Variación	Estudio
Banda gástrica	Ghrelina	Disminuye	Leonetti et al ²⁴²
Banda gástrica	Ghrelina	Aumenta	Frühbeck et al ²³¹
Banda gástrica	Ghrelina	Aumenta	Frühbeck et al ²³²
Banda gástrica	Ghrelina	Aumenta	Stoekli et al ²⁴³
Bypass gástrico	Ghrelina	Disminuye	Cummings et al ²⁴⁰
Bypass gástrico	Ghrelina	Aumenta ^a	Faraj et al ²⁴¹
Bypass gástrico	Ghrelina	Disminuye	Leonetti et al ²⁴²
Bypass gástrico	Ghrelina	Inmodificada	Stoekli et al ²⁴³
Bypass gástrico	Ghrelina	Disminuye	Geloneze et al ²⁴⁴
Bypass gástrico	Ghrelina	Disminuye	Tritos et al ²⁴⁵
Bypass gástrico	Ghrelina	Aumenta	Holdstock et al ²⁴⁶
Bypass gástrico	Ghrelina	Disminuye	Frühbeck et al ²³¹
Bypass gástrico	Ghrelina	Disminuye	Frühbeck et al ²³²
Bypass gástrico	Ghrelina	No aumenta ^b	Korner et al ²³⁶
Derivación biliopancreática	Ghrelina	Inmodificada ^c	Adami et al ²³⁴
Derivación biliopancreática	Ghrelina	Aumenta ^d	Adami et al ²³⁴

^aDurante pérdida ponderal activa.

^bSupresibilidad tras ingesta aumentada respecto a obesos no operados.

^c2 meses tras la intervención.

^d12 meses tras la intervención.

anorexiante, pueden participar en el síndrome, ya que su secreción se ve poderosamente estimulada por las IL-1, 2 y 6, el TNF-alfa y el interferón gamma²²⁸.

Por otro lado, las citocinas aumentan la expresión de la proteína desacoplante UCP-2 y favorecen la producción de calor y la pérdida ponderal²²⁹.

Es probable que otros péptidos, como el CART, la galanina, la MCH y las orexinas, también intervengan en el síndrome anorexia-caquexia, pero su papel está aún por definir. El mayor conocimiento de estos mecanismos puede abrir nuevas perspectivas terapéuticas encaminadas a contrarrestar estos efectos indeseables asociados a enfermedades sistémicas.

Efectos de la cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz para los pacientes con obesidad mórbida que cumplan con los criterios de inclusión establecidos²³⁰. Además de afectar la capacidad gástrica y la absorción de nutrientes, dependiendo de la técnica empleada, existen numerosas observaciones indicativas de que la cirugía restrictiva, derivativa o mixta puede alterar el patrón secretor de los péptidos moduladores de la ingesta alimentaria. Las variaciones en las señales procedentes del tracto gastrointestinal pueden ser responsables, en gran medida, de la evolución ponderal posquirúrgica de estos pacientes.

Hoy día, una de las técnicas más empleadas es el *bypass* gástrico, que debe sus efectos más a la restricción alimentaria que a la leve malabsorción intestinal que genera. A grandes rasgos, puede decirse que las técnicas restrictivas, como la gastroplastia vertical o la colocación de banda gástrica ajustable, alcanzan reducciones ponderales en torno al 50%, mientras que el *bypass* gástrico consigue descensos medios del 75% del exceso de peso.

En los últimos 25 años se han descrito distintas observaciones relacionadas con los cambios en las señales gastrointestinales que modulan la interacción apetito-saciedad tras la realización de diferentes técnicas de cirugía bariátrica, en un intento de conocer la posible influencia de estas alteraciones en la conducta alimentaria de los pacientes intervenidos.

La procedencia gástrica de la ghrelina, su característica única como hormona periférica orexiante y el hecho de que la totalidad de técnicas quirúrgicas afecte, de una u otra forma, a la anatomía gastrointestinal han determinado que un elevado porcentaje de estudios se haya dirigido a estudiar el comportamiento de esta hormona (tabla 1). Los resultados son heterogéneos. Algunas series muestran aumentos; otras, disminuciones, y en otros estudios los valores plasmáticos de ghrelina permanecen sin modificar. Nuestro grupo observó un marcado y agudo descenso de ghrelina inmediatamente después del *bypass* gástrico, que se mantiene 6 meses después de la intervención^{231,232}, en contraste con los resultados obtenidos tras la colocación de banda gástrica ajustable u otro tipo de intervenciones que aumentan los valores de ghrelina. La similar reducción de ghrelina que produce la gastrectomía sugiere que el descenso observado tras un *bypass* gástrico está probablemente relacionado con la exclusión del *fundus* gástrico, principal zona de producción de ghrelina²³¹⁻²³³. Nuestro estudio no puso de manifiesto la respuesta de rebote de la concentración de ghrelina que se ha observado a largo plazo en otros estudios²³⁴. Es difícil explicar las discrepancias en los resultados obtenidos con la valoración de las concentraciones plasmáticas de ghrelina tras la cirugía bariátrica en las distintas series. La heterogeneidad de resultados puede deberse a diferentes tamaños del remanente gástrico funcional, el grado de distensión gástrica inducida por la banda o la gastroplastia, la posible afección vagal, la interferencia de procesos inflamatorios de la mucosa o el patrón metabólico de los pacientes en lo que se refiere a la sensibilidad a la insulina o la composición corporal. Debe tenerse en cuenta también que algunos de estos estudios están realizados según una metodología transversal, lo que reduce la significación de los hallazgos y complica su interpretación.

Las observaciones más consistentes revelan que, mientras la banda gástrica aumenta las concentraciones de ghrelina, el *bypass* gástrico las reduce (fig. 9). No obstante, en los casos en que se observa reducción de la ghrelinemia basal o posprandial es posible que este factor contribuya a la reducción de apetito que los pacientes intervenidos de *bypass* gástrico experimentan inmediatamente tras la cirugía²³⁵.

Los efectos sobre otras hormonas gastrointestinales de efecto saciante son algo más uniformes. La respuesta posprandial de PYY (3-36) aumenta tras un *bypass* gástrico²³⁶ sin que varíen las concentraciones basales. También se han observado elevaciones de hormonas saciantes de origen intestinal (CCK, PYY, GLP-1) tras

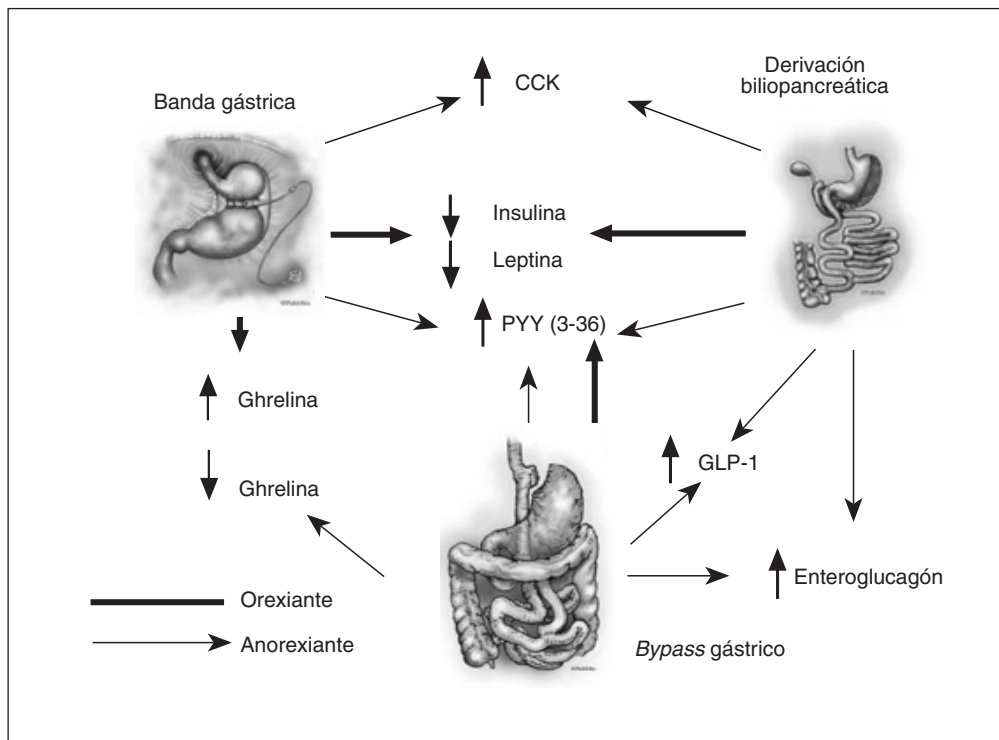


Fig. 9. Señales reguladoras de la ingesta en las diferentes técnicas de cirugía bariátrica. CCK: colecistocinina; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1.

la ingesta en pacientes intervenidos de *bypass* yeyunoileal (fig. 9)²³⁷. Se ha demostrado que la derivación biliopancreática produce un aumento en la respuesta posprandial de GLP-1, sin que se modifique la actividad del enzima dipeptidil peptidasa IV²³⁸. También se ha descrito un aumento de PYY tras la realización de gastroplastia vertical con una tendencia hacia la aproximación a los valores de individuos no obesos²³⁹. Este comportamiento es similar al descrito por otros autores referente a las elevaciones posprandiales de GLP-1 y enteroglucagón, tras un *bypass* gástrico o yeyunoileal²⁴⁷⁻²⁴⁹. Los mecanismos involucrados en estos efectos no son bien conocidos, aunque se especula con la posibilidad de la implicación de la llegada rápida del bolo alimenticio al intestino distal. No obstante, se han objetivado cambios en la densidad de células productoras de péptidos reguladores como la CCK y la somatostatina en la mucosa intestinal de pacientes intervenidos de *bypass* yeyunoileal, lo que sugiere la mediación de hormonas del intestino proximal²⁵⁰.

La elevación de GLP-1, que se observa en algunos casos tras la realización de cirugía bariátrica, puede contribuir a potenciar el efecto incretina y a mejorar la tolerancia hidrocarbonada de estos pacientes²⁵¹. En cierto modo, la cirugía bariátrica puede contemplarse como el ejecutor de una manipulación farmacológica de hormonas gastrointestinales en la que se produce una reducción del péptido orexigénico ghrelina a la vez que un aumento en la respuesta posprandial de las hormonas con capacidad saciante GLP-1 y PYY (3-36), lo que desde este punto de vista configura un perfil hormonal muy favorable para el tratamiento de la obesidad (fig. 9)²⁵².

La profundización en el estudio de la respuesta hormonal a la cirugía bariátrica no sólo puede desvelar las claves de la fisiopatología del control del comportamiento alimentario por el tracto gastrointestinal, sino también puede contribuir a averiguar los elementos humorales sobre los que se deben dirigir las futuras manipulaciones farmacológicas encaminadas a sustituir la cirugía como abordaje de la obesidad mórbida.

RELACIÓN SUEÑO-REGULACIÓN DE LA INGESTA

Las observaciones iniciales que relacionan la restricción de sueño con la obesidad y sus complicaciones asociadas²⁵³ se han confirmado en estudios más recientes, en los que se ha puesto de manifiesto una relación inversa entre el IMC y las horas de sueño²⁵⁴, lo que ha descubierto un nuevo factor causal que puede favorecer el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico²⁵⁵. La concordancia cronológica entre el aumento de la prevalencia de obesidad y la menor duración del período de sueño en las últimas décadas²⁵⁶ proporciona un dato más que apunta a la reducción del período de sueño como un factor más que, junto a la sobreingesta y al sedentarismo, puede aumentar el bagaje de elementos ambientales de riesgo para la obesidad.

Los mecanismos que se encuentran implicados en este fenómeno pueden ser variados, dado que algunos péptidos, como las orexinas, que modulan la conducta alimentaria, se encuentran involucrados también en la

fisiopatología de los procesos implicados en el sueño¹⁶⁰. No obstante, publicaciones recientes han descrito que la restricción de sueño se asocia con un aumento de la concentración de ghrelina y una disminución de la de leptina, con lo que se genera un patrón hormonal estimulador del apetito^{257,258}. Se ha propuesto que el desequilibrio en la función autonómica que se asocia a la disminución del período de sueño puede estar relacionado con el aumento de ghrelina (reducción en el tono vagal) y la reducción de leptina (aumento del tono simpático)²⁵⁷. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño, en los que el patrón de sueño se encuentra alterado, presentan un aumento de la concentración de ghrelina²⁵⁹. Estudios experimentales indican que tanto la ghrelina como la leptina pueden estar implicadas en la generación de los ritmos de sueño²⁶⁰⁻²⁶² mediante su interacción con el receptor secretagogo de GH. Aunque no pueden descartarse otros mecanismos mediadores²⁶³, las evidencias actuales sugieren que la recomendación de mantener un período de sueño suficiente debe incorporarse a los consejos terapéuticos dirigidos a la prevención y al tratamiento de la obesidad.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS PRESENTES Y FUTURAS

Las 2 únicas preparaciones farmacológicas comercializadas en España para el tratamiento de la obesidad son el orlistat, que actúa bloqueando la lipasa pancreática y ocasionando una malabsorción de grasas²⁶⁴, y la sibutramina, que inhibe la recaptación sináptica de noradrenalina, serotonina y dopamina, aumentando el tono de estos neurotransmisores, lo que resulta en una potenciación de las señales anorexiantes centrales favoreciendo también el gasto energético²⁶⁵. Así, la sibutramina, los ya retirados fenfluramina y dexfenfluramina, de potente efecto serotoninérgico, y los derivados anfetamínicos basan su origen y su eficacia en la manipulación de neurotransmisores elementales que participan en los circuitos controladores del apetito y la saciedad.

El progresivo conocimiento de los numerosos factores que regulan el comportamiento alimentario está dando lugar a ensayos clínicos dirigidos a evaluar los efectos de la manipulación de señales agonistas o antagonistas para el tratamiento de las alteraciones del estado nutricional.

Teniendo en cuenta el origen de las señales reguladoras del apetito y la saciedad, puede decirse que las 3 áreas objetivo de estos abordajes farmacológicos son el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal y el SNC, si bien debe tenerse en cuenta que muchas de las moléculas implicadas se producen y son activas en los 3 compartimientos (fig. 5).

Tejido adiposo

La leptina es el producto del tejido adiposo más conocido en su relación con el control del comporta-

miento alimentario. En los pacientes con deficiencia de leptina, el tratamiento con leptina da como resultado una inducción de la saciedad, una reducción del compartimiento graso y una pérdida de peso^{266,267}. En los casos de lipodistrofia con deficiencia de leptina, el tratamiento sustitutivo mejora la sensibilidad insulínica, la tolerancia hidrocarbonada, la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática²⁶⁸.

Es bien conocida la hiperleptinemia que acompaña a la obesidad y la existencia de leptinorresistencia en la práctica totalidad de la población obesa. El tratamiento de la obesidad con leptina o sus análogos ha sido decepcionante^{269,270}, y en algunos casos ha inducido una escasa reducción ponderal. Para evitar esta limitación, uno de los objetivos consiste en mejorar el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica. Otra posibilidad es emplear fármacos que actúen distalmente al receptor de leptina. El factor neurotrófico ciliar (CNTF) es una citocina que, al igual que la leptina, activa el sistema JAK-STAT y puede producir efectos similares a la leptina en el núcleo arcuato del hipotálamo²⁷¹, obviando la resistencia a la leptina. El CNTF se ha mostrado eficaz en inducir pérdida de peso en ratones *ob/ob*, sin que se produzca un efecto rebote de ganancia ponderal tras la retirada del fármaco²⁷², lo que puede deberse a la reducción de péptidos orexiantes como el NPY. Una variante de segunda generación de CNTF (axokina), con mayor potencia²⁷³, se está evaluando como tratamiento en pacientes obesos con resultados variables y, por el momento, no muy diferentes de los obtenidos con tratamientos farmacológicos convencionales²⁷⁴. La dosis de 1 µg/kg administrada por vía subcutánea parece adecuada por la relación entre la eficacia y los efectos secundarios, entre los que se encuentran las náuseas y las reacciones locales en el lugar de inyección²⁷⁴.

Los fármacos inhibidores de la enzima tirosinofosfatasa 1B, una enzima implicada en los fenómenos de resistencia a la leptina, pueden ser un abordaje de interés²⁷⁵.

Sistema nervioso central

El bupropión, un antidepresivo, se ha mostrado superior al placebo en el tratamiento de la obesidad²⁷⁶, pero son necesarios más estudios antes de conocer su papel en el tratamiento de esta entidad.

Continúa la búsqueda de nuevos receptores serotoninérgicos, como 5-HT_{2b} y 5-HT₆, implicados en el control de la ingesta para diseñar nuevos fármacos agonistas que estimulen la saciedad²⁷⁷.

El topiramato es un fármaco anticonvulsivo que actúa bloqueando los canales dependientes del voltaje del calcio y el sodio²⁷⁸ y modulando la actividad de receptores del ácido gammaaminobutírico (GABA) y el glutamato²⁷⁹. El mecanismo por el que induce reducción ponderal no es bien conocido, aunque en modelos animales parece deberse más a mecanismos relacionados con la promoción del gasto calórico que con la regulación de la ingesta a través de la estimulación

de la actividad lipoproteinlipasa y la expresión de las proteínas desacoplantes (UCP) 2 y 3²⁸⁰. En un estudio con seguimiento de 4 semanas, se alcanzaron pérdidas de peso entre el 15,4 y el 16,5%, con dosis de 96 y 192 mg diarios, respectivamente²⁸¹. Los resultados obtenidos por Bray et al²⁸² son similares.

En otro estudio más reciente se ha comprobado la eficacia del tratamiento con topiramato durante 1 año y su consecuente eficacia en la mejora de la comorbilidad metabólica y cardiovascular²⁸³.

Algunas observaciones han sugerido que la administración de topiramato puede ser eficaz en el tratamiento de los trastornos de la alimentación relacionados con atracones²⁸⁴ o con el sueño²⁸⁵, así como en el síndrome de Prader Willi²⁸⁶. Los efectos secundarios más relevantes son parestesias, mareo y alteraciones en la concentración mental.

La zonisamida es otro antiepiléptico con efectos activadores del sistema dopaminérgico y serotoninérgico que se ha mostrado eficaz en favorecer la pérdida ponderal con escasos efectos secundarios en un estudio de 32 semanas de duración²⁸⁷.

El receptor cannabinoide CB1 es una diana terapéutica muy interesante, dada su implicación en los circuitos reguladores del apetito y la saciedad. El rimonabant, un antagonista del receptor CB1, ha sido desarrollado por Sanofi-Aventis con resultados interesantes en animales de experimentación²⁸⁸, y en los ensayos clínicos iniciales, en términos de reducción del apetito, el peso y la masa grasa, y elevación de las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. Entre los mecanismos implicados en su acción se encuentra la reducción de la concentración de ghrelina¹⁶⁶.

Los antagonistas del NPY se han demostrado eficaces en aumentar el gasto calórico e inhibir la ingesta en animales²⁸⁹. En humanos, la experiencia es muy escasa como para extraer conclusiones, aunque el abordaje es prometedor. No obstante, es conveniente recordar que los ratones *knock out* para NPY no desarrollan alteraciones fenotípicas. El receptor Y1 de NPY es el más implicado en el control de la ingesta^{290,291}.

La inhibición de la expresión de AgRP, antagonista del receptor de melanocortina MC4, es otra diana potencial para el tratamiento de la obesidad.

Los agonistas del receptor MC4 pueden ser igualmente útiles para tratar la obesidad dado que potencialmente provocarán un efecto saciante.

Se ha comprobado que el agonista melanotetan es eficaz en reducir la ingesta y el peso corporal en ratones obesos y delgados, y en bloquear el aumento de NPY secundario a la restricción calórica, efecto que no se mantiene en el tiempo²⁹².

La síntesis de compuestos con estructura arilpiperazina ofrece unas perspectivas muy interesantes para su posible utilidad en el tratamiento de la obesidad²⁹³.

Alternativamente, la administración de antagonistas del receptor MC4 es útil en modelos experimentales para revertir la anorexia propia del cáncer²⁹⁴.

La somatostatina y sus análogos se han mostrado eficaces en el tratamiento de algunos tipos de obesidad hipotalámica²⁰⁰. Entre los mecanismos propuestos en este efecto terapéutico se incluyen la inhibición de la secreción de insulina y su efecto lipogénico, los efectos directos sobre el apetito, el ralentecimiento del vaciamiento gástrico y la modulación de la secreción de hormonas gastrointestinales.

En una serie de casos de síndrome de Prader Willi, el tratamiento con octreótida se asoció con una marcada reducción en la concentración de ghrelina en plasma, que inicialmente se encontraba elevada¹⁹⁹.

Tracto gastrointestinal

Los análogos de CCK y los inhibidores de CCK peptidasa, como la butabindida²⁹⁵, son potenciales estimuladores de la saciedad, así como los análogos del GLP-1, como el exenatide y el liraglutide, que actualmente se ensayan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 debido a su efecto potenciador de la secreción insulínica y de la insulinosensibilidad, así como por su capacidad saciante²⁹⁶. Otro tanto puede decirse de los inhibidores de la enzima dipeptidildipeptidasa IV, que aumentan la vida media del GLP-1²⁹⁷.

La administración de PYY (3-36), un agonista del receptor Y2 que inhibe la expresión de NPY, antes de las comidas se ha demostrado eficaz en reducir la ingesta en humanos⁵⁵.

El tratamiento con GLP-1 recombinante tanto en bolo subcutáneo como en infusión continua subcutánea durante 5 días a 19 pacientes con obesidad es capaz de reducir la ingesta en un 15% y de ralentecer el vaciamiento gástrico, aspecto que consigue con mayor eficacia el esquema terapéutico preprandial²⁹⁸. Adicionalmente, otros tratamientos de eficacia establecida y uso autorizado, como orlistat, miglitol o metformina, que pueden indicarse en el tratamiento de pacientes con obesidad y diabetes, aumentan las concentraciones de GLP-1^{299,301}, por lo que este fenómeno puede estar implicado en los efectos farmacológicos relacionados con el aumento de insulinosensibilidad o la disminución del apetito.

A pesar de que en la obesidad la concentración del péptido orexiante ghrelina se encuentra disminuida, la reducción de sus valores tras la realización de *bypass* gástrico y el consiguiente efecto anorexiante han sugerido la posible utilidad de los antagonistas de su receptor como tratamiento de la obesidad³⁰².

El antagonista D-Lys-3-GHRP6 induce anorexia en ratones delgados y *ob/ob*³⁰³, efecto que se mantiene en administración crónica. Asimismo, se ha descrito un efecto alentecedor del vaciamiento gástrico de los antagonistas de ghrelina D-Lys-3-GHRP6 y D-Arg-1, D-Phe-5, D-Trp-7, 9, Leu-11-sustancia P³⁰³.

El desarrollo de agonistas de la ghrelina puede, por otra parte, ser útil en el tratamiento de las condiciones caracterizadas por caquexia y anorexia³⁰⁴. No obstante, dados los potenciales efectos de la ghrelina sobre

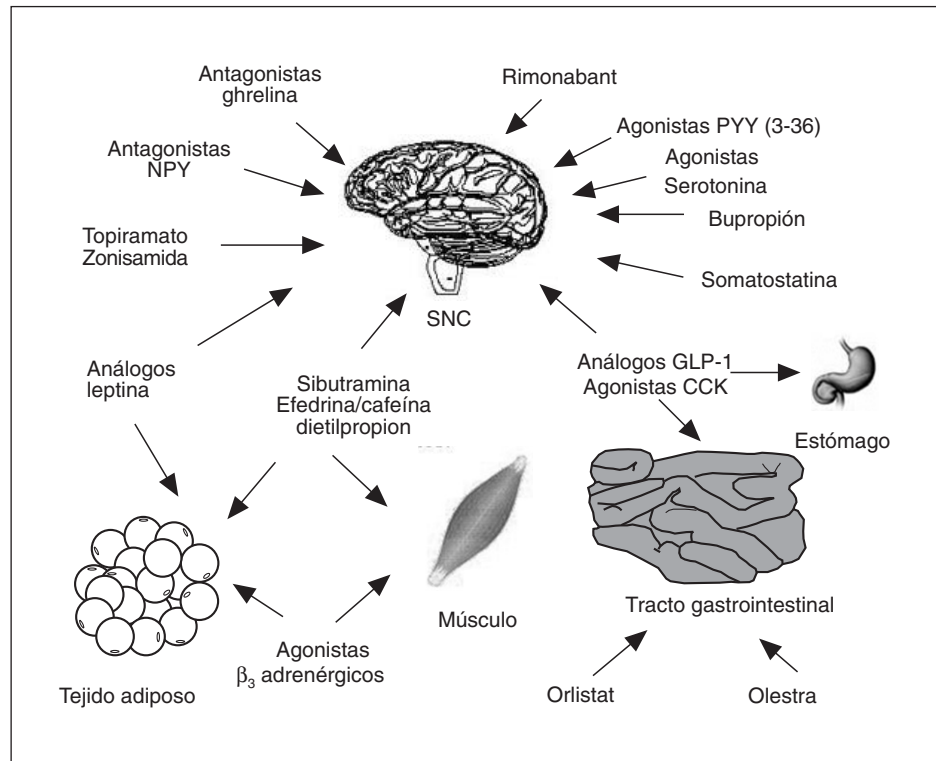


Fig. 10. Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad. NPY: neuropéptido Y; PYY (3-36): péptido tirosina-tirosina; SNC: sistema nervioso central; GLP-1: péptido análogo del glucagón tipo 1; CCK: colecistocinina.

otras funciones del organismo, incluyendo la regulación del sueño, la posibilidad de emplear antagonistas del receptor de ghrelina en el tratamiento de la obesidad puede verse limitada.

Los efectos de la amilina y su análogo, el pramlintide, pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2³⁰⁵.

Los antagonistas del receptor de MCH inhiben la ingesta en ratas, por lo que pueden suponer un tratamiento de interés para la obesidad³⁰⁶.

Otras posibilidades terapéuticas futuras para el tratamiento de la obesidad vienen representadas por antagonistas de orexinas o agonistas de CRH, Apo A-IV y enterostatina.

El número de posibilidades de intervención terapéutica en este campo es progresivamente creciente. La red de péptidos y neurotransmisores que regula el comportamiento alimentario es sumamente densa y compleja. Los mecanismos que regulan su actividad y función no son aún bien conocidos. Con el descubrimiento de las funciones fisiológicas de algunas de estas señales se han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de las alteraciones del estado nutricional y del comportamiento alimentario (fig. 10). Es importante interactuar sobre sistemas que regulen la ingesta de forma lo más específicamente posible, pues algunas vías nerviosas se encuentran implicadas adicionalmente en otros procesos, como el ritmo sueño-vigilia, el estrés o la modulación del estado psíquico, lo que complica su manipulación. No obstante, es probable

que la monoterapia actuando sobre una determinada vía de regulación, especialmente las que influyen positivamente la ingesta, no sea eficaz a largo plazo debido al desarrollo reajustes compensadores, por lo que, al igual que en otras enfermedades crónicas de etiología multifactorial, como la diabetes o la hipertensión arterial, es muy posible que sea necesario actuar sobre diferentes mecanismos de forma sostenida para modular el comportamiento alimentario a largo plazo. En cualquier caso, la avalancha que se está viendo en los últimos años en el conocimiento de neurotransmisores y neuropéptidos relacionados con el control de la ingesta alimentaria auguran un gran abanico de perspectivas terapéuticas, que contribuirá a mejorar el rendimiento en el tratamiento de los trastornos del estado nutricional^{307,308}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-50.
2. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116:337-50.
3. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-8.

4. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392:398-01.
5. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348:1085-95.
6. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science*. 2003;299:846-9.
7. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol*. 2004;60:153-60.
8. Schwartz GJ. Biology of eating behavior in obesity. *Obes Res*. 2004;12:102S-6S.
9. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath T, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*. 1999;20:68-100.
10. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*. 1998;18:349-419.
11. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals. I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G7-13.
12. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1973;84:488-95.
13. Larsson LI, Rehfeld JF. Distribution of gastrin and CCK cells in the rat gastrointestinal tract. Evidence for the occurrence of three distinct cell types storing COOH-terminal gastrin immunoreactivity. *Histochemistry*. 1978;58:23-31.
14. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest*. 1985;75:1144-52.
15. McLaughlin J, Grazia Luca M, Jones MN, D'Amato M, Dockray GJ, Thompson DG. Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility. *Gastroenterology*. 1999;116:46-53.
16. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals. II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G183-8.
17. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1997;272:R1245-51.
18. Berthoud HR, Powley TL. Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: morphological characterization of the gastric tension receptor. *J Comp Neurol*. 1992;319:261-76.
19. Schwartz GJ, McHugh PR, Moran TH. Gastric loads and cholecystokinin synergistically stimulate rat gastric vagal afferents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1993;265:R872-6.
20. Smith GP, Jerome C, Norgren R. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. *Am J Physiol*. 1985;249:R638-41.
21. Fan W, Ellacott KL, Halatcevic IG, Takahashi K, Yu P, Cone RD. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2004;7:335-6.
22. Moran TH, Ameghio PJ, Peyton HJ, Schwartz GJ, McHugh PR. Blockade of type A, but not type B, CCK receptors postpones satiety in rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1993;265:R620-4.
23. Matzinger D, Degen L, Drewe J, Meuli J, Duebendorfer R, Ruckstuhl N, et al. The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans. *Gut*. 2000;46:688-93.
24. Moran TH, McHugh PR. Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1982;242:R491-7.
25. Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*. 1994;15:731-55.
26. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size, but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1984;246:R776-87.
27. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav*. 1988;44:644-9.
28. Cox JE, Perdue GS, Tyler WJ. Suppression of sucrose intake by continuous near-cealic and intravenous cholecystokinin infusions in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1995;268:R150-5.
29. Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature*. 1983;302:703-6.
30. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides*. 1997;18:1275-8.
31. Riedy CA, Chávez M, Figlewicz DEP, Woods SC. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin. *Physiol Behav*. 1995;58:755-60.
32. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: physiology and therapeutic potential. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2005;12:56-62.
33. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:257-71.
34. Balks HJ, Holst JJ, Von zur Muhlen A, Brabant G. Rapid oscillations in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:786-90.
35. Hermann C, Goke R, Richter G, Fehman HC, Arnbold R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*. 1995;56:117-26.
36. Fehmann HC, Goke R, Goke BB. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide. *Endocr Rev*. 1995;16:390-410.
37. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*. 1999;44:81-6.
38. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol*. 1996;271:R848-56.
39. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagon-like peptide-1 and other pre-proglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience*. 1997;77:257-70.
40. Kinzig KP, D'Alessio DA, Seeley RJ. The diverse roles of CNS GLP-1 in the control of food intake and the mediation of visceral illness. *J Neurosci*. 2002;22:10470-6.
41. Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards CM, Rossi M, et al. Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents. *FEBS Lett*. 1997;415:134-8.
42. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:304-11.
43. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rorer B, Lareida J, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol*. 1999;276:R1541-4.
44. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J Mol Neurosci*. 2002;18:7-14.
45. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D, Brinkmann BH, et al. Effect of GLP-1 on gastric vo-

- lume, emptying, maximum volume ingested and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol.* 2002;282:G424-31.
46. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulintropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology.* 1995;136:3585-96.
 47. Goke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide-1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem.* 1993;268:19650-5.
 48. Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med.* 1996;2:1254-8.
 49. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:869-75.
 50. 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.
 51. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept.* 1994;51:151-9.
 52. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept.* 1996;65:165-74.
 53. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann NY Acad Sci.* 2003;994:162-8.
 54. Adams SH, Won WB, Schonhoff SE, Leite AB, Paterniti Jr JR. Effects of peptide YY (3-36) on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels. *Endocrinology.* 2004;145:4967-75.
 55. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med.* 2003;349:941-8.
 56. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology.* 2001;142:4244-50.
 57. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4696-701.
 58. Shin ED, Drucker DJ, Brubaker PL. Glucagon-like peptide 2: an update. *Curr Opin Endocrinol Diab.* 2005;12:53-71.
 59. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J, Vrang N. The proglucagon-derived peptide glucagon-like peptide-2 is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat Med.* 2000;6:802-7.
 60. Sorensen LB, Flint A, Raben A, Hartmann B, Holst JJ, Astrup A. No effect of physiological concentrations of glucagon-like peptide-2 on appetite and energy intake in normal weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:450-6.
 61. Schmidt PT, Naslund E, Gryback P, Jacobsson H, Hartmann B, Holst JJ, et al. Peripheral administration of GLP-2 to humans has no effect on gastric emptying or satiety. *Regul Pept.* 2003;116:21-5.
 62. Geary N. Glucagon and the control of meal size. En: Smith GP, editor. *Satiation. From gut to brain.* New York: Oxford University Press; 1998. p. 164-97.
 63. Le Sauter J, Noh U, Geary N. Hepatic portal infusion of glucagon antibodies increases spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol.* 1991;261:R162-5.
 64. Gibbs J, Guss JL. Bombesin-like peptides and satiety. *Appetite.* 1995;24:257.
 65. Ladenheim EE, Hampton LL, Whitney AC, White WO, Batey JF, Moran TH. Disruptions in feeding and body weight control in gastrin-releasing peptide receptor deficient mice. *J Endocrinol.* 2002;174:273-81.
 66. Rushing PA, Gibbs J. Prolongation of intermeal interval by gastrin-releasing peptide depends upon time on delivery. *Peptides.* 1998;19:1439-42.
 67. Lutz TA, Del Prete E, Scharrer E. Reduction of food intake in rats by intraperitoneal injection of low doses of amylin. *Physiol Behav.* 1994;55:581-95.
 68. Lutz TA, Seen M, Althaus J, Del Prete E, Ehrensperger F, Scharrer E. Lesion of the area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) attenuates the anorectic effect of amylin and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in rats. *Peptides.* 1998;16:457-62.
 69. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Byuse M, Kermorgant S, Laigneau JP, et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut.* 2000;47:178-83.
 70. Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T, Tso P. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest.* 1993;91:1830-3.
 71. Liu M, Doi T, Shen L, Woods SC, Seeley RJ, Zheng S, et al. Intestinal satiety protein apolipoprotein-IV is synthesized and regulated in rat hypothalamus. *Am J Physiol.* 2001;280:R1382-7.
 72. Okada S, York DA, Bray GA, Mei J, Erlanson-Albertsson C. Differential inhibition of fat intake in two strains of rats by the peptide enterostatin. *Am J Physiol.* 1992;262:R1111-6.
 73. Lotter EC, Krinsky R, McKay JM, Treneer CM, Porter D Jr, Woods SC. Somatostatin decreases food intake in rats and baboons. *J Comp Physiol Psychol.* 1981;95:278-87.
 74. Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AM, Lamers CB. Effects of somatostatin on human satiety. *Neuroendocrinology.* 1995;61:112-6.
 75. Lutz TA, Rossi R, Althaus J, Del Prete E, Scharrer E. Amylin reduces food intake more potently than calcitonin gene-related peptide (CGRP) when injected into the lateral brain ventricle in rats. *Peptides.* 1998;19:1533-40.
 76. 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.
 77. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev.* 1997;18:621-45.
 78. Banks WA, Tschop M, Robinson SM, Heiman ML. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:822-7.
 79. Tena-Sempere M, Barreiro ML, González LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology.* 2002;143:717-25.
 80. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine.* 2001;14:101-4.
 81. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3803-7.
 82. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5992-5.
 83. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, et al. The role of gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:1120-8.
 84. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the

- emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J*. 2004;18:439-56.
85. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001;50:2438-43.
 86. Mondal MS, Date Y, Yamaguchi H, Toshinai K, Tsuruta T, Kangawa K, et al. Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept*. 2005;126:55-9.
 87. Wang L, Saint-Pierre DH, Tache Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. 2002;325:47-51.
 88. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept*. 2005;126:11-9.
 89. Brunetti L, Recinella L, Orlando G, Michelotto B, Di Nisio C, Vacca M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol*. 2002;454:189-92.
 90. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714-9.
 91. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, Enomoto M, Oya H, Ono F, et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:325-8.
 92. Sánchez J, Oliver P, Palou A, Picó C. The inhibition of gastric ghrelin production by food intake in rats is dependent on the type of macronutrient. *Endocrinology*. 2004;145:5049-55.
 93. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5510-4.
 94. Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. *Int J Mol Med*. 2003;12:279-87.
 95. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 2005;128:175-91.
 96. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:240-4.
 97. Boger RH, Skamira C, Bode-Boger SM, Brabant G, Von zur Muhlen A, Frolich JC. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency: a double blind placebo-controlled study. *J Clin Invest*. 1996;98:2706-13.
 98. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol*. 2002;136:1146-52.
 99. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol*. 2002;159:1029-37.
 100. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1738-45.
 101. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
 102. Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc*. 2000;59:359-71.
 103. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest*. 1997;100:270-8.
 104. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997;272:6093-6.
 105. Weigle DS, Duell PE, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:561-5.
 106. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med*. 2001;226:963-77.
 107. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. Fat and carbohydrate overfeeding: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr*. 1995;62:19-29.
 108. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*. 2001;357:505-8.
 109. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes*. 1999;48:334-41.
 110. Baskin DG, Wilcox DJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci*. 1988;11:107-11.
 111. Schwartz MW, Bergman RN, Kahn SE, Tabor sky GJ Jr, Fisher LD, Sipols AJ, et al. Evidence for entry of plasma insulin into cerebrospinal fluid through an intermediate compartment in dogs: quantitative aspects and implications for transport. *J Clin Invest*. 1991;88:1272-81.
 112. Foster LA, Ames NK, Emery RS. Food intake and serum insulin responses to intraventricular infusions of insulin and IGF-1. *Physiol Behav*. 1991;50:745-9.
 113. Sipols AJ, Baskin DGG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes*. 1995;44:147-51.
 114. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000;89:2122-5.
 115. Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, Chávez M, Woods SC, Porte D Jr. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci*. 1995;109:567-9.
 116. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Tiberi C, Iannucci CV, et al. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept*. 2004;122:179-83.
 117. Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature*. 1969;222:282-4.
 118. Bergen HT, Monkman N, Mobbs CV. Injection with gold thioglucose impairs sensitivity to glucose: evidence that glucose-responsive neurons are important for long-term regulation of body weight. *Brain Res*. 1967;734:332-6.
 119. Thompson DA, Campbell RG. Hunger in humans induced by 2-deoxy-D-glucose: glucoprivic control of taste preference and food intake. *Science*. 1977;198:1065-8.
 120. Campfield LA, Smith FJ. Transient declines in blood glucose signal meal initiation. *Int J Obes*. 1990;14 Suppl 3:15-31.
 121. Woods SC, Stein LJ, McKay LD, Porte D Jr. Suppression of food intake by intravenous nutrients and insulin in the baboon. *Am J Physiol*. 1984;247:R393-01.
 122. Fisler JS, Egawa M, Bray GA. Peripheral 3-hydroxybutyrate and food intake in a model of dietary fat-induced obesity: effect of vagotomy. *Physiol Behav*. 1995;58:1-7.

123. Ritter S, Ritter JB, Cromer L. 2-deoxy-D-glucose and mercaptoacetate induce different patterns of macronutrient ingestion. *Physiol Behav.* 1999;66:709-15.
124. Sergeev V, Broberger C, Gorbatyuk O, Hokfelt T. Effect of 2-mercaptoacetate and 2-deoxy-D-glucose administration on the expression of NPY, AgRP, POMC, MCH and hypocretin/orexin in the rat hypothalamus. *Neuroreport.* 2000;11:117-21.
125. Chang GQ, Karatayev O, Davydova Z, Leibowitz S. Circulating triglycerides impact on orexigenic peptides and neuronal activity in hypothalamus. *Endocrinology.* 2004;145:3904-12.
126. Porrini M, Santangelo A, Crovetti R, Riso P, Testolin G, Blundell JE. Weight, protein, fat and timing of preloads affect food intake. *Physiol Behav.* 1997;62:563-70.
127. Nagase H, Bray GA, York DA. Effects of pyruvate and lactate on food intake in rat strains sensitive and resistant to dietary obesity. *Physiol Behav.* 1996;59:555-60.
128. Freedman MR, King JC, Kennedy F. Popular diets: a scientific review. *Obes Res.* 2001;9 Suppl 1:S1-40.
129. Plata-Salaman CR. Cytokines and feeding suppression: an integrative view from neurologic to molecular levels. *Nutrition.* 1995; 11 Supl 5:674-7.
130. Langhans W, Hrupka B. Interleukins and tumor necrosis factor as inhibitors of food intake. *Neuropeptides.* 1999;33:415-24.
131. Medina EA, Erickson KL, Stanhope KL, Havel PJ. Evidence that tumor necrosis factor- α -induced hyperinsulinemia prevents decreases of circulating leptin during fasting in rats. *Metabolism.* 2002;51:1104-10.
132. Tataranni PA, Larsson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E. Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am J Physiol.* 1996;271:E317-25.
133. Chávez M, Seeley RJ, Green PK, Wilkinson CW, Schwartz MW, Woods SC. Adrenalectomy increases sensitivity to central insulin. *Physiol Behav.* 1997;62:631-4.
134. York DA. Lessons from animal models of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:781-800.
135. Baura D, Foster DM, Kaiyala K, Porte D Jr, Kahn SE, Schwartz MW. Insulin transport from plasma into the central nervous system is inhibited by dexamethasone in dogs. *Diabetes.* 1996;45:86-90.
136. Kong WM, Martin NM, Smith KL, Gardiner JV, Connolly IP, Stephens DA, et al. Triiodothyronine stimulates food intake via the hypothalamic ventromedial nucleus independent of changes in energy expenditure. *Endocrinology.* 2004;145:5252-8.
137. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:361-7.
138. Broadwell RD, Brightman MW. Entry of peroxidase into neurons of the central and peripheral nervous systems from extracerebral and cerebral blood. *J Comp Neurol.* 1976;166:257-83.
139. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:836-54.
140. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hofelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AgRP) brain circuitry in normal, anorectic and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:15043-8.
141. Kalra SP, Kalra PS. Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine.* 2003;22:49-56.
142. Wang J, Dourmashkin JT, Yun R, Leibowitz SF. Rapid changes in hypothalamic neuropeptide Y produced by carbohydrate-rich meals that enhance corticosterone and glucose levels. *Brain Res.* 1999;848:124-36.
143. Thorsell A, Heilig M. Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptides.* 2002;36:182-93.
144. Pritchard LE, Armstrong D, Davies N, Oliver RL, Schmitz CA, et al. Agouti-related protein (83-132) is a competitive antagonist at the human melanocortin-4 receptor: no evidence for differential interactions with pro-opiomelanocortin-derived ligands. *J Endocrinol.* 2004;180:183-91.
145. Hagan MM, Rushing PA, Pritchard LM, Schwartz MW, Strack AM, Van der Ploeg LH, et al. Long-term orexigenic effect of AgRP-(82-132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *Am J Physiol.* 2000;279:R47-52.
146. Small CJ, Kim MS, Stanley SA, Mitchell JR, Murphy K, Morgan D, et al. Effect of chronic central nervous system administration of Agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes.* 2001;50:248-54.
147. Yang YK, Harmon CM. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obes Rev.* 2003;4:239-48.
148. Yaswen I, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med.* 1999;5:1066-70.
149. Marsh DJ, Hollopeter G, Huszar D, Lauffer R, Yagaloff KA, Fisher SL, et al. Response of melanocortin-4 deficient mice to anorectic and orexigenic peptides. *Nat Genet.* 1999;21:119-22.
150. Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H, et al. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet.* 2000;26:97-102.
151. Couceyro PR, Koylu EO, Kuhar MJ. Further studies on the anatomical distribution of CART by *in situ* hybridization. *J Chem Neuroanat.* 1997;12:229-41.
152. Vrang N, Larsen P, Kjørt Jensen P, Tang-Christensen M. Central administration of cocaine-amphetamine-regulated transcript activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology.* 2000;141:794-801.
153. Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse.* 1998;29:293-8.
154. Choi YH, Della-Fera A, Li CL, Hartzell DL, Little DE, Kuhar MJ, et al. CART peptide: central mediator of leptin-induced adipose tissue apoptosis? *Regul Pept.* 2004;121:155-62.
155. Rohner-Jeanrenaud F, Craft LS, Bridwell J, Suter TM, Tinsley FC, Smiley DL, et al. Chronic central infusion of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART 55-102): effects on body weight homeostasis in lean and high-fat-fed obese rats. *Int J Obes.* 2002;26:143-9.
156. Gibson WT, Pissios P, Trombly DJ, Luan J, Keogh J, Wareham N, et al. Melanin-concentrating hormone receptor mutations and human obesity: functional analysis. *Obes Res.* 2004;12:743-9.
157. Saito Y, Nothacker HP, Wang Z, Lin SH, Leslie F, Civelli O. Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor. *Nature.* 1999;400:265-9.
158. Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: from an orphan GPCR to integrative physiology. *Regul Pept.* 2005;126:3-10.
159. Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K. Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res.* 1999;849:248-52.
160. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron.* 2003;38:701-13.
161. Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem SE, Charnay Y, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med.* 2000;9:991-7.

162. Foltin RW, Brady JV, Fischman MW. Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;25:577-82.
163. Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, Elshohly MA. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;49:187-95.
164. Gómez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci.* 2002;22:9612-7.
165. González S, Manzanares J, Berrendero F, Wenger T, Corchero J, Bisogno T, et al. Identification of endocannabinoids and cannabinoid CB(1) receptor mRNA in the pituitary gland. *Neuroendocrinology.* 1999;70:137-45.
166. Cani PD, Montoya ML, Neyrinck AM, Delzenne NM, Lambert DM. Potential modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide-1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716A (rimonabant) and oleoylethanolamide. *Br J Nutr.* 2004;92:757-61.
167. Verty AN, McFarlane JR, McGregor IS, Mallet PE. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology.* 2004;145:3224-31.
168. Venihaki M, Majzoub JA. Animal models of CRH deficiency. *Front Neuroendocrinol.* 1999;20:122-45.
169. Smagin GN, Howell LA, Ryan DH, De Souza EB, Harris RB. The role of CRF2 receptors in corticotropin-releasing factor and urocortin-induced anorexia. *Neuroreport.* 1998;9:1601-6.
170. Stanley BG, Lanthier D, Chin AS, Leibowitz SF. Suppression of neuropeptide Y-elicited eating by adrenalectomy or hypophysectomy: reversal with corticosterone. *Brain Res.* 1989;501:32-6.
171. Suda T, Kageyama K, Sakihara S, Nigawara T. Physiological roles of urocortins, human homologues of fish urotensin I, and their receptors. *Peptides.* 2004;25:1689-01.
172. Ohata H, Shibasaki T. Effects of urocortin 2 and 3 on motor activity and food intake in rats. *Peptides.* 2004;25:1703-9.
173. Dube MG, Horvath TL, Leranath C, Kalra PS, Kalra SP. Naloxone reduces the feeding evoked by intracerebroventricular galanin injection. *Physiol Behav.* 1994;56:811-3.
174. Kyrkouli SE, Stanley BG, Hutchinson R, Seirafi RD, Leibowitz SF. Peptide-amine interactions in the hypothalamic paraventricular nucleus: analysis of galanin and neuropeptide Y in relation to feeding. *Brain Res.* 1990;521:185-91.
175. Kageyama H, Takenoya F, Kita T, Hori T, Guan JL, Shioda S. Galanin-like peptide in the brain: effects on feeding, energy metabolism and reproduction. *Regul Pept.* 2005;126:21-6.
176. Lawrence CB, Baudoin FM, Luckman SM. Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat: a comparison with galanin. *J Neuroendocrinol.* 2002;14:853-60.
177. Sahu A, Carraway RE, Wang YP. Evidence that neurotensin mediates the central effect of leptin on food intake in rat. *Brain Res.* 2001;888:343-7.
178. 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.
179. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Martynska L, Chmielowska M. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24:431-4.
180. Kalra PS, Norlin M, Kalra SP. Neuropeptide Y stimulates beta-endorphin release in the basal hypothalamus: role of gonadal steroids. *Brain Res.* 1995;705:353-6.
181. Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol.* 2004;488:1-9.
182. Kuo DY. Coadministration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *J Biomed Sci.* 2002;9:126-32.
183. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Diéguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:77-84.
184. Cheng JT, Kuo DY. Both alpha1-adrenergic and D(1)-dopaminergic neurotransmissions are involved in phenylpropanolamine-mediated feeding suppression in mice. *Neurosci Lett.* 2003;347:136-8.
185. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J Neurobiol.* 2002;53:618-32.
186. Takahashi K, Suwa H, Ishikawa T, Kotani H. Targeted disruption of H3 receptors results in changes in brain histamine tone leading to an obese phenotype. *J Clin Invest.* 2002;110:1791-9.
187. Van den Pol AN. Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. *Neuron.* 2003;40:1059-61.
188. Blázquez C, Jegou S, Feuilloley M, Rosier A, Vandesande F, Vaudry H. Visualization of gamma-aminobutyric acid A receptors on proopiomelanocortin-producing neurons in the rat hypothalamus. *Endocrinology.* 1994;135:2759-64.
189. Morley JE, Flood JF. Competitive antagonism of nitric oxide synthetase causes weight loss in mice. *Life Sci.* 1992;51:1285-9.
190. Morley JE, Flood JF. Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice. *Life Sci.* 1991;49:707-11.
191. Calapai G, Corica F, Allegra A, Corsonello A, Sautebin L, De Gregorio T, et al. Effects of intracerebroventricular leptin administration on food intake, body weight gain and diencephalic nitric oxide synthase activity in the mouse. *Br J Pharmacol.* 1998;125:798-802.
192. Lustig RH, Sen S, Soberman JE, Velásquez-Miery PA. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1344-8.
193. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes.* 2001;25:1206-14.
194. Lievever RJ, Masclee AA, Jansen JB, Lamers CB. Plasma cholecystokinin and pancreatic polypeptide secretion in response to bombesin, meal ingestion and modified sham feeding in lean and obese persons. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18:123-7.
195. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:240-4.
196. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2984.
197. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr.* 2004;144:36-42.
198. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med.* 2002;8:643-4.
199. Haqq AM, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, Weigle DS, Frayo RS, et al. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3573-6.
200. Lustig RH, Hinds PS, Ringwall-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2586-92.

201. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med.* 2003;349:941-8.
202. Korman J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest.* 2003;111:565-70.
203. Lieveerse RJ, Masclee AA, Jansen JB, Lam WF, Lamers CB. Obese women are less sensitive for the satiety effects of bombesin than lean women. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:207-12.
204. Hoggard N, Johnstone AM, Faber P, Gibney ER, Elia M, Lobbey GR, et al. Plasma concentrations of alpha-MSH, AgRP and leptin in lean and obese men and their relationship to differing states of energy balance perturbation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:31-9.
205. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EZ, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, et al. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1921-4.
206. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bosu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:109-16.
207. Broglio F, Gianotti L, Destefanis S, Fassino S, Dagga GA, Mondelli V, et al. The endocrine response to acute ghrelin administration is blunted in patients with anorexia nervosa, a ghrelin hypersecretory state. *Clin Endocrinol.* 2004;60:592-9.
208. Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, Nakano T, Muranaga T, Nagai N, et al. Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa. *Regul Pept.* 2004;122:163-8.
209. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, et al. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:R1-3.
210. Nedvidkova J, Krykorkova I, Bartak V, Papezova H, Gold PW, Alessi S, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1678-82.
211. Misra M, Miller KK, Herzog DB, Ramaswamy K, Aggarwal AA, Almazan C, et al. Growth hormone and ghrelin responses to an oral glucose load in adolescent girls with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1605-12.
212. Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibasaki T, Hizuka N, Takkano K. Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5707-12.
213. Tamai H, Takemura J, Kobayashi N, Matsubayashi S, Matsuura S, Nakagawa T. Changes in plasma cholecystokinin concentrations after oral glucose tolerance test in anorexia nervosa before and after therapy. *Metabolism.* 1993;42:581-4.
214. Sturm K, MacIntosh CG, Parker BA, Wishart J, Horowitz M, Chapman I. Appetite, food intake and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3747-55.
215. Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger ED, Finkelstein DM, Cooper TB, Levine JM. Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiat.* 1997;54:529-34.
216. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E, Rouguski K, Chmielowska M. Plasma leptin, neuropeptide Y (NPY) and galanin concentrations in bulimia nervosa and in anorexia nervosa. *Neuroendocrinol Lett.* 2000;22:356-8.
217. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:R1-3.
218. Gendall KA, Kaye WH, Altemus M, Conaha CW, La Via MC. Leptin, neuropeptide Y and peptide YY in long-term re-covered eating disorder patients. *Biol Psychiatry.* 1999;46:292-9.
219. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res.* 1999;59:4493-01.
220. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system: expression and recognition. *Trends Neurosci.* 1995;18:83-8.
221. Noguchi Y, Yoshikawa T, Matsumoto A, Svaninger G, Gelin J. Are cytokines possible mediators of cancer cachexia? *Surg Today.* 1996;26:467-75.
222. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition.* 1997;13:763-70.
223. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:6231-5.
224. Gayle D, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Central nervous system IL-1 beta system and neuropeptide Y mRNAs during IL-1beta-induced anorexia in rats. *Brain Res Bull.* 1997;44:311-7.
225. Xu B, Kalra PS, Moldawer LL, Kalra SP. Increased appetite augments hypothalamic NPY Y1 receptor gene expression: effects of anorexigenic ciliary neurotropic factor. *Regul Pept.* 1998;75:391-5.
226. Tsigos C, Papanicolau DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4167-70.
227. Daun JM, McCarthy DO. The role of cholecystokinin in interleukin-induced anorexia. *Physiol Behav.* 1993; 54:237-41.
228. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, Wu K, Dinarello CA. Interleukin-induced anorexia in the rat. *J Clin Invest.* 1989;84:228-35.
229. Bessesen DH, Faggioni R. Recently identified peptides involved in the regulation of body weight. *Semin Oncol.* 1998;25 Suppl 6:28-32.
230. Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current estado of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology.* 2001; 120:669-81.
231. Frühbeck G, Díez-Caballero A, Gil MJ, Montero I, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, et al. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg.* 2004;14:606-12.
232. Frühbeck G, Rotellar F, Hernández-Lizoain JL, Gil MJ, Gomez-Ambrosi J, Salvador J, et al. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. *Obes Surg.* 2004; 14:1208-15.
233. Frühbeck G, Díez-Caballero A, Gil MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;350:308-9.
234. Adami GF, Cordera R, Andraghetti G, Camerini GB, Marinari G, Scopinaro N. Changes in serum ghrelin concentration following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Res.* 2004; 12:684-7.
235. Le Roux CW, Bloom SR. Why do patients lose weight after Roux-en-Y gastric bypass? *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:591-2.
236. Korman J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:359-65.
237. Naslund E, Gryback P, Hellstrom PM, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E, et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:387-92.
238. Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, Barilli AL, Camellini C, Ganzerla GC, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secre-

- tion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Horm Metab Res.* 2004;36:111-5.
239. Álvarez Bartolomé M, Borque M, Martínez-Sarmiento J, Aparicio E, Hernández C, Cabrero L, et al. Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2002;12:324-7.
 240. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623-30.
 241. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulated protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1594-02.
 242. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappatore A, Tiberti C, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4227-31.
 243. Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and ghrelin plasma levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res.* 2004;12:346-50.
 244. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin, a gut brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003;13:17-22.
 245. Tritos NA, Mun E, Bertkau A, Grayson R, Maratos-Flier E, Goldfine A. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res.* 2003;11:919-24.
 246. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3177-83.
 247. Meryn S, Stein D, Straus EW. Pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon and enteroglucagon in morbid obesity and following gastric bypass operation. *Int J Obes.* 1986;10:37-42.
 248. Clements RH, González QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type II diabetes mellitus. *Am Surg.* 2004;70:1-5.
 249. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes.* 1981;5:471-80.
 250. Ockander L, Hedenbro JL, Rehfeld JF, Sjolund K. Jejunoileal bypass changes the duodenal cholecystokinin and somatostatin cell density. *Obes Surg.* 2003;13:584-90.
 251. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004;240:236-42.
 252. Aylwin S. Gastrointestinal surgery and gut hormones. *Curr Opin Endocrinol Diab.* 2005;12:89-98.
 253. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.
 254. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med.* 2005;165:25-30.
 255. Bass J, Turek FW. Sleepless in America. *Arch Intern Med.* 2005;165:15-6.
 256. National Sleep Foundation. The 2004 NSF National Sleep in America Poll. Disponible en: www.sleepfoundation.org.
 257. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141:846-50.
 258. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin and increased body mass index. *Plos Med.* 2004;1:1-8.
 259. Harsch IA, Konturek PC, Koenig C, Kuehlein PP, Fuchs FS, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003;22:251-7.
 260. Obal F Jr, Alt J, Taishi P, Gardi J, Krueger JM. Sleep in mice with non-functional growth hormone-releasing hormone receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284:R131-9.
 261. Sinton CM, Fitch TE, Gershenfeld HK. The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. *J Sleep Res.* 1999;8:197-03.
 262. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Fries E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E407-15.
 263. Flier JS, Elmquist JK. A good night's sleep: future antidote to the obesity epidemic. *Ann Intern Med.* 2004;141:885-6.
 264. Curran MP, Scott LJ. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs.* 2004;64:2845-64.
 265. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004;164:994-1003.
 266. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999;341:879-84.
 267. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, De Miranda PB, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:4531-6.
 268. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346:570-8.
 269. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 1999;282:1568-75.
 270. Salvador J, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Perspectives in the therapeutic use of leptin. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2:1615-22.
 271. Xu B, Dube MG, Kalra PS, Farmerie WG, Kaibara A, Moldaver LL, et al. Anorectic effects of the cytokine, ciliary neurotrophic factor, are mediated by hypothalamic neuropeptide Y: comparison with leptin. *Endocrinology.* 1998;139:466-73.
 272. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hajarunguru A, et al. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:4652-7.
 273. Panayotatos N, Radziejewska E, Acheson A, Pearsall D, Thadani A, Wong V. Exchange of a single amino acid interconverts the specific activity and gel mobility of human and rat ciliary neurotrophic factors. *J Biol Chem.* 1993;268:19000-3.
 274. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, Weiss SR, McIlwain HH, Heymsfield SB, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA.* 2003;289:1826-32.
 275. Goldstein BJ. Protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B): a novel therapeutic target for type 2 diabetes mellitus, obesity and related states of insulin resistance. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2001;3:265-75.
 276. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res.* 2002;10:633-41.

277. Vickers SF, Dourish CT. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5:377-88.
278. Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;288:960-8.
279. Gibbs JW, Sombati S, De Lorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 1:S10-6.
280. York DA, Singer L, Thomas S, Bray GA. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. *Nutrition*. 2000;16:967-75.
281. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res*. 2004;12:1658-69.
282. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res*. 2003;11:722-33.
283. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes*. 2004;28:1399-410.
284. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:255-61.
285. Winkelman JW. Treatment of nocturnal eating syndrome and sleep-related eating disorder with topiramate. *Sleep Med*. 2003;4:243-6.
286. Smathers SA, Wilson JG, Nigro MA. Topiramate effectiveness in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Neurol*. 2003;28:130-3.
287. Gadde KM, Fraciscy DM, Wagner II HR, Krishnan KRR. Zonisamide for weight loss in obese adults. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:1820-5.
288. Poirier B, Bidouard JP, Cadrouvele C, Marniquet X, Staels B, O'Connor SE, et al. The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diab Obes Metab*. 2005;7:65-72.
289. Chamorro S, Della-Zuana O, Fauchere JL, Feletou M, Galizzi JP, Levens N. Appetite suppression based on selective inhibition of NPY receptors. *Int J Obes*. 2002;26:281-98.
290. Turnbull AV, Eilershaw L, Masters DJ, Birtles S, Boyer S, Carroll D, et al. Selective antagonism of the NPY Y5 receptor does not have a major effect on feeding in rats. *Diabetes*. 2002;51:2441-9.
291. Levens NR, Della-Zuana O. Neuropeptide Y Y5 receptor antagonists as anti-obesity drugs. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4:1198-204.
292. Blüher S, Ziotopoulou M, Bullen JW Jr, Moschos SJ, Ungsuan L, Kokkotou E, et al. Responsiveness to peripherally administered melanocortins in lean and obese mice. *Diabetes*. 2004;53:82-90.
293. Richardson TI, Ornstein PL, Briner K, Fisher MJ, Backer RT, Biggers CK, et al. Synthesis and structure-activity relationships of novel arylpiperazines as potent and selective agonists of the melanocortin subtype-4 receptor. *J Med Chem*. 2004;47:744-55.
294. Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cummings DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology*. 2001;142:3292-301.
295. Szewczyk JR, Laudeman C. CCK1R agonists: a promising target for the pharmacological treatment of obesity. *Curr Top Med Chem*. 2003;3:837-54.
296. Sturis J, Gotfredsen CF, Romer J, Rolin B, Ribel U, Brand CL, et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics. *Br J Pharmacol*. 2003;140:123-32.
297. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:869-75.
298. Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr*. 2004;91:439-46.
299. Damci T, Yalin S, Balci H, Osar Z, Korugan U, Ozyazar M, et al. Orlistat augments postprandial increases in glucagon-like peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27:1077-80.
300. Lee A, Patrick P, Wishart J, Horowitz M, Morley JE. The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:329-35.
301. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001;24:489-94.
302. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 1:S71-5.
303. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*. 2003;52:947-52.
304. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 1:S71-5.
305. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, Fineman M, Shen L, Kolterman OG, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res*. 2004;12:661-8.
306. Collins CA, Kym PR. Prospects for obesity treatment: MCH receptor antagonists. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4:386-94.
307. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res*. 2004;12:1197-211.
308. Murphy KG, Abbott CR, Bloom SR. Gut hormones come of age. *Curr Opin Endocrinol Metab*. 2005;12:53-5.