



# REVISTA MEXICANA DE TRASTORNOS ALIMENTARIOS

## MEXICAN JOURNAL OF EATING DISORDERS

<http://journals.iztacala.unam.mx/index.php/amta/>



### REVISIÓN

## Fast food intake and its influence on the production of N-acylethanolamines involved in the hunger-satiety cycle



Omar Alonso Pastor-Zarandona\* y Juan Manuel Viveros-Paredes

*Departamento de Ingeniería Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México*

Recibido el 16 de febrero de 2017; revisado el 28 de marzo de 2017; aceptado el 1 de junio de 2017  
Disponible en Internet el 28 de junio de 2017

#### KEYWORDS

Eating behavior;  
Hunger-satiety cycle;  
Orexigenic;  
Anorexigenic;  
Endocannabinoid

**Abstract** In recent years, as a result of a greater offer of 'fast food' (FF), an increase has been induced in the quantity and caloric content of the foods consumed. The aim of this work was to carry out a review of the investigations related to the effect of fatty acids (FA) on the hunger-satiety cycle. Long-chain saturated FA predominate in FF, which tend to increase appetite. However, the N-acylethanolamines that are synthesized minutes after food intake can modulate appetite or satiety levels. This is due to the ability to induce different hormones secretion involved in orexigenic or anorexigenic signals activation. In contrast, unsaturated FA can secrete anorexigenic hormones that induce satiety, such as omegas 3 and 9, so it would be advisable to increase their proportion in the FF production process. Therefore, it is concluded that the type of effect that FA have on hunger-satiety cycle depends, on the one hand, on the length of their chain and, on the other hand, on the number of unsaturations contained in them. © 2017 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### PALABRAS CLAVE

Conducta alimentaria;  
Ciclo hambre-saciedad;  
Orexigénico;

**Ingesta de comida rápida y su influencia en la producción de N-aciletanolaminas involucradas en el ciclo hambre-saciedad**

**Resumen** En los últimos años, como resultado de una mayor oferta de «comida rápida» (CR), se ha inducido un incremento en la cantidad y el contenido calórico de los alimentos consumidos. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de las investigaciones relativas al efecto de los ácidos grasos (AG) sobre el ciclo hambre-saciedad. En la CR predominan los AG saturados de

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [omarpastor@hotmail.com](mailto:omarpastor@hotmail.com) (O.A. Pastor-Zarandona).  
La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Anorexigénico;  
Endocannabinoide

cadena larga, los cuales tienden a incrementar el apetito. No obstante, las N-aciletanolaminas que se sintetizan minutos después de la ingesta de alimento pueden modular los niveles de apetito o de saciedad. Esto gracias a la capacidad de inducir la secreción de diferentes hormonas involucradas en la activación de las señales orexigénicas o anorexigénicas. Por el contrario, los AG insaturados pueden secretar hormonas anorexigénicas que inducen saciedad; tal es el caso de los omegas 3 y 9, por lo que sería recomendable incrementar su proporción en el proceso de elaboración de la CR. Por tanto, se concluye que el tipo de efecto que los AG tengan en el ciclo hambre-saciedad depende, por un lado, de la longitud de su cadena y, por otro, del número de insaturaciones que contengan.

© 2017 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La alimentación tradicional se ha visto desplazada por varios factores, como son la globalización, la urbanización y la industrialización, entre otros. Las personas han adoptado una dinámica que requiere invertir una importante cantidad de tiempo no solo en el desempeño de su jornada laboral o académica, sino también en los traslados de su hogar al trabajo o la escuela. Por tanto, las personas cuentan con poco tiempo que puedan destinar a la preparación e ingesta de sus alimentos. Aunado a esto, en la actualidad existe un creciente, competitivo y muy diverso mercado de alimentos procesados, conocidos como «comida rápida» (CR; para un listado de las principales abreviaturas utilizadas en el presente trabajo, ver *Anexo*). Genéricamente estos alimentos se caracterizan por tener un alto contenido calórico, condición que, aunada al excesivo tamaño de las porciones y la alta frecuencia de consumo, son factores que favorecen la etiología de la obesidad (*Loría y Salas, 2014; Secretaría de Salud, 2013*).

En México existen estudios que relacionan el incremento en la prevalencia de obesidad con el consumo de alimentos de alto valor energético, lo que —a su vez— está fuertemente asociado con la ingesta de CR (*Ramos-Morales, Marín-Flores, Rivera-Maldonado y Silva-Ramales, 2006*), en la que prevalecen los ácidos grasos (AG) saturados (30-50%), con escasos AG omega 3 (*Barrado, Mayo, Tesedo, Romero y de la Rosa, 2008; Barrado, Prieto, Sanz, Tesedo y Romero, 2007*). *Reséndiz, Hernández, Sierra y Torres (2014)* estudiaron los hábitos de alimentación de pacientes mexicanos con obesidad severa, y encontraron que a mayor índice de masa corporal fue también mayor la tendencia a comer alimentos altos en grasa y a ingerir alimento en ausencia de la sensación de hambre.

De manera general, en la población existe una preferencia por el consumo de alimentos con alto contenido de grasa. Por un lado, se ha demostrado que algunos AG de cadena larga (18 a 22 carbonos) y con instauración en alguno de los carbonos (1, 2, 3, 5 y 6) —como oleico 18:1 (OA), linoleico 18:2 (LA),  $\alpha$  linoléico 18:3 (ALA), eicosapentaenoico 20:5 (EPA) o docosahexaenoil 22:6 (DHA)— son agonistas de los receptores acoplados a proteína G 120 (GPR-120), presentes en las papilas gustativas, por lo que su estimulación

provoca secreción de dopamina en el núcleo accumbens (*Adachi et al., 2014*). Así, la estimulación de los receptores a dopamina D1, presentes en la corteza prefrontal, produce un mayor deseo de ingerir alimento (*Land et al., 2014*). Por tanto, aunque en el consumo excesivo de alimento influyen diversos factores, el tipo de AG que se ingiere es uno de ellos (*Palou, Bonet, Picó y Rodríguez, 2004*).

Los alimentos con alto contenido de lípidos (o grasas) se diferencian, unos de otros, dependiendo del tipo y de las proporciones de cada AG que contienen (*tabla 1*). Los AG saturados, que —como ya se dijo— predominan en la CR, activan a los receptores Toll tipo 4 (TLR-4) (*Calegari et al., 2011; Gupta, Knight, Gupta, Keller y Bruce-Keller, 2012; Wang et al., 2016*) y al receptor cannabinoide tipo 1 (CB1R) (*Lim, Lim, Han y Park, 2010*), induciendo incremento en la ingesta de alimento (*Jamshidi y Taylor, 2001; Wang et al., 2016*). Por el contrario, los AG del tipo omega 3 (e.g., EPA, DHA), por su origen son difíciles de encontrar en la CR (*Barrado et al., 2007, 2008; Rubio, 2002*), estando más presentes en esta los tipos omega 6 (e.g., LA), desbalance que se ha visto asociado al aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad (*Simopoulos, 2016*). Condiciones además estrechamente asociadas al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas y, con ello, al incremento —a mediano y largo plazo— del gasto en salud pública. Por esta razón, el gobierno mexicano ha implementado medidas de prevención y control, enfocándose en desarrollar campañas masivas de prevención y exigir que en las etiquetas de los alimentos procesados aparezcan las cantidades de energía que proporcionan (*Secretaría de Salud, 2013*).

Sin embargo, aún es necesario profundizar en la comprensión de los mecanismos a través de los cuales actúan los AG para incrementar o disminuir la ingesta de alimento, identificar los receptores que estimulan y el efecto que producen. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de aquellos estudios que en los últimos 15 años han caracterizado los AG presentes en los alimentos y su efecto sobre la ingesta de alimento. Para ello se exponen los principales receptores que se activan y las hormonas que se secretan involucradas en el ciclo de hambre-saciedad, tanto por los AG consumidos como por las N-aciletanolaminas (NAE) sintetizadas a partir de estos.

**Tabla 1** Porcentaje relativo de los principales ácidos grasos presentes en diferentes alimentos

Alimento	SA	MSA	PSA	PAL	EST	OA	LA	ALA	EPA	DHA	Otros
Aceite de almendras	8.2	69.9	17.4	7	2	69.4	17.4	0	nr	nr	4.2
Aceite de girasol rico en oleico	6.2	74.6	14.3	4.3	1.9	74.6	14.3	0	nr	nr	4.9
Aceite de hígado de bacalao	22	46.7	22.5	10.6	2.8	20.6	0.9	0.9	6.9	11	46.3
Aceite de maíz	12.7	24.2	58.7	10.9	1.8	24.2	58	0.7	nr	nr	4.4
Aceite de oliva	13.5	73.7	8.4	11	2.2	72.5	7.9	0.6	nr	nr	5.8
Aceite de salmón	19.8	29	40.3	9.8	4.4	17	1.5	1.1	13.1	18.2	34.9
Aceite de sardina	29.9	33.8	31.9	16.6	3.9	14.7	2	1.3	10	10.6	40.9
Aceite de soya	14.4	23.3	57.9	10.3	3.8	22.8	51	6.9	nr	nr	5.2
Aguacate	11.6	70.6	13.5	10.9	0.7	67.9	12.5	0.9	nr	nr	7.1
Croquetas fritas	34.6	52.4	12.8	23.2	5.5	48.5	11.9	0.7	nr	nr	10.2
Dona	54	34.1	11.8	45.8	5.7	32.8	11.4	0.2	nr	nr	4.1
Empanada	37.6	38.5	23.7	27.9	8.5	35	22.6	0	nr	nr	6
Grasa de pollo	29.8	44.7	20.9	21.6	6	37.1	19.5	1	nr	nr	14.8
Hamburguesa	46.5	46.6	6.9	29.7	12.3	38.6	6.3	0	nr	nr	13.1
Hot-dog	34.5	47.9	17.6	26.5	10.6	39.9	12.8	0	nr	nr	10.2
Manteca de cacao	59.7	32.9	3	25.4	33.2	32.9	2.8	0.1	nr	nr	5.6
Manteca de cerdo	39.2	45.1	11.2	23.8	13.5	41.2	10.2	1	nr	nr	10.3
Mantequilla	50.5	23.4	3.1	21.3	9.8	20.4	1.8	1.2	nr	nr	45.5
Margarina de girasol y soya	13.8	31.7	31.4	7	6.1	31.7	31.3	0.2	nr	nr	23.7
Papas fritas (gajo)	28.9	46	25.1	22.5	5.6	43.3	24.5	0	nr	nr	4.1
Papas fritas (rodaja)	24.8	61.9	13.9	20.6	4	55.7	12.3	0	nr	nr	7.3

ALA:  $\alpha$  linolénico; DHA: docosahexaenoico; EPA: eicosapentaenoico; EST: esteárico; LA: linoleico; MSA: ácidos grasos monoinsaturados; nr: no reportado; OA: oleico; PAL: palmítico; PSA: ácidos grasos poliinsaturados; SA: ácidos grasos saturados.

Fuentes: [Barrado et al. \(2007, 2008\)](#) y [Rubio \(2002\)](#).

## Ácidos grasos y apetito

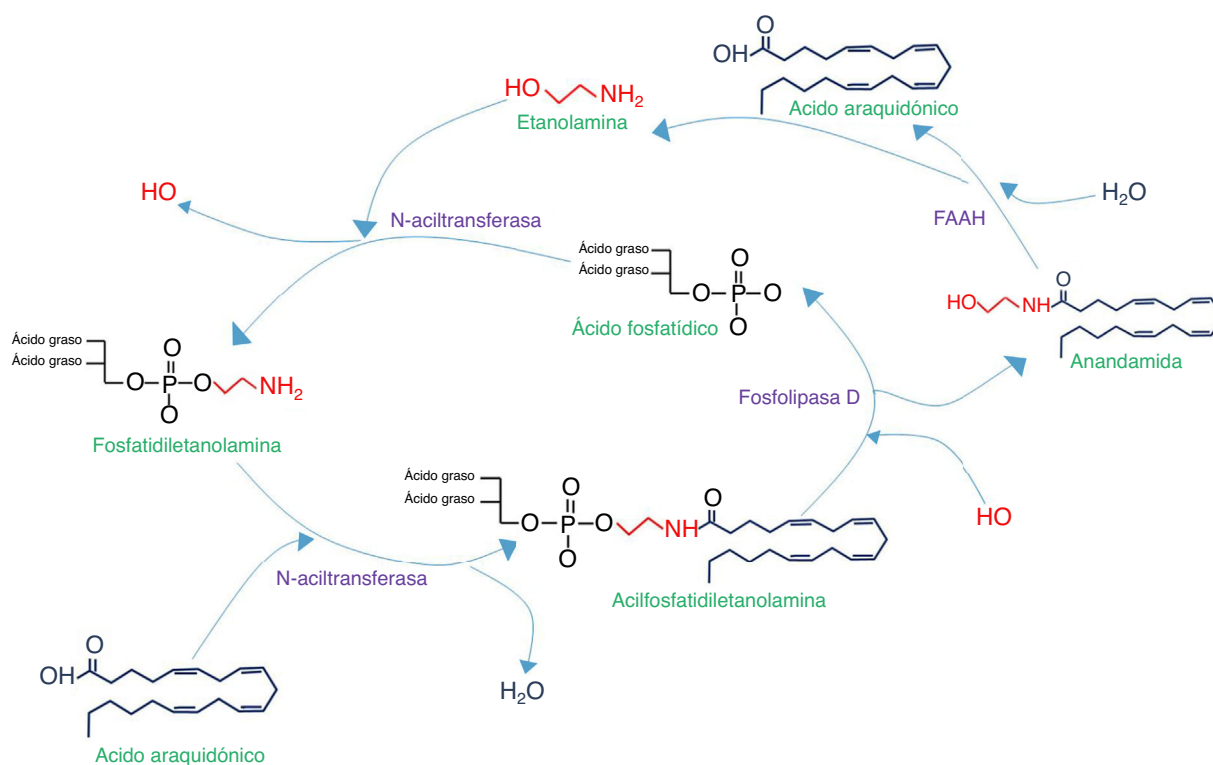
La longitud de la cadena y el número de insaturaciones de los AG determinan el tipo de efecto que estos tendrán en el ciclo hambre-saciedad. En general, son más saciantes los de cadena corta; en cambio, los de cadena larga tienden a incrementar el consumo de alimento. No obstante, los AG insaturados de cadena larga tienen un efecto opuesto, ya que entre mayor número de insaturaciones tengan, provocarán un mayor efecto saciante ([Palou et al., 2004](#)), resultado de la estimulación hormonal y de la hidrólisis de triacilglicéridos provenientes de la ingesta de AG libres ([Gentilcore et al., 2006](#)). Al respecto, [Feinle et al. \(2003\)](#) utilizaron tetrahidrolipstatina (THL), que es un inhibidor de las lipasas gástricas e intestinales, y encontraron que al no haber lipólisis de triacilglicéridos que den origen a AG libres, no se estimula la secreción de hormonas anorexigénicas.

## Ácidos grasos que inducen apetito

El consumo crónico de AG de cadena larga y saturados tiende a aumentar la ingesta de alimento, de modo que predispone a la hiperfagia y, por ende, a la obesidad ([Palou et al., 2004](#)). Tal es el caso del ácido esteárico 18:0 (EST), que por sí solo tiene un efecto orexigénico. [Wang et al. \(2016\)](#), al utilizar un modelo de células inmortales de hipotálamo (CIH) provenientes de ratones N38, a las que pusieron en contacto con EST, observaron aumento en la concentración de la proteína relacionada con Agouti (AgRP). Estos autores concluyeron que ello está relacionado con procesos inflamatorios de los que se responsabiliza a TLR-4, comúnmente

presente en monocitos, macrófagos y células del epitelio gástrico ([Schmauber et al., 2004](#)) y del intestino ([Dapito et al., 2012](#)). Además, se ha reportado que ratones carentes de dicho receptor tienden a consumir menor cantidad de alimento ([Okun et al., 2014](#)). Por otra parte, la activación de TLR-4 en células del páncreas de ratas ([Mateu, Ramudo, Manso y de Dios, 2015](#)), dada la presencia de AG saturados (e.g., EST), aumenta la concentración de citocinas proinflamatorias, lo que a su vez provoca disminución en la secreción de insulina ([Holland et al., 2011](#)). [Calegari et al. \(2011\)](#), al suministrar EST intracerebroventricularmente (ICV) a ratas, observaron incremento en la concentración de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), con disminución en la secreción de insulina e incremento en marcadores de apoptosis en células del islote de Langerhans.

En cuanto al ácido palmítico 16:0 (PAL), otro AG saturado, [Schwinkendorf, Tsatsos, Gosnell y Mashek \(2011\)](#) reportaron en ratas, con base a la administración ICV de PAL, incremento en el consumo de alimento. Esto como resultado del aumento en los niveles de neuropéptido Y (NPY) y disminución de proopiomelanocortina (POMC), efecto que es contrario al de la administración de OA. [Cheng et al. \(2015\)](#) investigaron los efectos de la administración de PAL en CIH de ratón N38, y encontraron que dicho AG causa resistencia a la leptina, disminuyendo el efecto supresor del apetito asociado a esta adipocitocina; además, PAL promueve una respuesta proinflamatoria, por lo que estos autores concluyen que puede estar participando en la inducción de obesidad. Esto último concuerda con lo encontrado por [Dinh, Szabo, Wang, Yu y Huang \(2013\)](#), al administrar PAL —vía ICV— a ratas, quienes observaron incremento tanto de la cantidad de alimento ingerido como de la temperatura



**Figura 1** Síntesis y degradación de N-aciletanolaminas. Comienza con la acilación de la fosfatidiletanolamina con el ácido graso correspondiente (en este ejemplo, ácido araquidónico), por medio de la N-aciltransferasa. Posteriormente se cataboliza la acilfosfatidiletanolamina para liberar la aciletanolamida (en este caso anandamida), la cual se degradará con la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH), liberando etanolamina y el ácido graso precursor.

corporal. Estos autores proponen que el efecto de PAL está mediado por el sistema nervioso central, y podría estar regulado por CB1R, mismo que se encuentra distribuido en este sistema, en varios tejidos periféricos y en el tracto digestivo (Malik, Baik y Schey, 2015). Por tanto, PAL tiene la capacidad de activar dicho receptor a nivel periférico (Lim et al., 2010), aunado a la activación de TLR-4 (Gupta et al., 2012).

### Ácidos grasos que inducen saciedad

Como ya se mencionó, el efecto saciante de los lípidos puede ser debido tanto a la longitud del AG como al número de insaturaciones. En un experimento con 18 personas a las que, después de ayuno de 12 h, se les dio una emulsión de AG, y 20 min después desayunaron, Harden et al. (2012) observaron que DHA indujo el consumo de menos calorías, como resultado de la secreción de colecistoquinina (CCK). Además, las células SCT-1 expuestas a AG de cadena larga inducen una mayor excreción de CCK, siendo DHA y EPA los que más CCK secretaron, seguidos de LA y OA. Efecto saciante que se induce en el yeyuno y que depende de la vía vagal. Ogawa et al. (2012) demostraron esto al implantar una cánula en el yeyuno de ratas y suministrarles una infusión de 50, 100, 150 o 200  $\mu$ l/h de LA, ALA o ácido caprílico (8:0), e identificar que tanto LA como ALA provocaban disminución de la ingesta; más específicamente, LA incrementó los niveles de glucagón tipo 1 (GLP-1), péptido tirosina-tirosina (PYY) y CCK, esto a manera de dosis-respuesta, a partir de 1 h de la infusión. Posteriormente Ogawa et al. realizaron en las ratas una

cirugía para eliminar la comunicación vagal, y encontraron que aumentaba el consumo de alimento. No obstante, este efecto también puede inducirse a través del íleon (Maljaars, Romeyn, Haddeman, Peters y Masclee, 2009). Con humanos, estos autores hicieron un experimento con 15 varones saludables a los que les fue implantado un catéter naso-íleon, y antes del consumo de alimentos recibieron una emulsión de aceite de kárite, aceite de cáñola o aceite de girasol, en los que predominan EST, OA y LA, respectivamente. Después, con alimentos *ad libitum*, se observó que los participantes que consumieron EST secretaron menor CCK y mostraron más hambre frente a los participantes que ingirieron OA o LA; en cambio, estos últimos se sintieron más satisfechos, siendo LA el que indujo mayor secreción de CCK. Por tanto, se confirma que a mayor número de insaturaciones es también mayor el poder saciante; sin embargo, es importante mencionar que el efecto de EST y de LA solo se manifestó en los primeros 20 min, tendiendo a revertirse posteriormente.

El aumento en la secreción de hormonas anorexigénicas puede deberse a la activación del receptor acoplado a proteína G-40 (GPR-40), que se encuentra en el tracto digestivo, desde el estómago hasta el duodeno, yeyuno e íleon, y tiene la capacidad de estimular la secreción de péptido inhibidor gástrico y de GLP-1 de las células K o L, respectivamente. Mecanismo que también pueden activar algunos AG libres (Edfalk, Steneberg y Edlund, 2008), como DHA y ALA (Hauge et al., 2015), o bien OA y LA en células del páncreas, lo que incrementa la movilización del calcio intracelular y provoca la secreción de insulina (Kim et al., 2013).

**Tabla 2** Efecto de los principales ácidos grasos y sus N-aciletanolaminas en el ciclo hambre-saciedad

	Ácidos grasos			N-aciletanolaminas		
	Tipo	Receptores diana	Efecto	Tipo	Receptores diana	Efecto
<i>Ácidos grasos insaturados</i>						
Omega 3	ALA	GPR-120 (Adachi et al., 2014)	AX	—	—	—
	EPA	GPR-40 (Hauge et al., 2015) GPR-120 (Adachi et al., 2014)	AX	EPEA	CB2R y PPAR- $\gamma$ (Balvers et al., 2010) GPR-199 (Kumar et al., 2014)	AX
	DHA	GPR-40 (Hauge et al., 2015) GPR-120 (Adachi et al., 2014)	AX	DHEA	CB2R y PPAR- $\gamma$ (Balvers et al., 2010) GPR-199 (Kumar et al., 2014)	AX
Omega 6	LA	Antagonista con TLR-4 (Wang et al., 2016) Agonista con GPR-40 (Kim et al., 2013) y GPR-120 (Adachi et al., 2014)	AX	—	—	—
	AA	—	—	AEA	CB1R y CB2R (Bradshaw y Walker, 2005)	OX
Omega 9	OA	GPR-40 (Kim et al., 2013) GPR-120 (Adachi et al., 2014)	AX	OEA	PPAR- $\alpha$ , GPR-119 y GPR-55 en páncreas (McKillop et al., 2013)	AX
<i>Ácidos grasos saturados</i>						
	PAL	CB1R (Lim et al., 2010) TLR-4 (Gupta et al., 2012)	OX	PEA	CB2R (Onaivi et al., 2008) PPAR- $\alpha$ (Lo Verme et al., 2005) PPAR- $\delta$ y PPAR- $\gamma$ (Paterniti et al., 2013) GPR-119 (Kumar et al., 2014) GPR-55 (McKillop et al., 2013)	AX
	EST	TLR-4 (Calegari et al., 2011; Wang et al., 2016)	OX	SEA	GPR-199 (Kumar et al., 2014)	AX

AA: araquidónico 20:4; AEA: anandamida; ALA:  $\alpha$  linolénico 18:3; AX: anorexigénico; DHA: docosahexaenoil 22:6; DHEA: docosahexaenoil etanolamida; EPA: eicosapentaenoico 20:5; EPEA: eicosapentaenoico etanolamida; EST: esteárico 18:0; LA: linoleico 18:2; OA: oleico 18:1; OEA: oleoiletanolamida; OX: orexigénico; PAL: palmítico 16:0; PEA: palmitoiletanolamida; SEA: estearoil etanolamida.

### Omega 3

En la actualidad se ha popularizado el consumo de AG provenientes de mamíferos marinos y peces azules, como una manera segura de mantener una «buena dieta» (Román, Ojeda-Granados y Panduro, 2013), ya que se ha reportado que estos AG de cadena larga (e.g., EPA, DHA) pueden modular el apetito. Parra et al. (2008) proporcionaron a humanos dos tipos de alimento, y aunque ambos aportaban la misma cantidad de calorías, variaban en la de AG poliinsaturados omega 3. Se encontró que las personas que consumían alimentos con alto contenido de estos AG expresaban menos apetito y, al terminar de comer, mayor saciedad; efecto que se extendía hasta 2 h después de la ingesta. En animales se ha visto que reduce la grasa corporal, lo que ha llevado a sugerir que algo similar puede pasar en humanos, por lo que se ha propuesto que su consumo puede servir al tratamiento de la obesidad (Buckley y Howe, 2009). En ratas se ha observado que estos AG reducen la expresión de la enzima estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), que interviene en la síntesis de *novo* de AG, por lo que al inhibirla no solo disminuye su síntesis, sino que también aumenta la sensibilidad a la insulina (Borengasser et al., 2012). Kim, Carlson, Kuchel, Newman y Watkins (2016) estudiaron el consumo crónico de DHA en ratones, y encontraron que a partir de los

62 días de tratamiento aumentaba la expresión del mRNA de receptores a insulina (IR) en el músculo, de los transportadores de glucosa 1 (GLUT-1) y de los de glucosa 4 (GLUT-4), así como de los receptores CB1R y CB2R. Mecanismo que podría explicar el efecto anti-obesidad de los omega 3.

### Omega 6

Algunos AG tienen la capacidad de secretar PYY. Hand et al. (2013) utilizaron células STC-1 en ratas y obtuvieron que la secreción aguda de PYY se ve incrementada con la administración de LA frente a otros AG (con EST y OA dicha secreción disminuyó 40% y 50%, respectivamente). También se ha observado que el omega 6 tiene la capacidad de aumentar la secreción aguda de CCK (Maljaars et al., 2009) y de GLP-1 (Ogawa et al., 2012).

### Omega 9

El aceite de oliva es una grasa vegetal que se diferencia de otras por su alto contenido de AG monoinsaturados, predominando OA (70%) (Lozano, Segura y Fernández, 2009; Rubio, 2002). El efecto benéfico del consumo de este aceite se ha identificado en el metabolismo de glúcidos, tanto en sujetos normales como en aquellos con diabetes mellitus



tipo 2 (Marí-Sanchis et al., 2011). Gentilcore et al. (2006) dieron a pacientes con este padecimiento una dosis de aceite de oliva 30 min antes de la ingesta de alimento, y observaron que se amplió el tiempo requerido para alcanzar los niveles más altos en la curva de tolerancia a la glucosa. Esto debido a que el omega 9 provoca disminución en la velocidad del vaciado gástrico, con incremento en la secreción de GLP-1. También se ha observado que OA tiene efectos anorexigénicos, como lo demostraron Schwinkendorf et al. (2011) en ratas, a quienes suministraron ICV diferentes AG, y encontraron que OA y DHA redujeron la cantidad de alimento ingerido, ya que estimulan la concentración de POMC; adicionalmente, las ratas tratadas con OA presentaron valores de NPY inferiores a los registrados con otros AG.

## N-aciletanolaminas posprandiales y apetito

Las NAE son un conjunto de amidas de AG formadas por uno o varios grupos acilos, unidos a un átomo de nitrógeno, proveniente de una etanolamina. Las fuentes naturales de AG son la dieta o la síntesis de *novo*. Las NAE más representativas son: 2-araquidonilglicerol (2-AG), palmitoiletanolamida (PEA), anandamida (AEA) y estearoil etanolamida (SEA). En ratas sometidas a ayuno de 24 h, Petersen et al. (2006) observaron que existían niveles más bajos de PEA, SEA y oleoiletanolamida (OEA), los cuales se relacionan con efectos anorexigénicos (Oiso et al., 2015; Raso et al., 2014; Terrazzino et al., 2004), mientras que los niveles de AEA incrementaron, lo que se relaciona con el «comer por placer» (Rigamonti et al., 2015). No obstante, 1 h después de haber ingerido alimento, dichas ratas mostraron niveles más altos de PEA, SEA y OEA, contrastando con concentraciones más bajas de AEA. En humanos, Schrieks, Ripken, Stafleu, Witkamp y Hendriks (2015) identificaron que 30 min después de la ingesta de alimento variaban los niveles de NAE. Específicamente, cuando las personas comían en un ambiente confortable y agradable (e.g., con música o luces suaves), 2-AG y AEA tendieron a incrementar, pero PEA y SEA a disminuir; en contraste, cuando el ambiente era desagradable (e.g., sin decoración, exceso de luz, cubiertos y platos desechables), PEA y SEA aumentaban.

Por otra parte, se ha señalado que el sabor de la comida también influye en el nivel de síntesis y excreción de NAE. Mennella et al. (2015a) realizaron un experimento en el que proporcionaron tres tipos de alimentos (dulces, amargos y «aceptables») a personas saludables, para después hacer una curva de monitoreo de las principales NAE. Estos autores encontraron que, ante sabores amargos, en 5 min disminuían los niveles de AEA, a los 10 min los de 2-AG y a los 15 min los de PEA. En cambio, con sabores dulces, a los 10 min aumentaban los niveles de AEA y 2-AG, y a los 15 min los de OEA y N-linoleoil etanolamina (LEA). Por tanto, se puede decir que las NAE orexigénicas modifican sus niveles más rápido que las anorexigénicas.

Además del sabor, la composición de AG de la dieta juega un papel importante en los niveles de endocannabinoides y etanolaminas, como demostraron Artmann et al. (2008) al suministrar a grupos de ratas, durante una semana, cinco diferentes dietas que diferían en el aceite a consumir: palma, oliva, girasol, pescado y ácido araquidónico (AA). Posteriormente los roedores fueron sacrificados, y se

encontró que el aceite de oliva inducía incremento en los niveles cerebrales de AEA, LEA, 2-AG y docosahexaenoil etanolamida (DHEA); el aceite de girasol incrementó los niveles de LEA y 2-AG, y AA los niveles de AEA y 2-AG. Además, en el yeyuno, el aceite de oliva aumentó los niveles de LEA, y el aceite de pescado los de DHEA; en cambio, en el hígado, el aceite de palma indujo mayores niveles de PEA. Esto puede explicarse porque cada NAE proviene de una fuente específica de AG (fig. 1 y tabla 2), por lo que los niveles de estos están correlacionados. Esto lo demostraron Joosten, Balvers, Verhoeckx, Hendriks y Witkamp (2010) al trabajar con mujeres posmenopáusicas bajo una condición de ayuno de una noche. Los niveles plasmáticos de AG libres y endocannabinoides fueron medidos, identificando correlaciones relevantes entre AA y AEA (0.42), PAL y PEA (0.54), OA y OEA (0.71), y EST y SEA (0.77). Resultados que indican que los niveles presentes de AG determinan los de NAE.

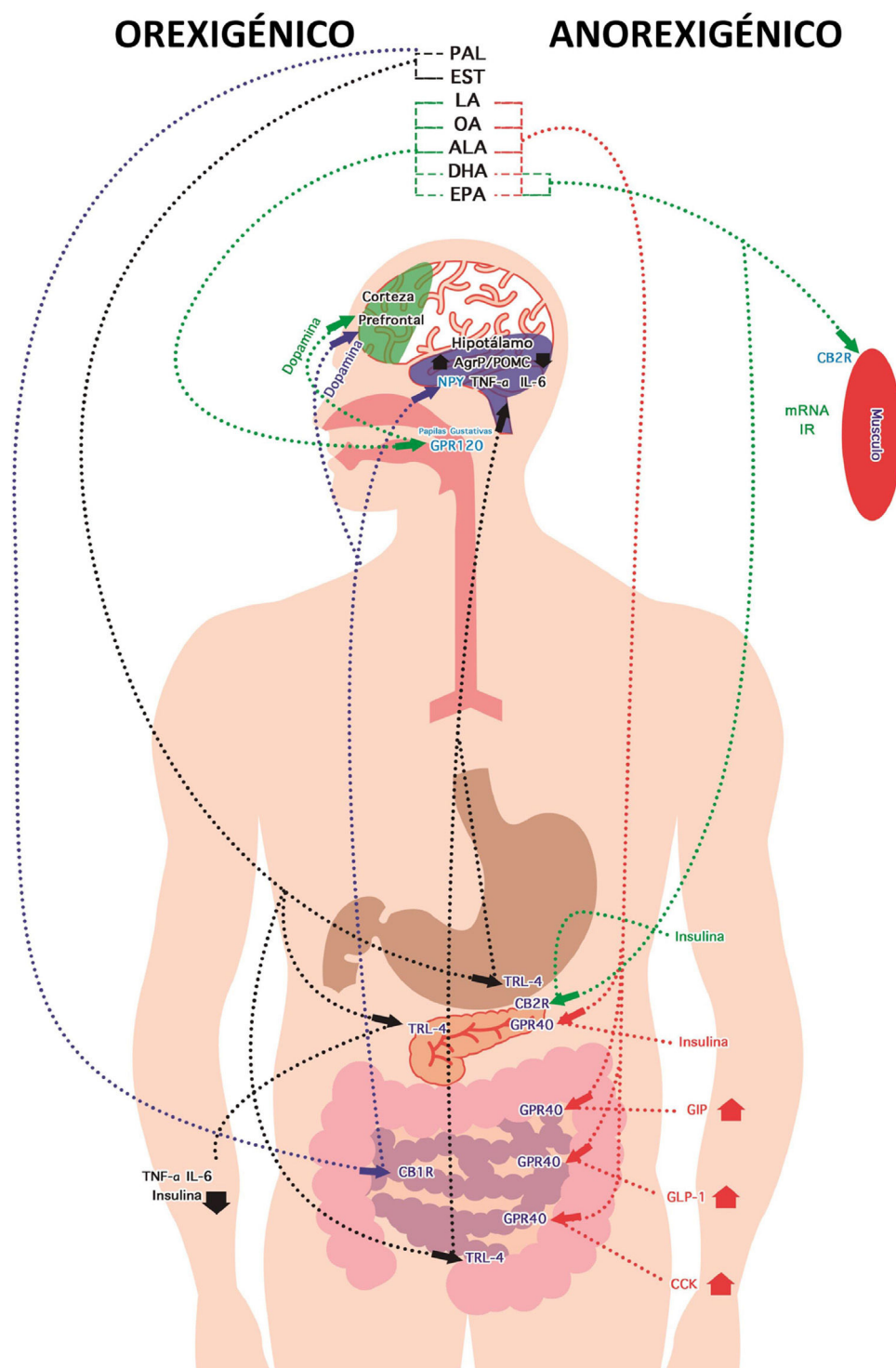
## N-aciletanolaminas orexigénicas

Aunque el consumo de LA provoca saciedad (Harden et al., 2012; Ogawa et al., 2012), este efecto solo dura los primeros minutos (Maljaars et al., 2009), debido a que este AG se convierte en AA, el cual es un precursor de AEA (Calder, 2013), cuyos niveles se elevan (Alvheim et al., 2013). Efecto que es dependiente de la cantidad de grasa ingerida, ya que entre mayor proporción de LA tenga el alimento, más se elevará la concentración de AA, lo que a su vez incrementará la AEA (Alvheim et al., 2014). Rigamonti et al. (2015) demostraron que esta última tiene un efecto orexigénico, tras realizar un experimento en personas con obesidad a las que, después de 12 h de ayuno, se les proporcionó una barra de 200 g de chocolate claro (1.000 kcal) o su equivalente energético en pan con mantequilla. Estos autores encontraron que las personas que comieron chocolate presentaron mayores niveles de AEA, 2-AG y grelina, aunado a aumento en el apetito y disminución de la saciedad, pero sin diferir en las curvas de tolerancia a la glucosa o la insulina, efecto no atribuible a un equilibrio energético, por lo que Rigamonti et al. lo relacionaron con el fenómeno de «comer por placer».

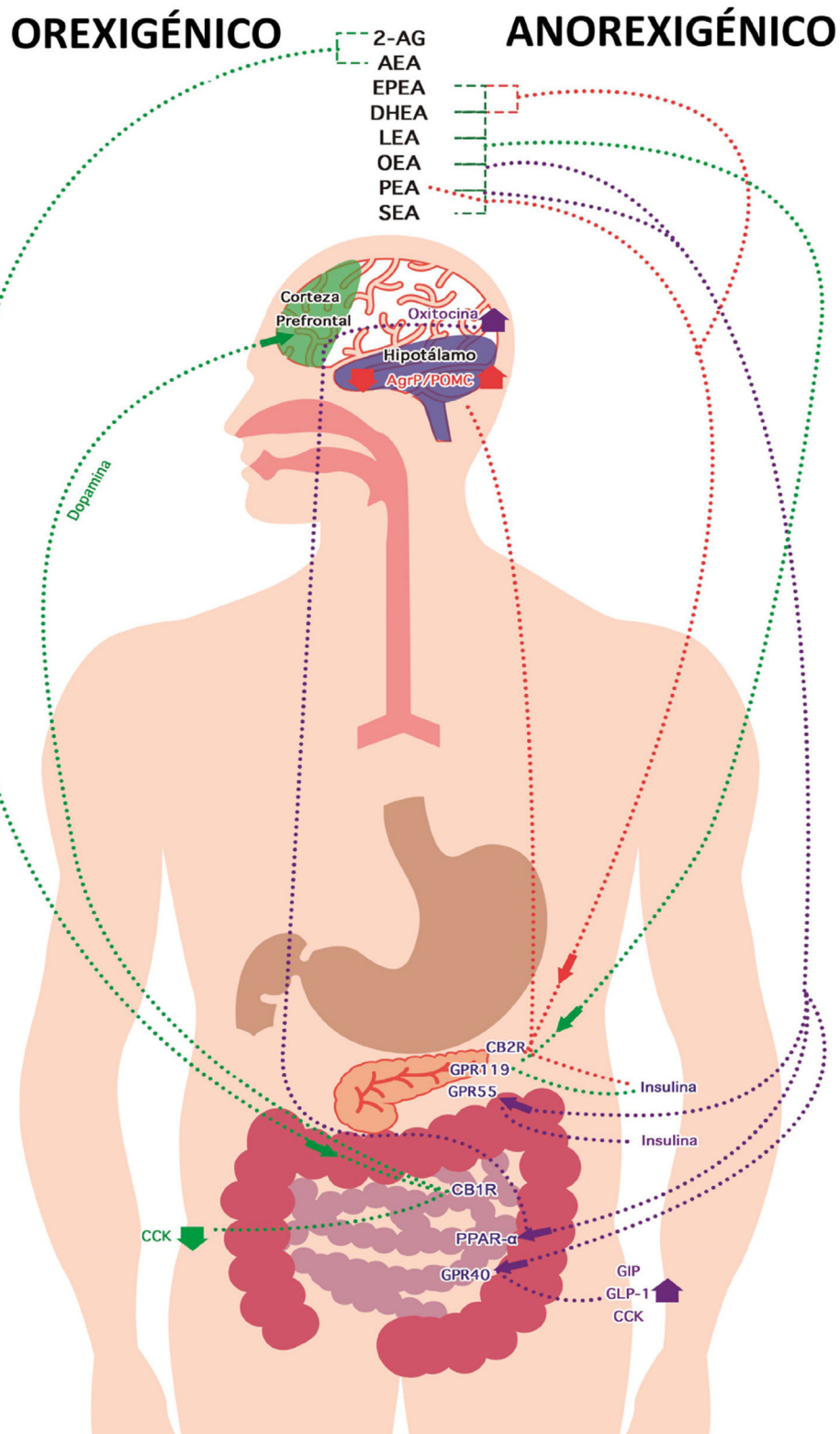
Tanto AEA como 2-AG son agonistas de CB1R, y se ha observado —mediante microinyección de AEA en el hipotálamo de ratas— que estimulan el apetito y la ingesta de mayor cantidad de alimento. Efecto que se vio revertido con la administración de los antagonistas a CB1R: SR141716 (Jamshidi y Taylor, 2001) o AM281 (Ting, Chi, Li y Chen, 2015; Werner y Koch, 2003). En este mismo sentido, el agonista WIN55,212-2 incrementa la concentración de dopamina en la corteza prefrontal media, lo que induce mayor ingesta de alimento (Dazzi et al., 2014), mientras que su antagonista reduce el consumo de aquellos alimentos que se asocian al placer (Dore et al., 2014). Finalmente, DiPatrizio (2016) mostró que la activación de este receptor, presente en el intestino delgado, reduce la secreción de CCK y, con ello, decreta la sensación de saciedad.

## N-aciletanolaminas anorexigénicas

El consumo de OA tiene efectos benéficos en el metabolismo de la glucosa, y correlaciona con OEA (Gentilcore et al., 2006; Marí-Sanchis et al., 2011). Mennella, Savarese,



**Figura 2** Efecto de los ácidos grasos en el ciclo hambre-saciedad. *Orexigénico*: el ácido palmítico (PAL) activa al receptor cannabinoide tipo 1 (CB1R), induciendo incremento de neuropéptido Y (NPY). El ácido palmítico (PAL) y el ácido esteárico (EST) activan al receptor Toll tipo 4 (TLR-4), incrementando el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6) y la relación entre la proteína relacionada con Agouti y la proopiomelanocortina (AgRP/POMC). Los ácidos linoleico (LA), oleico (OA),  $\alpha$  linolénico (ALA), docosahexaenoil (DHA) y eicosapenenoico (EPA) activan al receptor acoplado a proteína G 120 (GPR-120), induciendo aumento de dopamina. *Anorexigénico*: LA, OA, ALA, DHA y EPA activan al receptor acoplado a proteína G 40 (GPR-40), incrementando al polipéptido inhibidor gástrico (GIP), glucagón tipo 1 (GLP-1) y colecistoquinina (CCK). DHA y EPA mejoran la secreción y la sensibilidad a insulina a través del receptor cannabinoide tipo 2 (CB2R).



**Figura 3** Efecto de las N-aciletanolaminas derivadas de ácidos grasos en el ciclo hambre-saciedad. *Orexigénico*: 2 araquidonilglicerol (2-AG) y anandamida activan al receptor cannabinoide tipo1 (CB1R), lo que disminuye la secreción de colecistoquinina (CCK) y aumenta la de dopamina. *Anorexigénico*: Eicosapentaenoico etanolamida (EPEA), docosahexaenoil etanolamida (DHEA), N-linoleoil etanolamida (LEA), oleoil etanolamida (OEA), palmitoil etanolamida (PEA) y estearoil etanolamida (SEA) activan al receptor acoplado a proteína G 119 (GPR-119) en el páncreas, incrementando la secreción de insulina. OEA y PEA activan al receptor acoplado a proteína G 55 (GPR-55), al receptor PPAR-alfa (PPAR- $\alpha$ ) y GPR-40, lo que incrementa la secreción de insulina, oxitocina, polipéptido inhibidor gástrico (GIP), glucagón tipo 1 (GLP-1) y CCK. EPEA, DHEA y PEA activan al receptor cannabinoide tipo 2 (CB2R), aumentando la insulina y disminuyendo la relación entre la proteína relacionada con Agouti y la proopiomelanocortina (AgRP/POMC).



Ferracane, Sacchi y Vitaglione (2015) hicieron un experimento en donde, después de ayuno de 10 h, proporcionaron a personas saludables un desayuno que constaba de 30 g de pan con 30 ml de alguno de los siguientes aceites: girasol, girasol alto en OA u oliva. Posteriormente examinaron el efecto posprandial, midiendo la concentración de endocannabinoides a los 0, 30, 60, 90 y 120 min. Mennella et al. observaron que con el consumo de aceites con alto contenido de OA fueron mayores los niveles de OEA, de modo que estas personas ingirieron menor cantidad de alimentos hipercalóricos. Esto como resultado de la unión de OEA al receptor activado de la proliferación del peroxisomas alfa (PPAR- $\alpha$ ) presente en el intestino, el cual envía una señal —a través del nervio vagal— al núcleo supraquiasmático, en donde se induce la secreción de oxitocina, provocando sensación de saciedad. Además, OEA también es un ligando para GPR-119, presente en las células enteroendocrinas L, por lo que conduce a incremento en la secreción de GLP-1 (DiPatrizio y Piomelli, 2015).

Aunque el consumo de PAL tiene un efecto orexigénico (Cheng et al., 2015; Dinh et al., 2013), este ácido también está correlacionado con PEA (Joosten et al., 2010), el cual reduce el consumo de alimento. Raso et al. (2014) extirparon los ovarios a ratas para inducir una mayor ingesta de alimento y posteriormente suministrar durante cuatro semanas un tratamiento intraperitoneal de PEA. Las ratas fueron sacrificadas a la quinta semana, y se observó que presentaban niveles más altos de POMC y más bajos de AgRP; además, incrementaron los receptores de leptina en el hipotálamo, así como su señalización vía pSTAT3, disminuyendo los niveles de mediadores de resistencia a insulina, como el supresor de la señalización de citoquinas 3 y la proteína-tirosina fosfatasa 1B. En experimentos agudos también se ha encontrado que PEA, a través de la activación de CB2R, disminuye la ingesta de alimento. Diversos estudios respaldan la participación de este receptor en el ciclo hambre-saciedad. Onaivi et al. (2008) reportaron un experimento con ratones (cepas: C57BL/6, BALB/c y DBA/2), a los que después de ayuno de 12 h les administraron el antagonista a CB2R AM630 o PEA (en ambos casos, 10 mg/kg). Posteriormente los ratones fueron colocados en jaulas protegidas de la luz, con comida, y se midió la ingesta de alimento a los 30 min, 1, 2, 4, 12 y 24 h, observándose que con PEA disminuyó el consumo en las tres cepas, efecto que fue revertido al administrar AM630. Efecto antagónico que se ha documentado tanto en ratas bajo condición de ayuno (Werner y Koch, 2003) como en aquellas otras inyectadas con grelina para inducir apetito (Ting et al., 2015). Adicionalmente, la activación del CB2R incrementa la secreción de insulina (Suijun, Zhen, Ying y Yanfang, 2014), ya que su agonismo con JWH015 da como resultado que, en presencia de glucosa, aumenten los niveles de calcio, lo que provoca a su vez una mayor producción de insulina (Li, Jones y Persaud, 2010).

En lo que respecta a PEA, este puede activar al receptor PPAR-alfa de manera similar a OEA (Avraham et al., 2013), por lo que es probable que también pueda inhibir el apetito por medio de esa vía. Por su parte, OEA puede activar al receptor acoplado a proteína G-55 (GPR-55), presente en células  $\beta$  del páncreas, lo que estimula la secreción de insulina, al promover cambios en la concentración intracelular de calcio y AMPc (McKillop, Moran, Abdel-Wahab y Flatt,

2013). De igual forma se ha demostrado el efecto orexigénico del consumo de EST (Wang et al., 2016). Sin embargo este AG está correlacionado con SEA (Joosten et al., 2010), el cual tiene efectos anorexigénicos. Esto lo demostraron Terrazzino et al. (2004) al hacer un experimento agudo con ratones BALB/c, a los que después de ayuno de 18 h les fue administrado (vía oral o intraperitoneal) el vehículo y SEA, PEA, OEA o LEA, para después poner en contacto a los roedores con alimento y medir su consumo a 1 y 2 h, observándose que la administración por ambas vías mostró efectos anorexigénicos, a manera de dosis-respuesta. Además, estos autores encontraron que el mayor efecto saciante se generó con SEA, seguido de PEA, correlacionándose con una menor expresión de SCD-1, enzima asociada a los problemas de obesidad (Borengasser et al., 2012), comprobándose que al inhibirla o reducirla disminuye la curva de tolerancia a la glucosa, al aumentar la sensibilidad a la insulina (Kim et al., 2011).

Al respecto, se ha propuesto que las NAE pudieran regular la secreción de insulina a través del receptor acoplado a proteína GPR-199, presente en células  $\beta$  del páncreas (Sakamoto et al., 2006), ya que su agonismo incrementa el AMPc, al activar dicho receptor con OEA, PEA, LEA, SEA, DHEA o eicosapentaenoico etanolamida (EPEA) (Kumar, Kumar y Song, 2014). Además, en un estudio con personas delgadas vs. personas con obesidad (Di Marzo et al., 2009), se observó que las primeras mostraron menores niveles basales de AEA, que disminuyeron a los 60 min de haber ingerido glucosa; en cambio, en las personas con obesidad tardaron 3 h. Di Marzo et al. señalan que la insulina es la responsable de que disminuya AEA, fenómeno estrechamente relacionado con los indicadores antropométricos.

Por otra parte, se sabe que ALA es precursor de EPA y DHA, los que a su vez son precursores de EPEA y DHEA, respectivamente (Calder, 2013). Por ende, el consumo de estos AG reduce la producción endógena de AA y, con ello, también los niveles de 2-AG y AEA, además de incrementar el ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de los receptores para la insulina y GLUT-4 en el músculo (Alvheim et al., 2012). Tanto EPEA como DHEA activan los receptores CB2R y PPAR-gamma (PPAR- $\gamma$ ), como lo demostraron Balvers et al. (2010) al realizar un cultivo de preadipocitos 3T3-L1 y estimularlos con lipopolisacáridos, EPEA y DHEA. Estos autores encontraron que disminuyó la concentración de IL-6, efecto que se vio reducido al bloquear uno de los dos receptores evaluados. Por tanto, es a través de dichas vías que pueden actuar estas NAE y provocar una sensación de saciedad.

## Recomendaciones

Debe generarse un equilibrio en el ciclo hambre-saciedad regulado por el tipo de AG consumido, así como de las NAE derivadas de este. Por tanto, la cantidad de alimento consumido puede estar regulada por la composición de los AG que se ingieren (fig. 2). De manera general, entre más PAL y EST estén presentes, mayor efecto orexigénico se tendrá, lo que elevará el apetito, pero esto se verá revertido conforme incrementa la concentración de otros AG, como OA, LA, ALA, EPA o DHA, que —por el contrario— tienen un efecto saciante. Así, el consumo de CR rica en PAL y EST (Barrado et al., 2007, 2008; Rubio, 2002) induce mayor

apetito y demora la saciedad, ya que las NAE responsables de esto tardarán al menos 15 min en comenzar a sintetizarse (Mennella et al., 2015a). Por tanto, dependiendo del tipo de AG consumido, y el receptor al que se una, se tendrá un efecto en la regulación de señales y hormonas que pueden alterar el metabolismo (Milligan, Ulven, Murdoch y Hudson, 2014) o el ciclo hambre-saciedad. Es por esta razón que se debe tener en cuenta la combinación de AG de los alimentos, ya que en base a ello se secretarán diferentes tipos de hormonas (Mennella et al., 2015a).

En México existe un consumo elevado de dietas ricas en hidratos de carbono y grasas saturadas (Estrada-Velasco et al., 2015), lo que provoca retraso en la saciedad y motivación para ingerir mayor cantidad de alimento. Un ejemplo de ello se encontró en el estudio realizado por Díaz y Franco (2012) con residentes de la zona norte y centro del país, quienes encontraron que aunque los participantes juzgaron como poco saludables los tacos (i.e., carne asada o frita envuelta en tortillas) y los sopas (i.e., tortillas gruesas de masa que se fríen en aceite, a las que encima se les ponen frijoles y queso, pero que además se las suele complementar con chorizo o algún tipo de carne), los consumen al menos una vez al mes.

En alguna parte del proceso de elaboración de la mayoría de la CR, los ingredientes se fríen con aceite y, dependiendo del tipo de alimento, es la cantidad de aceite que absorberá. Por ejemplo, los alimentos cubiertos de harina absorben 15% del aceite usado en la cocción, 20% los empanizados y masa dulce, 10% las papas fritas «a la francesa» y 40% las papas fritas en rodajas (Montes et al., 2016), por lo que es necesario utilizar aceites con bajos niveles de AG orexigénicos y altos de anorexigénicos. Por ende, según los AG que se consumen, existe un equilibrio resultado de las NAE que se producen después de la ingesta de alimento, ya que muchas

de ellas ayudan a regular el ciclo hambre-saciedad, al presentar efectos opuestos a su precursor. Tal es el caso de PEA y SEA, que inducen un efecto saciante, aunque estén correlacionadas con PAL y EST, respectivamente; o de AEA, que está relacionado con el «comer por placer», mostrando un efecto orexigénico, y correlacionándose con LA y AA (fig. 3). Por tanto, lo recomendable es ingerir alimentos que promuevan una concentración elevada de NAE e induzcan saciedad.

## Conclusión

La ingesta de CR es uno de los factores que intervienen en el incremento de la cantidad de alimento consumido y, por tanto, del riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad. Entre los AG que contiene la CR destacan PAL y EST, que tienden a aumentar las señales orexigénicas que exacerban el apetito y el deseo de «comer por placer», además de que se relacionan con inflamación y resistencia a la insulina. Por tanto, en el proceso de elaboración de alimentos sería recomendable utilizar AG que promuevan de manera directa una disminución en la ingesta de alimento (e.g., OA, LA, ALA, EPA, DHA), o de AG precursores de NAE (e.g., EPA, DHA, OA), que incrementen las señales anorexigénicas.

## Financiación

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a través de la beca No. 267736

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Anexo. Definición de las principales abreviaturas utilizadas en el presente estudio

Abreviatura	Definición	Abreviatura	Definición
2-AG	2 araquidonilglicerol	GPR-120	Receptor acoplado a proteína G 120
AA	Ácido araquidónico	GPR-199	Receptor acoplado a proteína G 199
AEA	Anandamida	ICV	Intracerebroventricular
AgRP	Proteína relacionada con Agouti	IL-6	Interleucina 6
AG	Ácido graso	IR	Receptor a insulina
ALA	Ácido $\alpha$ linolénico	LA	Ácido linoleico
CB1R	Receptor cannabinoide tipo 1	LEA	N-linoleoil etanolamina
CB2R	Receptor cannabinoide tipo 2	NAE	N-aciletanolaminas
CCK	Colecistoquinina	NPY	Neuropéptido Y
CIH	Células inmortales del hipotálamo	OA	Ácido oleico
CR	Comida rápida	OEA	Oleoiletanolamida
DHA	Ácido docosahexaenoil	PAL	Ácido palmítico
DHEA	Docosahexaenoil etanolamida	PEA	Palmitoiletanolamida
EPA	Ácido eicosapentaenoico	POMC	Proopiomelanocortina
EPEA	Eicosapentaenoico etanolamida	PPAR- $\gamma$	Receptor PPAR-gamma
EST	Ácido esteárico	PYY	Péptido tirosina-tirosina
GLP-1	Glucagón tipo 1	SEA	Estearoil etanolamida
GLUT-1	Transportador de glucosa 1	THL	Tetrahidrolipstatina
GLUT-4	Transportador de glucosa 4	TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral-alfa
GPR-40	Receptor acoplado a proteína G 40	TLR-4	Receptor Toll tipo 4
GPR-55	Receptor acoplado a proteína G 55	SCD-1	Estearoil-CoA desaturasa-1

## Referencias

- Adachi, S., Eguchi, A., Sakamoto, K., Asano, H., Manabe, Y., Matsumura, S., et al. (2014). Behavioral palatability of dietary fatty acids correlates with the intracellular calcium ion levels induced by the fatty acids in GPR120-expressing cells. *Biomedical Research*, 35(6), 357–367. <http://dx.doi.org/10.2220/biomedres.35.357>
- Alvheim, A. R., Malde, M. K., Osei-Hyiaman, D., Hong, Y., Pawlosky, R. J., Madsen, L., et al. (2012). Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity*, 20(10), 1984–1994. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2012.38>
- Alvheim, A. R., Torstensen, B. E., Hong, Y., Lillefosse, H. H., Lock, E. J., Madsen, L., et al. (2013). Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-arachidonoylglycerol and anandamide in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) and mice, and induces weight gain and inflammation in mice. *British Journal of Nutrition*, 109, 1508–1517. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114512003364>
- Alvheim, A. R., Torstensen, B. E., Lin, Y. H., Lillefosse, H. H., Lok, E. J., Madsen, L., et al. (2014). Dietary linoleic acid elevates the endocannabinoids 2-AG and anandamide and promotes weight gain in mice fed a low fat diet. *Lipids*, 49(1), 59–69. <http://dx.doi.org/10.1007/s11745-013-3842-y>
- Artmann, A., Petersen, G., Hellgren, L. I., Boberg, J., Skonberg, C., Nellemann, C., et al. (2008). Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1781, 200–212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2008.01.006>
- Avraham, Y., Katzhendler, J., Vorobeiv, L., Merchavia, S., Listman, C., Kunkes, E., et al. (2013). Novel acylethanolamide derivatives that modulate body weight through enhancement of hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) and/or decreased neuropeptide Y (NPY). *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(5), 1811–1829. <http://dx.doi.org/10.1021/jm300484d>
- Balvers, M. G. J., Verhoeckx, K. C. M., Plastina, P., Wortelboer, H. M., Meijerink, J. y Witkamp, R. F. (2010). Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1801(10), 1107–1114. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2010.06.006>
- Barrado, E., Mayo, M. T., Tesedo, A., Romero, H. y de la Rosa, F. (2008). Composición grasa de diversos alimentos servidos en establecimientos de comida rápida. *Nutrición Hospitalaria*, 23(2), 148–158.
- Barrado, E., Prieto, F., Sanz, M. A., Tesedo, A. y Romero, H. (2007). Estudio comparativo de la composición en ácidos grasos de diversos alimentos cocinados de forma casera y otros tratados industrialmente. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 27(1), 20–27.
- Borengasser, S. J., Rector, R. S., Uptergrove, G. M., Morris, E. M., Perfield, J. W., Booth, F. W., et al. (2012). Exercise and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of hepatic steatosis in hyperphagic OLETF rats. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 268680. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/268680>
- Bradshaw, H. B. y Walker, J. M. (2005). The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators. *British Journal of Pharmacology*, 144(4), 459–465. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706093>
- Buckley, J. D. y Howe, P. R. C. (2009). Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Obesity Review*, 10(6), 648–659. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00584.x>
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645–662. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>
- Calegari, V. C., Torsoni, A. S., Vanzela, E. C., Araújo, E. P., Morari, J., Zoppi, C. C., et al. (2011). Inflammation of the hypothalamus leads to defective pancreatic islet function. *Journal of Biological Chemistry*, 286(15), 12870–12880. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.173021>
- Cheng, L., Yu, Y., Szabo, A., Wu, Y., Wang, H., Camer, D., et al. (2015). Palmitic acid induces central leptin resistance

- and impairs hepatic glucose and lipid metabolism in male mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(5), 541–548. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.12.011>
- Dapito, D. H., Mencin, A., Gwak, G. Y., Pradere, J. P., Jang, M. K., Mederacke, I., et al. (2012). Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*, 21(4), 504–516. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.007>
- Dazzi, L., Talani, G., Biggio, F., Utzeri, C., Lallai, V., Licheri, V., et al. (2014). Involvement of the cannabinoid CB1 receptor in modulation of dopamine output in the prefrontal cortex associated with food restriction in rats. *Plos One*, 9(3.) <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092224>
- Di Marzo, V., Verrijken, A., Hakkarainen, A., Petrosino, S., Mertens, I., Lundbom, N., et al. (2009). Role of insulin as a negative regulator of plasma endocannabinoid levels in obese and nonobese subjects. *European Journal of Endocrinology*, 161(5), 715–722. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0643>
- Díaz, F. J. y Franco, K. (2012). *Desarrollo y validación inicial de la Escala Estimación y Consumo de Alimento (ECA)*. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 3(1), 38–44.
- Dinh C.H.L., Szabo A.M., Wang H., Yu Y. y Huang X. (2013). Central administration of palmitic acid increases food intake and body temperature in male Sprague Dawley rats. Trabajo presentado en el *World Diabetes Congress*; 2013 Dic 2-6; Melbourne. Disponible en: <http://ro.uow.edu.au/ihmri/576>
- DiPatrizio, N. V. (2016). Endocannabinoids in the gut. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 67–77. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2016.0001>
- DiPatrizio, N. V. y Piomelli, D. (2015). Intestinal lipid-derived signals that sense dietary fat. *Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 891–898. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI76302>
- Dore, R., Valenza, M., Wang, X., Rice, K. C., Sabino, V. y Cottone, P. (2014). The inverse agonist of CB1 receptor SR 141716 blocks compulsive eating of palatable food. *Addiction Biology*, 19(5), 849–861. <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12056>
- Edfalk, S., Steneberg, P. y Edlund, H. (2008). Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes*, 57(9), 2280–2287. <http://dx.doi.org/10.2337/db08-0307>
- Estrada-Velasco, B. I., Cruz, M., García-Mena, J., Valladares, A., Peralta, J., Guna, M. R., et al. (2015). La obesidad infantil como consecuencia de la interacción entre firmicutes y el consumo de alimentos con alto contenido energético. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3), 1074–1081. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8302>
- Feinle, C., O'Donovan, D., Doran, S., Andrews, J. M., Wishart, J., Chapman, I., et al. (2003). Effects of fat digestion on appetite APD motility, and gut hormones in response to duodenal fat infusion in humans. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 284(5), 798–807. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00512.2002>
- Gentilcore, D., Chaikomin, R., Jones, K. L., Russo, A., Feinle-Bisset, C., Wishart, J. M., et al. (2006). Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(6), 2062–2067. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2644>
- Gupta, S., Knight, A. G., Gupta, S., Keller, J. N. y Bruce-Keller, A. J. (2012). Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 120(6), 1060–1071. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07660.x>
- Hand, K. V., Bruen, C. M., O'Halloran, F., Panwar, H., Calderwood, D., Giblin, L., et al. (2013). Examining acute and chronic effects of short- and long-chain fatty acids on peptide YY (PYY) gene expression, cellular storage and secretion in STC-1 cells. *European Journal of Nutrition*, 52(4), 1303–1313. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-012-0439-9>
- Harden, C. J., Jones, A. N., Maya-Jimenez, T., Barker, M. E., Hepburn, N. J., Garaiova, I., et al. (2012). Effect of different long-chain fatty acids on cholecystokinin release in vitro and energy intake in free-living healthy males. *British Journal of Nutrition*, 108(04), 755–758. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511006003>
- Hauge, M., Vestmar, M. A., Husted, A. S., Ekberg, J. P., Wright, M. J., di Salvo, J., et al. (2015). GPR40 (FFAR1) — Combined Gs and Gq signaling invitro is associated with robust incretin secretagogue action ex vivo and in vivo. *Molecular Metabolism*, 4(1), 3–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2014.10.002>
- Holland, W. L., Bikman, B. T., Wang, L. P., Yuguang, G., Sargent, K. M., Bulchand, S., et al. (2011). Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121(5), 1858–1870. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI43378>
- Jamshidi, N. y Taylor, D. A. (2001). Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *British Journal of Pharmacology*, 134(6), 1151–1154. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704379>
- Joosten, M. M., Balvers, M. G., Verhoeckx, K. C., Hendriks, H. F. y Witkamp, R. F. (2010). Plasma anandamide and other N-acyl ethanolamines are correlated with their corresponding free fatty acid levels under both fasting and non-fasting conditions in women. *Nutrition & Metabolism*, 7, e-49. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-7-49>
- Kim, E., Liu, N. C., Yu, I. C., Lin, H. Y., Lee, Y. F., Sparks, J. D., et al. (2011). Metformin inhibits nuclear receptor TR4-mediated hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression with altered insulin sensitivity. *Diabetes*, 60(5), 1493–1503. <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0393>
- Kim, H. S., Hwang, Y. C., Koo, S. H., Park, K. S., Lee, M. S., Kim, K. W., et al. (2013). PPAR- $\gamma$  activation increases insulin secretion through the up-regulation of the free fatty acid receptor GPR40 in pancreatic  $\beta$ -cells. *Plos One*, 8(1), 23–29. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050128>
- Kim, J., Carlson, M. E., Kuchel, G. A., Newman, J. W. y Watkins, B. A. (2016). Dietary DHA reduced downstream endocannabinoid and inflammatory gene expression, epididymal fat mass, and improved aspects of glucose use in muscle in C57BL/6J mice. *International Journal of Obesity*, 40(1), 129–137. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.135>
- Kumar, P., Kumar, A. y Song, Z. H. (2014). Structure-activity relationships of fatty acid amide ligands in activating and desensitizing G protein-coupled receptor 119. *European Journal of Pharmacology*, 723(1), 465–472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.044>
- Land, B. B., Narayanan, N. S., Liu, R. J., Gianessi, C. A., Brayton, C. E., Grimaldi, D. M., et al. (2014). Medial prefrontal D1 dopamine neurons control food intake. *Nature Neuroscience*, 17(2), 248–253. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3625>
- Li, C., Jones, P. M. y Persaud, S. J. (2010). Cannabinoid receptors are coupled to stimulation of insulin secretion from mouse MIN6 beta-cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 26(2), 187–196. <http://dx.doi.org/10.1159/000320527>
- Lim, J. C., Lim, S. K., Han, H. J. y Park, S. H. (2010). Cannabinoid receptor 1 mediates palmitic acid-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in human renal proximal tubular cells. *Journal of Cellular Physiology*, 225(3), 654–663. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.22255>
- Lo Verme, J., Fu, J., Astarita, G., La Rana, G., Russo, R., Calignano, A., et al. (2005). The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  mediates the anti-inflammatory



- actions of palmitoylethanolamide. *Molecular Pharmacology*, 67(1), 15–19. <http://dx.doi.org/10.1124/mol.104.006353>
- Loría, E. y Salas, E. (2014). Sobrepeso e integración económica en México. *Economía Informa*, 389, 3–18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0185-0849\(14\)72171-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0185-0849(14)72171-1)
- Lozano, J., Segura, A. y Fernández, A. (2009). Composición del aceite de oliva. En A. Fernández y A. Segura (Eds.), *Aceite de oliva virgen: Tesoro de Andalucía* (pp. 197–224). España: Fundación Unicaja.
- Malik, Z., Baik, D. y Schey, R. (2015). The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Current Gastroenterology Reports*, 17(2) <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-015-0429-1>
- Maljaars, J., Romeyn, E. A., Haddeman, E., Peters, H. P. F. y Masclee, A. M. (2009). Effect of fat saturation on satiety, hormone release, and food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(4), 1019–1024. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27335>
- Mari-Sanchis, A., Beunza, J. J., Bes-Rastrollo, M., Toledo, E., Basterra, F. J., Serrano-Martínez, M., et al. (2011). Consumo de aceite de oliva e incidencia de diabetes mellitus en la cohorte española seguimiento Universidad de Navarra (SUN). *Nutrición Hospitalaria*, 26(1), 137–143.
- Mateu, A., Ramudo, L., Manso, M. A. y de Dios, I. (2015). Crosstalk between TLR4 and PPAR $\gamma$  pathways in the arachidonic acid-induced inflammatory response in pancreatic acini. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 69, 132–141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2015.10.022>
- McKillop, A. M., Moran, B. M., Abdel-Wahab, Y. H. A. y Flatt, P. R. (2013). Evaluation of the insulin releasing and antihyperglycaemic activities of GPR55 lipid agonists using clonal beta-cells, isolated pancreatic islets and mice. *British Journal of Pharmacology*, 170(5), 978–990. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12356>
- Mennella, I., Ferracane, R., Zucco, F., Fogliano, V., Vitaglione, P., Vitaglione, M., et al. (2015). Food liking enhances the plasma response of 2-arachidonoylglycerol and of pancreatic polypeptide upon modified sham feeding in humans. *Journal of Nutrition*, 145(9), 2169–2175. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.114.207704>
- Mennella, I., Savarese, M., Ferracane, R., Sacchi, R. y Vitaglione, P. (2015). Oleic acid content of a meal promotes oleoylethanolamide response and reduces subsequent energy intake in humans. *Food & Function*, 6(1), 204–210. <http://dx.doi.org/10.1039/c4fo00697f>
- Milligan, G., Ulven, T., Murdoch, H. y Hudson, B. D. (2014). G-protein-coupled receptors for free fatty acids: Nutritional and therapeutic targets. *British Journal of Nutrition*, 111(1), 3–7. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513002249>
- Montes, N., Millar, I., Provoste, R., Martínez, N., Fernández, D., Morales, G., et al. (2016). Absorción de aceite en alimentos fritos. *Revista Chilena de Nutrición*, 43(1), 87–91. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182016000100013>
- Ogawa, N., Ito, M., Yamaguchi, H., Shiuchi, T., Okamoto, S., Wakitani, K., et al. (2012). Intestinal fatty acid infusion modulates food preference as well as calorie intake via the vagal nerve and midbrain-hypothalamic neural pathways in rats. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(9), 1312–1320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.02.011>
- Oiso, S., Nobe, M., Iwasaki, S., Nii, W., Goto, N., Seki, Y., et al. (2015). Inhibitory effect of oleic acid on octanoylated ghrelin production. *Journal of Oleo Science*, 64(11), 1185–1192. <http://dx.doi.org/10.5650/jos.ess15137>
- Okun, E., Griffioen, K. J., Rothman, S., Wan, R., Cong, W. N., de Cabo, R., et al. (2014). Toll-like receptors 2 and 4 modulate autonomic control of heart rate and energy metabolism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 36, 90–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.013>
- Onaivi, E. S., Carpio, O., Ishiguro, H., Schanz, N., Uhl, G. R. y Benno, R. (2008). Behavioral effects of CB2 cannabinoid receptor activation and its influence on food and alcohol consumption. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1139, 426–433. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1432.035>
- Palou, A., Bonet, M. L., Picó, C. y Rodríguez, A. M. (2004). Nutrigénica y obesidad. *Revista Médica Universidad Navarra*, 48(2), 36–48.
- Parra, D., Ramel, A., Bandarra, N., Kiely, M., Martínez, J. A. y Thorsdottir, I. (2008). A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. *Appetite*, 51(3), 676–680. <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2008.06.003>
- Paterniti, I., Impellizzeri, D., Crupi, R., Morabito, R., Campolo, M., Esposito, E., et al. (2013). Molecular evidence for the involvement of PPAR- $\delta$  and PPAR- $\gamma$  in anti-inflammatory and neuroprotective activities of palmitoylethanolamide after spinal cord trauma. *Journal of Neuroinflammation*, 10(1), 20. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-10-20>
- Petersen, G., Sorensen, C., Schmid, P. C., Artmann, A., Tang-Christensen, M., Hansen, S. H., et al. (2006). Intestinal levels of anandamide and oleoylethanolamide in food-deprived rats are regulated through their precursors. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1761(2), 143–150. <http://dx.doi.org/10.1007/s00239-004-0305-3>
- Ramos-Morales, N., Marín-Flores, J., Rivera-Maldonado, S. y Silva-Ramales, Y. (2006). Obesidad en la población escolar y la relación con el consumo de comida rápida. *Index de Enfermería*, 15(55), 9–16.
- Raso, G. M., Santoro, A., Russo, R., Simeoli, R., Paciello, O., di Carlo, C., et al. (2014). Palmitoylethanolamide prevents metabolic alterations and restores leptin sensitivity in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 155(4), 1291–1301. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1823>
- Reséndiz, A. M., Hernández, S. V., Sierra, M. A. y Torres, M. (2014). Hábitos de alimentación de pacientes con obesidad severa. *Nutrición Hospitalaria*, 31(2), 672–681. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.2.7692>
- Rigamonti, A. E., Piscitelli, F., Aveta, T., Agosti, F., de Col, A., Bini, S., et al. (2015). Anticipatory and consummatory effects of (hedonic) chocolate intake are associated with increased circulating levels of the orexigenic peptide ghrelin and endocannabinoids in obese adults. *Food & Nutrition Research*, 59, 29678. <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v59.29678>
- Román, S., Ojeda-Granados, C. y Panduro, A. (2013). Genética y evolución de la alimentación de la población en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 21(1), 42–51.
- Rubio, M. A. (2002). Enfermedad cardiovascular y grasas: «Amigo o villano». *Endocrinología y Nutrición*, 49(5), 145–167.
- Sakamoto, Y., Inoue, H., Kawakami, S., Miyawaki, K., Miyamoto, T., Mizuta, K., et al. (2006). Expression and distribution of Gpr119 in the pancreatic islets of mice and rats: Predominant localization in pancreatic polypeptide-secreting PP-cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351(2), 474–480. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.10.076>
- Schmauber, B., Andrusis, M., Endrich, S., Lee, S. K., Josenhans, C., Müller-Hermelink, H. K., et al. (2004). Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4 TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 136(3), 521–526. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02464.x>
- Schrieks, I. C., Ripken, D., Stafleu, A., Witkamp, R. F. y Hendriks, H. F. J. (2015). Effects of mood inductions by meal ambiance and moderate alcohol consumption on endocannabinoids and N-acylethanolamines in humans: A randomized crossover trial. *Plos One*, 10(5), 1–15. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0126421>
- Schwinkendorf, D. R., Tsatsos, N. G., Gossnell, B. A. y Mashek, D. G. (2011). Effects of central administration of distinct fatty acids on hypothalamic neuropeptide expression and energy

- metabolism. *International Journal of Obesity*, 35(3), 336–344. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.159>
- Secretaría de Salud. (2013). Estrategia nacional para la prevención y el control del sobrepeso, la obesidad y la diabetes. México: Secretaría de Salud. Disponible en: [http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia\\_con\\_portada.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia_con_portada.pdf).
- Simopoulos, A. P. (2016). An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 1–17. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8030128>
- Suijun, W., Zhen, Y., Ying, G. y Yanfang, W. (2014). A role for trans-caryophyllene in the moderation of insulin secretion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 444(4), 451–454.
- Terrazzino, S., Berto, F., dalle Carbonare, M., Fabris, M., Guiotto, A., Bernardini, D., et al. (2004). Stearoylethanolamide exerts anorexic effects in mice via down-regulation of liver stearyl-coenzyme A desaturase-1 mRNA expression. *Faseb Journal*, 18(13), 1580–1582. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.03-1080fje>
- Ting, C. H., Chi, C. W., Li, C. P. y Chen, C. Y. (2015). Differential modulation of endogenous cannabinoid CB1 and CB2 receptors in spontaneous and splice variants of ghrelin-induced food intake in conscious rats. *Nutrition*, 31(1), 230–235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.008>
- Wang, S., Xiang, N., Yang, L., Zhu, C., Zhu, X., Wang, L., et al. (2016). Linoleic acid and stearic acid elicit opposite effects on AgRP expression and secretion via TLR4-dependent signaling pathways in immortalized hypothalamic N38 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 471(4), 566–571. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.031>
- Werner, N. A. y Koch, J. E. (2003). Effects of the cannabinoid antagonists AM281 and AM630 on deprivation-induced intake in Lewis rats. *Brain Research*, 967(1-2), 290–292. [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)04274-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-8993(02)04274-9)