

REGULACIÓN DE LA INGESTA ALIMENTARIA

Daniel Bunout

La regulación del balance de nutrientes depende de una estrecha relación entre lo que se ingiere y lo que se gasta. Se sabe que por algún sistema de control, los organismos vivos logran mantener un estado nutritivo relativamente constante a pesar de grandes variaciones en la ingesta de alimentos y en la actividad desarrollada. Esto sugiere que disponemos de un "ponderostato" que es capaz de regular la ingesta de nutrientes. Asimismo necesitamos señales que indiquen que ya nos hemos saciado después de una comida, las que también deben ser integradas a nivel de algún centro regulador.

Obviamente la ingesta de nutrientes no sólo es regulada por factores fisiológicos sino que también por estímulos, hedónicos derivados de la vista u olor de los alimentos, lo que también influye en la cantidad de alimentos que consumimos. En animales de experimentación este fenómeno se puede apreciar claramente. Al alimentar ratas con dietas llamadas "de

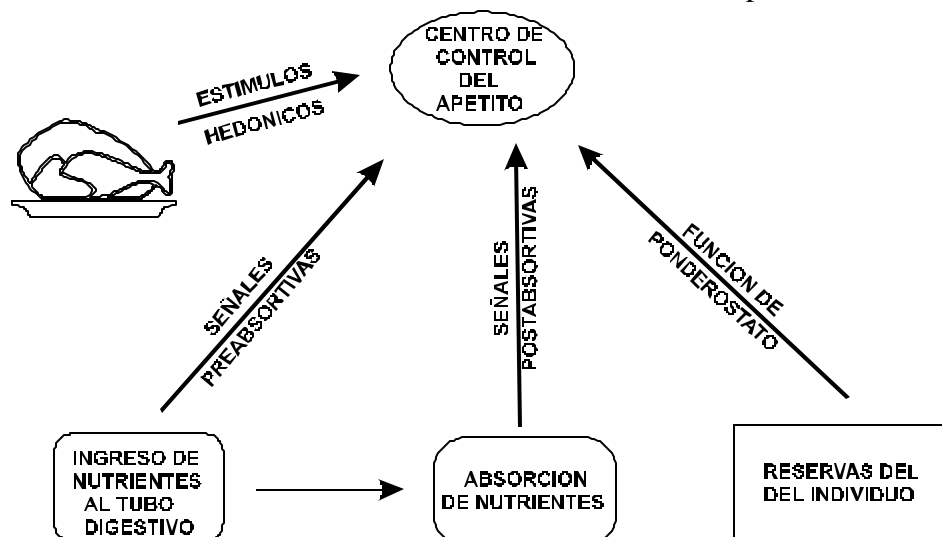
cafetería", o sea darles alimentos altamente apetecidos por ellas, la ingesta de alimentos aumenta notablemente y se desarrolla obesidad. Por lo tanto, en humanos y animales, el ponderostato antes mencionado también es influenciado por estímulos corticales, mucho mas difíciles de cuantificar y evaluar.

A.-CENTROS QUE REGULAN EL APETITO

Las regiones que regulan el apetito o "ponderostatos" se piensa que residen principalmente en el hipotálamo. El núcleo ventromedial del hipotálamo ha sido designado el centro de la saciedad, ya que la estimulación eléctrica de esta área inhibe la alimentación y produce respuestas catabólicas tales como activación de la glicogenólisis, disminución de la secreción gástrica y aumento de los niveles de ácidos grasos libres y glucagon. Las lesiones del hipotálamo ventromedial llevan a hiperfagia

y obesidad. En contraste, el hipotálamo lateral está involucrado en la iniciación de la alimentación y por lo tanto ha sido llamado centro de la alimentación.

Adicionalmente, la estimulación eléctrica de las regiones laterales del



hipotálamo produce una serie de reacciones anabólicas incluyendo el aumento de la liberación de insulina, síntesis hepática de glicógeno y secreción gástrica de ácido. Si embargo, el concepto que el hipotálamo ventral tiene dos centros de control del apetito es una sobre simplificación. El llamado centro de la saciedad está asociado con dos tractos nerviosos mayores- la vía serotoninérgica que se origina en el núcleo del rafe de la región pontina y que pasa por el hipotálamo ventromedial y el haz adrenérgico ventral que pasa por el área prefrontal en la vecindad del hipotálamo ventromedial y tiene proyecciones hacia el hipotálamo lateral. El hipotálamo ventromedial está asociado además con el tracto dopaminérgico nigro estriado. Estudios han mostrado que el hipotálamo medial tiene receptores adrenérgicos de los subtipos α -1 y α -2. La estimulación post sináptica de estos últimos por norepinefrina induce alimentación. En cambio en el hipotálamo prefrontal existen receptores β adrenérgicos y dopaminérgicos que inhiben la alimentación. Basados en estos hallazgos, se ha propuesto un modelo adrenérgico general del control de la alimentación. En este modelo, existe un mecanismo noradrenérgico general que aumenta la alimentación (presumiblemente por una inhibición mediada por receptores α 2-adrenérgicos de un sistema descendente de control de la saciedad) mientras que un mecanismo β adrenérgico/dopaminérgico disminuye la ingesta de alimentos. La inhibición de la alimentación por agonistas serotoninérgicos como la fenfluramina, parece depender de una acción inhibitoria de la serotonina sobre el mecanismo noradrenérgico del núcleo paraventricular.

SUSTANCIAS QUE REGULAN LA INGESTA DE ALIMENTOS

Existen numerosas sustancias que actúan directa o indirectamente sobre estos centros hipotalámicos llevando estímulos de saciedad o de ingesta de alimentos. Estas sustancias son de naturaleza peptídica o no peptídica. Se supone que la acción concertada de todas ellas regula las conductas de ingesta de alimentos o saciedad. A continuación se revisarán las moléculas más conocidas y su mecanismo de acción.

I SUSTANCIAS PEPTIDICAS QUE REGULAN LA INGESTA DE ALIMENTOS:

1.- Hormonas gastrointestinales:

i.- CCK:

Es un polipéptido liberado por el duodeno cuando este se distiende, que tiene un efecto de saciedad especialmente cuando se inyecta en forma experimental a nivel periférico. El efecto de saciedad de este polipéptido se bloquea con la vagotomía e inhibe fundamentalmente la ingesta de carbohidratos. La acción de CCK también estimula la liberación de ocitocina y aumenta la capacidad de memoria. Sin embargo, su acción a dosis fisiológicas es débil por lo que se piensa que actúa en forma sinérgica con otras hormonas tales como glucagon.

ii.- Bombesina:

Este péptido es liberado como respuesta a la distensión gástrica e inhibe la

ingesta de alimentos. A diferencia de la CCK, la vagotomía no inhibe su acción de saciedad por lo que se piensa que actúa directamente a nivel hipotalámico.

iii.- Somatostatina:

También liberada en respuesta a la distensión gástrica, es un estímulo de saciedad que actúa a través del vago.

2.- Hormonas pancreáticas:

La insulina parece tener un efecto dual, dependiendo del tiempo que permanece elevada. El aumento agudo de sus niveles, produce hipoglicemia, un efecto monitoreado directamente por el cerebro, y estimula la ingesta de alimentos. Por el contrario, niveles crónicamente elevados de insulina, en presencia de normo o hiperglicemia, tienden a inhibir la ingesta alimentaria.

Al parecer, la insulina cumple un papel muy importante para iniciar una comida. Se ha visto en animales que previo al inicio de una comida, la insulina aumenta y la glicemia cae transitoriamente, estimulando la alimentación. Si se bloquea esta pequeña caída de la glicemia, el animal no empieza a alimentarse.

El glucagon, que se libera después del consumo de alimentos, suprime la alimentación en diferentes especies. Su efecto parece ser secundario a cambios metabólicos que ocurren en el hígado y depende de una innervación vagal intacta.

El polipeptido pancreático también tiene un efecto inhibitorio de la alimentación.

3.- Sacietinas:

Se han purificado a partir de sangre humana, dos glicoproteínas de acción anorexígena de acción prolongada las que se han llamado sacietina y sacietina-D. Pequeñas concentraciones de estas sustancias provocan un efecto de saciedad cuando se inyectan directamente en los ventrículos cerebrales. Otro producto que también provoca saciedad es el ácido 3,4 dihidroxibutanoico, cuyos niveles aumentan después de deprivaciones prolongadas de alimentos.

4.- Péptidos opioides:

Los opioides tienen un efecto tanto periférico como central aumentando la ingesta de alimentos. Éstos no inician sino más bien mantienen ingesta. Se sabe que los opioides modulan la hiperfagia secundaria a estrés, uno de los modelos animales clásicos de hiperfagia. La dinorfina, agonista endógeno de receptores κ es uno de los opioides con acción más potente. La acción de agonistas μ y δ es más dudosa, pero la δ -endorfina y su receptor tiene claramente un efecto estimulador de la ingesta alimentaria. Se supone que la acción central de estos opioides ocurre a nivel del núcleo paraventricular y dorsomedial del hipotálamo.

El efecto de estos opioides en humanos es también marcador. Al parecer estimulan, más que el hambre, el gusto por comidas altamente apetecibles.

5.-Neuropéptido Y:

Se ha demostrado que la inyección intraventricular de neuropéptido Y aumenta la ingesta de alimentos. La inyección repetida de

neuropéptido Y o el péptido YY llevan a hiperfagia continua y aumento de peso y al parecer no se desarrolla tolerancia al efecto de este compuesto.

6.- Galanina y Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento:

Ambos péptidos aumentan la ingesta después de ser administrados a nivel de sistema nervioso central.

7.- Factor liberador de corticotrofina (CRF):

Este tiene un potente poder anorexígeno después de ser administrado centralmente en animales de experimentación. Su acción es ejercida a nivel del núcleo paraventricular. Además de su efecto directo, reduce la alimentación estimulada por una serie de agentes farmacológicos. Algunas evidencias sugieren que el CRF tiene una acción moduladora y coordinadora de diversos factores que modulan la ingesta alimentaria. El CRF tiene una acción atenuadora de la sensación de hambre en ratas sometidas a ayunos prolongados. También estimula la liberación de β -endorfina y dinorfina, que a su vez estimularían conductas de búsqueda de alimentos. Por su parte, β -endorfina y dinorfina inhiben la liberación de CRF. La serotonina, que inhibe el hambre, estimula la liberación de CRF y la norepinefrina, cuya acción es opuesta a serotonina, inhibe la liberación de CRF.

8.- Otros péptidos anorexígenos:

Existen numerosos otros péptidos que disminuyen la ingesta de alimentos después de ser administrados a nivel central. Entre estos se

debe mencionar la ceruleína, TRH, neurotensina, calcitonina y polipéptido vasoactivo intestinal.

II SUSTANCIAS NO PEPTIDICAS QUE REGULAN LA INGESTA DE ALIMENTOS:

1.- Norepinefrina:

Se sabe que esta sustancia aumenta la ingesta de alimentos cuando se inyecta en el núcleo paraventricular por un mecanismo mediado por receptores α_2 -adrenergicos. Éstos también inhiben la liberación de un inhibidor de la alimentación que, como se dijo anteriormente, lo más probable es que sea el CRF.

2.- Serotonina:

La serotonina inhibe la alimentación en el núcleo paraventricular, antagoniza los efectos de la norepinefrina y estimula la acción de CRF. La acción primordial de serotonina es inducir saciedad, más que inhibir el hambre. Al parecer los opioides también regulan la acción de serotonina, ya que los niveles de β -endorfina aumentan en animales sometidos a los efectos de fenfluramina, que estimula la liberación de serotonina.

3.- Dopamina:

Tanto dopamina como L-dopa aumentan la ingesta cuando se inyectan en el hipotálamo lateral. El sistema dopaminérgico es extraordinariamente sensible a la administración de agonistas opiáceos. Los antagonistas de opiáceos inhiben la alimentación inducida por dopamina y viceversa.

4.- Otros neurotransmisores:

El GABA, inyectado en el núcleo ventromedial, induce alimentación, mientras que inyecciones en el hipotálamo lateral inducen anorexia. Las benzodiazepinas, agonistas GABAérgicos aumentan la ingesta en diversas especies animales.

Se ha visto que las prostaglandinas son potentes inhibidores de la ingesta en diversas especies. Puede que estas sustancias actúen como sensores fisiológicos de los niveles de ácidos grasos libres.

SEÑALES DE SACIEDAD

Habiendo descrito ya los mediadores del apetito y sus lugares de acción, es importante referirse a las diversas señales que inducen saciedad después de una comida. Estas se han dividido en preabsortivas o aquellas que se generan antes de la absorción de alimentos y postabsortivas, producto de la entrada de alimentos o sus metabolitos al torrente circulatorio.

1.- SEÑALES PREABSORTIVAS:

La distensión del estómago por la llegada de alimentos despierta las primeras señales de saciedad. Esto ha sido demostrado clásicamente en el modelo de ratas con fístula gástrica, las que continúan comiendo indefinidamente mientras la fístula esté abierta. La velocidad de vaciamiento gástrico también influencia las señales de saciedad. Asimismo, la llegada de alimentos al duodeno y al yeyuno

también despertará saciedad. Tres son los receptores que pudieran activarse con la llegada de alimentos al tubo digestivo: receptores de distensión, osmoreceptores o quimiorreceptores. Estos últimos son los receptores cuya existencia está más en duda. Los mediadores de estas señales de saciedad son probablemente las hormonas gastrointestinales que, vía vago o directamente, llevan la información al hipotálamo.

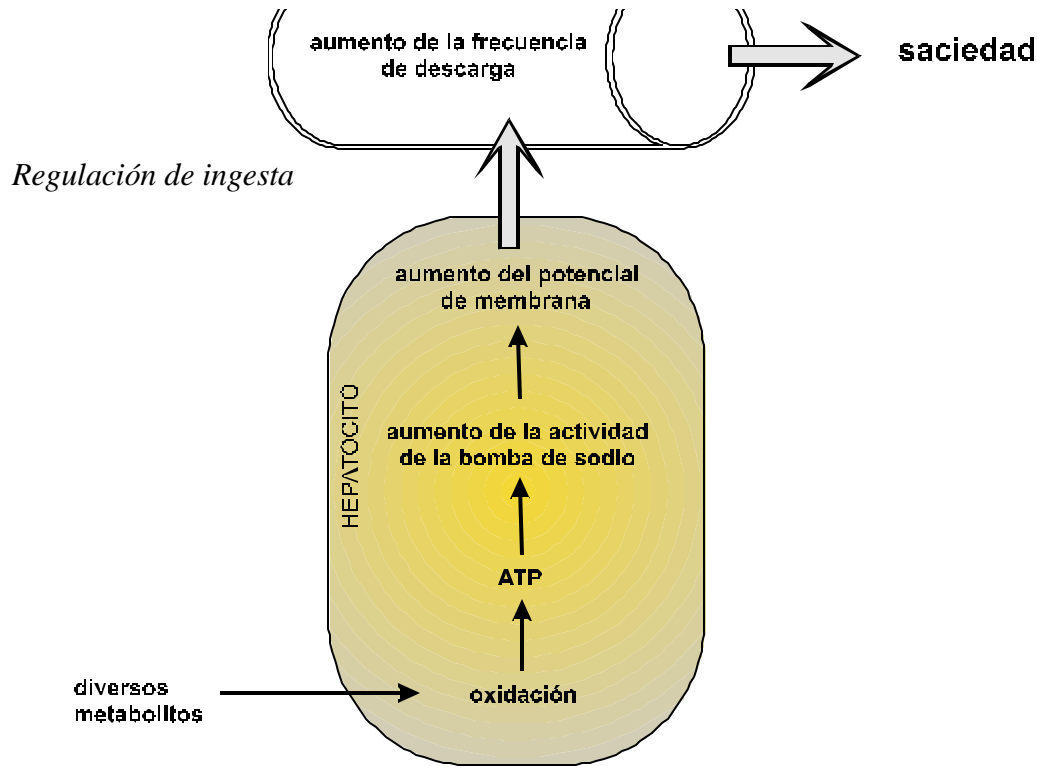
2.- SEÑALES POSTABSORTIVAS:

Una vez que los nutrientes son absorbidos, el cambio en sus niveles plasmáticos o los efectos de su oxidación actúan también como señales de saciedad. Es posible que los niveles circulantes de alguno de estos nutrientes, pudieran informar al hipotálamo del grado de acumulación de tejido adiposo, lo que permite mantener un estado nutritivo constante.

a.- Efectos de nutrientes circulantes:

La glucosa es ampliamente utilizada como combustible por el sistema nervioso central e inicialmente se planteó la existencia de glucorreceptores en hipotálamo que eran capaces de monitorear los cambios en niveles circulantes. Sin embargo no hay una relación estrecha entre cambios de la glicemia y sensación de hambre. El ejemplo más claro es el diabético descompensado, que tiene una hiperfagia a pesar de mantener una glicemia alta. Esto ha hecho pensar que el efecto de la glucosa no depende de sus niveles sino de sus niveles de oxidación en tejidos, especialmente el hígado.

Los niveles de ácidos grasos libres, reflejan el grado de acumulación de tejido adiposo y pudieran contribuir a una regulación a



6

oxidación dihidroxiacetona y oxaloacetato no tienen ningún efecto, lo que indica que la etapa de oxidación era importante. Asimismo la oxidación de lactato a piruvato y finalmente a

largo plazo de la ingesta alimentaria. De acuerdo con esta hipótesis, niveles altos de ácidos grasos o glicerol serían señales de saciedad. Sin embargo, la β -oxidación de ácidos grasos también representa un estímulo de saciedad y su inhibición aumenta la ingesta de alimentos en ratas.

Otros metabolitos, como glicerol, malato, 3-hidroxibutirato, lactato o piruvato, son capaces de inhibir la ingesta de alimentos en ratas. Asimismo, la elevación de los niveles de aminoácidos circulantes, utilizando soluciones parenterales de aminoácidos, también inhibe el hambre.

b.- Efectos de la oxidación de nutrientes:

Existe evidencia, como se dijo previamente que cambios en la oxidación hepática de diverso metabolitos pueden afectar la conducta alimentaria a través de señales que son transportadas al hipotálamo por vía vagal.

El efecto de la glucosa como señal de saciedad a nivel hepático, al parecer depende de algún cambio en el metabolismo de sus productos de oxidación. Mientras el glicerol y malato deprimen el hambre, sus productos de

acetil-CoA son importantes señales de saciedad. Ya que el piruvato, glicerol, malato e hidroxibutirato son todos oxidados por enzimas mitocondriales, se ha postulado que la generación de equivalentes reducidos en la mitocondria puede ser el factor común que explique su efecto hipofágico.

La entrega de equivalentes reducidos aumentaría la síntesis de ATP y por lo tanto el recambio de ATP. En la medida que aumenta este recambio, también aumenta la acción de la bomba Na-K de membrana. Esto ha sido confirmado al observar que la razón ATP/ADP y la respiración dependiente de la bomba Na-K aumentan mas en ratas alimentadas, que en ratas en ayunas. El aumento de actividad de esta enzima está estrechamente ligado al aumento del potencial de membrana del hepatocito, el que aumentaría la frecuencia de descarga del vago y llevaría una señal de saciedad al hipotálamo. Se ha bloqueado la actividad de la enzima con inyecciones intraperitoneales de uabaina en ratas, lo que lleva a hiperfagia. El rol del vago en la secuencia antes mencionada queda de

manifiesto, al bloquearse el efecto hiperfágico de la uabaina con la vagotomía.

Además de aumentar los niveles de equivalentes reducidos, la oxidación de metabolitos es siempre termogénica. La elevación de la temperatura podría ser otro factor que relacionara la estimulación del metabolismo oxidativo hepático con señales de saciedad. El vago hepático tiene fibras termosensitivas que responden con un aumento en la frecuencia de descarga a pequeñas alzas de la temperatura del hígado. Asimismo, la elevación de la temperatura del hígado dentro de límites fisiológicos, genera saciedad.

c.-Efectos de la oxidación de nutrientes sobre la selección de alimentos específicos:

Como se sabe, la serotonina, uno de los mediadores de saciedad, es un metabolito del triptofano. La ingesta de carbohidratos, estimula la secreción de insulina que a su vez estimula la captación de la mayoría de los aminoácidos por tejidos periféricos como el músculo. Sin embargo, los niveles de triptofano no son modificados por la insulina, por lo que aumenta la proporción de triptofano en relación a los otros aminoácidos. Ya que el triptofano compete con otros aminoácidos en su paso por la barrera hematoencefálica, el efecto final de la insulina será estimular la entrada de triptofano al sistema nervioso central, donde será convertido en serotonina en el núcleo del rafe. La serotonina a su vez inhibirá la ingesta de alimentos y especialmente de carbohidratos.

Ha sido difícil probar esta hipótesis, pero existe evidencia experimental que la proporción de carbohidratos de una dieta efectivamente altera la relación triptofano/aminoácidos neutros y que la inyección de serotonina en el núcleo

paraventricular inhibe preferentemente la ingesta de carbohidratos.

Todos los mecanismos que se han mencionado como reguladores del apetito tienen una base experimental, pero aun existen muchas interrogantes acerca del mecanismo que lleva a regular la ingesta de alimentos en condiciones normales y especialmente en humanos. Es importante destacar que muchas de las hormonas y sustancias no hormonales que tienen un rol en la regulación de ingesta de nutrientes, también modifican el metabolismo energético y la termogénesis. No podemos olvidar que el hipotálamo también participa en la termoregulación, probablemente modificando la producción de calor a nivel de la grasa parda. Por lo tanto, todo el sistema mencionado probablemente no solo regula la ingesta de alimentos, sino también el destino metabólico de ellos. Lo único que podemos concluir es que, de alguna manera, adaptamos nuestra ingesta y metabolismo para mantener un estado nutritivo relativamente constante, en la medida que dispongamos de alimentos suficientes.

FUNCION DE PONDEROSTATO

Las hormonas leptina e insulina, cuyas concentraciones circulantes son proporcionales a la cantidad de tejido adiposo de un individuo, tendrían un efecto de saciedad y actuarían como sensores de la cantidad de grasa de un sujeto. La leptina es sintetizada en los adipocitos y secretada a la circulación. En cambio la secreción de insulina es estimulada por la resistencia periférica a esta hormona,

generada por la acumulación de grasa. Ambas hormonas inhiben la síntesis y liberación de neuropéptido Y desde el núcleo arcuato. Este péptido tiene un potente efecto orexígeno y actúa posiblemente sobre el núcleo paraventricular. Este péptido también estimula la acción de la lipoprotein lipasa, favoreciendo la acumulación de grasa en el tejido adiposo. Durante el ayuno, también se estimula el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, que también permitirían una mayor liberación de

neuropéptido Y, ya que los corticoides aumentan la expresión del gen del este péptido. Además, la activación de este eje inhibiría la secreción y acción de una serie de estímulos catabólicos y termogénicos.

De esta manera, leptina e insulina por una llado y el neuropéptido Y por el otro, constituirían un circuito de retroalimentación negativa para censar las reservas grasas de un organismo y regular la ingesta de alimentos.