

Moléculas cerebrales y APETITO



Eric Murillo Rodríguez, Carlos Eduardo Rodríguez Solís,
Óscar Arias Carrión y Elda Pacheco Pantoja

¿Qué es la obesidad?

Los términos “sobrepeso” y “obesidad” se refieren a una serie de problemas de salud. El sobrepeso se define como el peso adicional en el cuerpo, sea éste en músculo, hueso, grasa o agua, mientras que la obesidad es un exceso de grasa en el cuerpo.

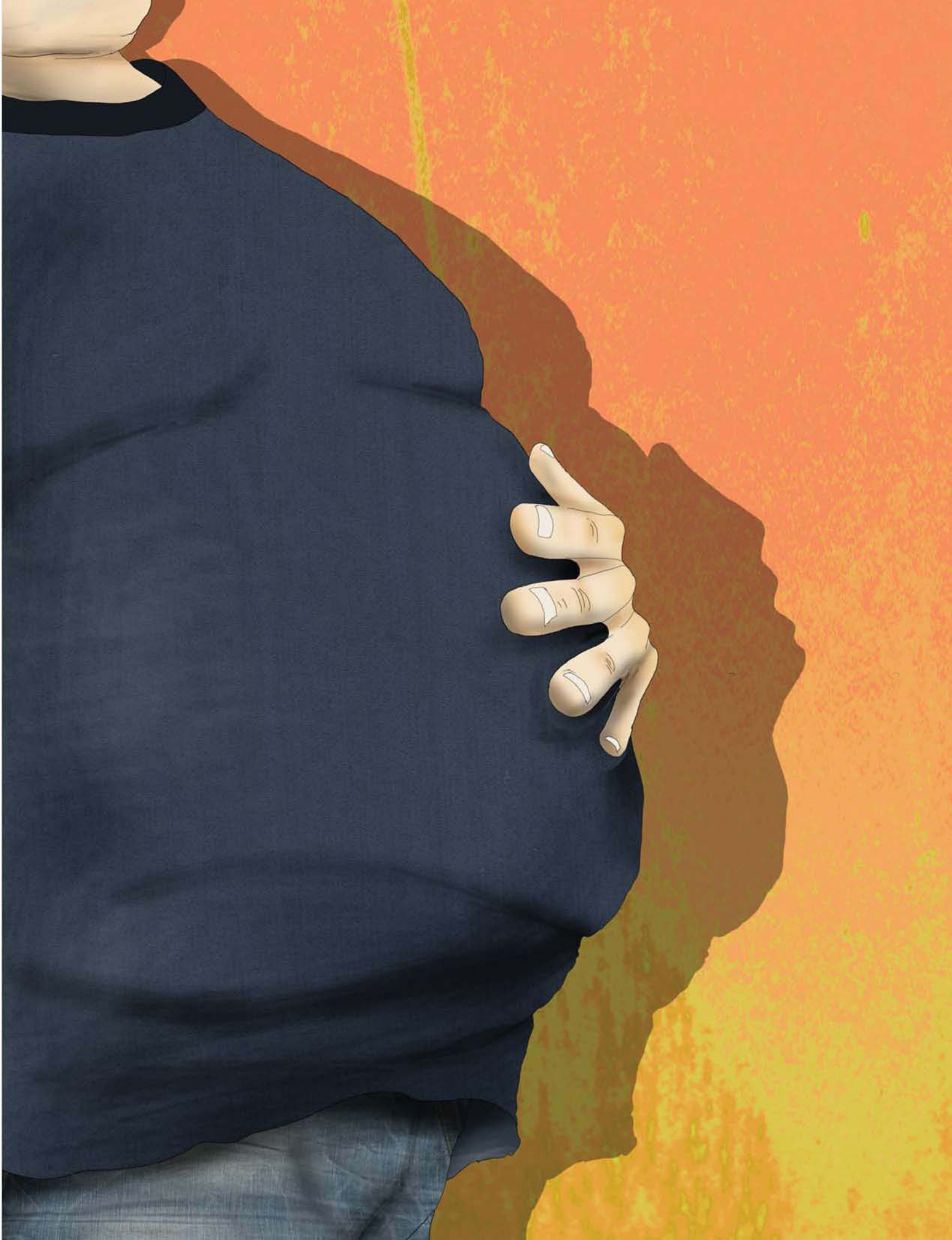
Hoy en día la obesidad es considerada en el mundo como un problema de salud pública, y ha tomado el nivel de epidemia en diferentes países, como los Estados Unidos de América, donde de acuerdo con sus Institutos de Salud el 66 por ciento de los adultos son obesos (win.niddk.nih.gov/statistics/index.htm). Por su parte, México, según cifras proporcionadas por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), ocupa un alarmante segundo lugar a nivel mundial en índices de obesidad en adultos. Estos datos son corroborados por la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*, la cual cuantifica el sobrepeso y la obesidad en población adulta a partir de su *índice de masa corporal* (IMC). En dicha encuesta se describe que a nivel nacional la prevalencia de sobrepeso en hombres es mayor que en las mujeres: 43.2 y 37 por ciento, respectivamente. Adicionalmente, la encuesta indica que la prevalencia de obesidad es mayor en las mujeres (34.4 por ciento) que en los hombres (23.5 por ciento). En este punto, la epidemiología de la obesidad en todo el territorio nacional muestra que el mayor

porcentaje de hombres obesos se encuentra en estados como Yucatán (31.9 por ciento), Quintana Roo (31.1 por ciento) y Tamaulipas (29.3 por ciento). Para las mujeres, las entidades federativas con mayor prevalencia de obesidad son Sonora (47.1 por ciento), Durango (45.5 por ciento) y Campeche (44.1 por ciento). Estos datos son respaldados por estadísticas proporcionadas por la Secretaría de Salud (portal.salud.gob.mx/).

Para entender el fenómeno y desarrollar de manera oportuna y pertinente estrategias terapéuticas para prevenir y tratar la obesidad, es importante llevar a cabo estudios para explorar los mecanismos neuromoleculares involucrados en la ingestión de alimento y la saciedad. En este sentido, por ejemplo, se han descrito numerosas moléculas que el cerebro produce y que se relacionan con el control de la ingestión de alimento y la sensación saciedad.

Entre la variedad de dichas moléculas que se conocen, existen dos compuestos que podrían tener un papel importante en la obesidad: un péptido (proteína pequeña) denominado *grelina*, que induce efectos *orexigénicos*, es decir, incrementa la ingestión de alimento; y un lípido (grasa) llamado *oleoiletanolamida*, el cual presenta propiedades *anoréxicas*, lo que significa que inhibe el consumo de comida.

En este trabajo revisaremos brevemente las funciones de estas dos moléculas y su relación con la ingestión de alimento y la saciedad.



Grelina

Es una molécula de naturaleza peptídica relacionada con el apetito, producida principalmente en las células del estómago. Se ha demostrado que los niveles de este péptido aumentan rápidamente en la sangre cuando el estómago se encuentra vacío. Tan pronto comemos, el estómago modifica su volumen debido al alimento ingerido y esto ocasiona, entre otros eventos, un decremento en la liberación de grelina.

El mecanismo por el que la grelina induce la ingestión de alimento es complejo. Sin embargo, se ha postulado que este péptido induce sus efectos orexigénicos mediante la liberación de la hormona del crecimiento, debido a que la grelina es un potente estimulador de la secreción de dicha hormona, conocida como un factor desencadenante de la ingestión de alimento. La grelina se ha relacionado también con la obesidad, debido a que sus niveles endógenos se han correlacionado negativamente con el índice de masa corporal.

La importancia de conocer el papel de la grelina en la ingestión de alimento permitiría elaborar dietas *integrativas*. Por ejemplo, cuando las personas pierden peso haciendo dietas, las concentraciones de grelina en el plasma aumentan. Por ello, se podría considerar el empleo, por ejemplo, de una vacuna anti-grelina con la cual se inhibiría la acción de esta sustancia en los sujetos que estén bajo un esquema de dieta. Otro enfoque experimental para controlar la obesidad podría ser el empleo de un fármaco que bloqueara los

receptores de grelina. Sin lugar a dudas, el desarrollo de dietas para el control de la obesidad deberá tomar en cuenta la evidencia existente sobre los efectos de la grelina en la ingestión de alimento.

Oleoiletanolamida

Entre la familia de lípidos que componen al cerebro se encuentra la *oleoiletanolamida*, que se ha evaluado en diferentes paradigmas y ha demostrado poseer propiedades neurobiológicas.

Por ejemplo, nuestro laboratorio ha reportado que al administrar oleoiletanolamida en el cerebro de ratas se induce un incremento en la vigilia durante la fase de luz, periodo en el cual los roedores preferentemente se encuentran durmiendo. Esto quiere decir que la oleoiletanolamida es un lípido inductor de vigilia, aun en periodos cuando el animal debería estar durmiendo. Además, la inyección de este lípido modifica la expresión de ciertos genes en regiones del sistema nervioso central relacionadas con la generación de la vigilia, como el hipotálamo y el núcleo dorsal del rafe.

En un principio, la oleoiletanolamida fue descrita como una molécula lipídica capaz de inducir anorexia en ratas. Los experimentos indican que los animales con libre acceso a alimento, pero que recibieron inyecciones de oleoiletanolamida, presentan un retraso en la aparición del periodo de alimentación, y este efecto va acompañado con una disminución en la cantidad de comida consumida. Podríamos resumir que oleoile-

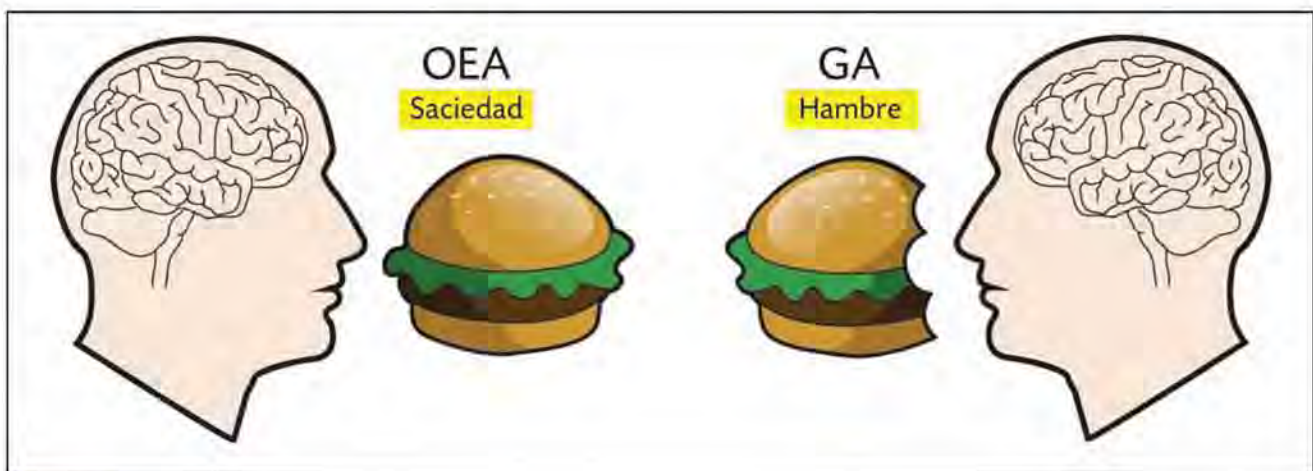


Figura 1.

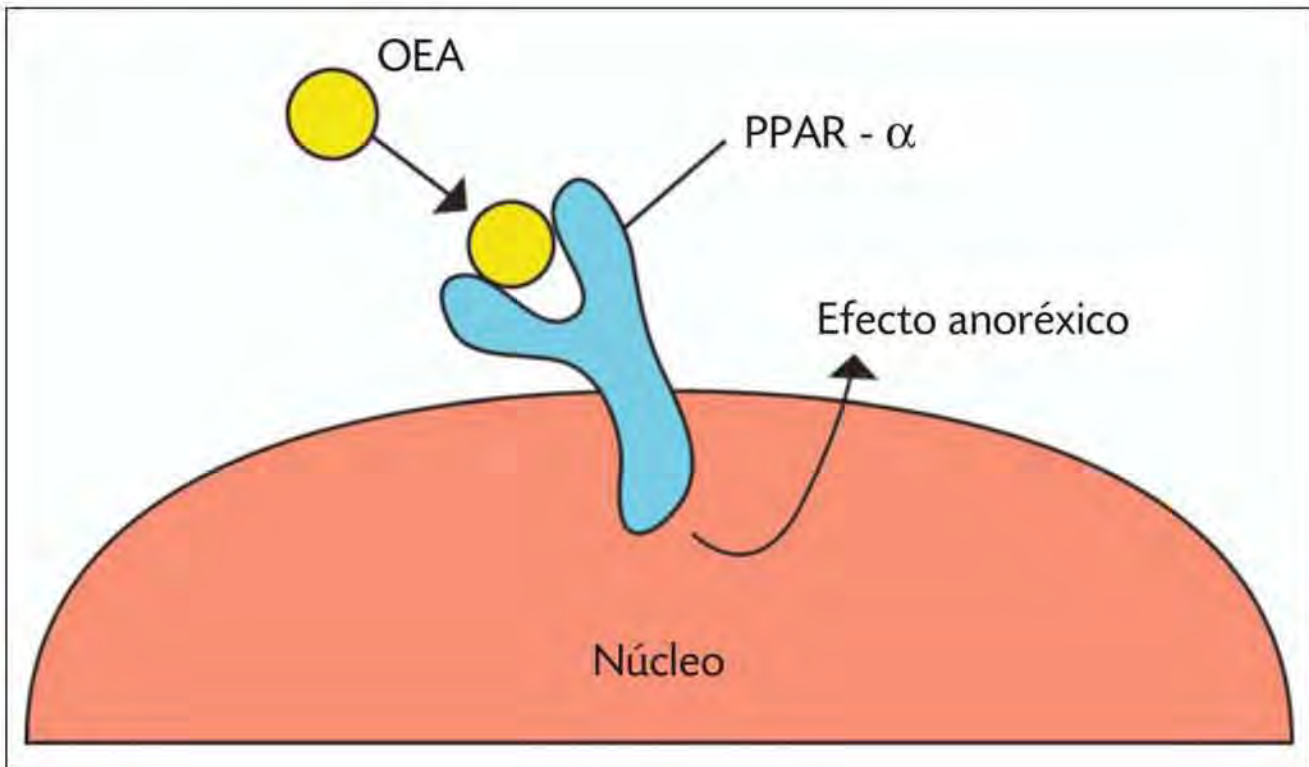


Figura 2.

tanolamida ocasiona que las ratas se tarden en comer, y además induce a que coman poco.

Se han explorado las diferentes vías neurofisiológicas por las que la oleoiletanolamida podría promover la anorexia. El mecanismo por el cual este lípido detiene la ingestión de alimento involucra la actividad de determinados elementos celulares, como el *receptor nuclear peroximal*, activado por el *factor proliferador alfa* (PPAR α). Experimentos farmacológicos que bloquean la actividad del receptor de PPAR α indican que los animales aumentan su ingesta de alimento y que se contrarresta el efecto anoréxico inducido por la oleoiletanolamida; este efecto ha sido evaluado en las células del intestino delgado, las cuales producen oleoiletanolamida. Así, se ha postulado que los efectos anoréxicos ocasionados por oleoiletanolamida se presentarían a nivel intestinal.

Este dato se refuerza con experimentos que han demostrado que inyecciones de oleoiletanolamida en el intestino (específicamente en el duodeno) ocasionan la liberación de oleoiletanolamida, mientras que al administrar carbohidratos en la misma región intes-

El desarrollo de novedosas terapias de control y prevención de la obesidad deberán contemplar la evidencia científica que existe sobre los efectos neurobiológicos que inducen la grelina y la oleoiletanolamida, en relación con la ingestión de alimento y la inducción de la saciedad

tinal no se induce la producción de oleoiletanolamida. Estos datos sugieren que oleoiletanolamida es producida en el intestino y actúa en ese nivel neurofisiológico, mediante la activación de los receptores a PPAR α .

Toda esta evidencia experimental podría ser usada para desarrollar terapias dirigidas al control de trastornos alimenticios como la obesidad y la misma anorexia. Sin lugar a dudas, existe un enorme horizonte de posibilidades para incluir en las dietas fármacos que actúen a nivel intestinal, en especial sobre los receptores de PPAR α . Sin embargo, necesitamos desarrollar más estudios para contar con evidencia sólida sobre los mecanismos de acción activados por la oleoiletanolamida.

Conclusiones

La obesidad es un problema de salud pública que interfiere con las actividades laborales y sociales del sujeto. Sumado a esto, la obesidad detona un aumento significativo en los costos de gastos médicos vinculados con diversas enfermedades relacionadas con la misma obesidad, como las cardiovasculares. El desarrollo de novedosas terapias de control y prevención de la obesidad deberán contemplar la evidencia científica que existe sobre los efectos neurobiológicos que inducen la grelina y la oleoiletanolamida, en relación con la ingestión de alimento y la inducción de la saciedad.

Eric Murillo Rodríguez es psicólogo y doctor en ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En la actualidad es profesor-investigador de la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac Mayab, en Mérida, Yucatán. Estudia la neurobiología de los endocannabinoides en el sueño. Es miembro de la Sociedad Mexicana para la Investigación y Medicina del Sueño y de la *Society for Neuroscience*, entre otras. Recibió el *Young Investigator Award*, otorgado por la *World Federation of Sleep Research Societies*. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.
eric.murillo@anahuac.mx

Carlos Eduardo Rodríguez Solís es estudiante de la Escuela de Psicología en la Universidad Anáhuac Mayab, en Mérida, Yucatán. Es miembro de la *Society for Neuroscience*.
elcloudy@gmail.com

Oscar Arias Carrión es investigador posdoctoral en el Departamento de Neurología de la Philipps University, en Alemania. Recibió el Premio Nacional de la Juventud (2006) y es miembro de numerosas sociedades científicas, entre ellas la *Society for Neuroscience*.

ariás@exp-neuro.de

Elda Pacheco Pantoja es doctora en ciencias por la Universidad de Liverpool, Gran Bretaña, donde se desempeñó como asistente honoraria de investigación. Actualmente labora como profesora-investigadora en la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac Mayab. Su interés científico se centra principalmente en el efecto de las hormonas gastrointestinales sobre el metabolismo óseo. Es miembro de la *European Calcified Tissue Society*.
elda.pacheco@anahuac.mx



Lecturas recomendadas

- Castañeda, T. R., J. Tong, R. Datta, M. Culler y M. H. Tschöp (2010), "Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism", *Front. Neuroendocrinol.* 31:44-60.
- Feillet, C. A. (2010), "Food for thoughts: feeding time and hormonal secretion", *J. Neuroendocrinol.* 22:620-628.
- Fu, J., y colaboradores (2003), "Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha", *Nature* 425:90-93.
- Gaetani, S., W. H. Kaye, V. Cuomo y D. Piomelli (2008), "Role of endocannabinoids and their analogues in obesity and eating disorders", *Eat Weight Disord.* 13:e42-e48.
- Guneli, E., M. Gumustekin y M. Ates (2010), "Possible involvement of ghrelin on pain threshold in obesity", *Med. Hypotheses* 74:452-454.
- Lo Verme, J., S. Gaetani, J. Fu, F. Oveisi, K. Burton y D. Piomelli (2005), "Regulation of food intake by oleylethanolamide", *Cell. Mol. Life. Sci.* 62:708-716.
- Murillo-Rodríguez, E., y colaboradores (2007), "Effects of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on the sleep-wake cycle, c-Fos expression and dopamine levels of the rat", *Eur. J. Pharmacol.* 562:82-91.
- Neary, M. T. y R. L. Batterham (2009), "Gut hormones: implications for the treatment of obesity", *Pharmacol. Ther.* 124:44-56.
- Obici, S. (2009), "Minireview: molecular targets for obesity therapy in the brain", *Endocrinol.* 150:2512-2517.
- Oveisi, F., S. Gaetani, K. T. Eng y D. Piomelli (2004), "Oleylethanolamide inhibits food intake in free-feeding rats after oral administration", *Pharmacol. Res.* 49:461-466.
- Rodríguez de Fonseca, F. y colaboradores (2001), "An anorexic lipid mediator regulated by feeding", *Nature* 414:209-212.
- Sangiao-Alvarellos, S. y colaboradores (2009), "Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion", *Endocrinology* 150:4562-4574.
- Schellekens, H., T. G. Dinan y J. F. Cryan (2010), "Lean mean fat reducing 'ghrelin' machine: hypothalamic ghrelin and ghrelin receptors as therapeutic targets in obesity", *Neuropharmacology* 58:2-16.
- Schwartz, G. J. y colaboradores (2008), "The lipid messenger oleylethanolamide links dietary fat intake to satiety", *Cell. Metab.* 8(4):281-288.
- Sculati, M., F. Rossi, H. Cena y C. Roggi (2010), "Effect of dietary glycemic index on food intake, adiposity and fasting plasma ghrelin levels in animals", *J. Endocrinol. Invest.* 4:250-253.
- Suzuki, K., K. A. Simpson, J. S. Minnion, J. C. Shillito y S. R. Bloom (2010), "The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation", *Endocr. J.* 57:359-372.