

# Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen  
Volume **13**

Número  
Number **2**

Abril-Junio  
April-June **2005**

*Artículo:*

## Péptidos anorexigénicos y su participación en la conducta alimentaria

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**



## Artículo de revisión

# Péptidos anorexigénicos y su participación en la conducta alimentaria

Lorraine Jaimes,\* Alejandro Cabrera-Wrooman,\*\* Alonso Vilches,\*\*\*  
Carolina Guzmán,\*\*\*\* Ignacio Camacho-Arroyo\*\*\*\*\*

- \* Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" y Escuela de Dietética y Nutrición ISSSTE.  
\*\* Instituto de Fisiología Celular, UNAM.  
\*\*\* Instituto Nacional de Pediatría e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.  
\*\*\*\* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".  
\*\*\*\*\* Facultad de Química, UNAM.

Correspondencia:  
Dr. Ignacio Camacho-Arroyo  
Facultad de Química,  
Universidad Nacional Autónoma de México,  
Coyoacán 04510, México  
Tel. 5622-3098 Fax. 5616-2010  
E-mail: igcamacho55@hotmail.com

Fecha de recepción: 29-Junio-2005  
Fecha de aceptación: 18-Julio-2005

## Resumen

La ingesta de alimentos y el gasto energético están regulados por un complejo sistema neuroendocrino que consiste de señales centrales, principalmente neuropeptidos, y de señales periféricas como la leptina. Varios neuropeptidos con acciones anorexigénicas (POMC, CART, CRH, TRH,  $\alpha$ -MSH, GLP-1 y PYY) así como orexigénicas (NPY, AgRP y MCH) participan en este complejo sistema de regulación. El ayuno o la restricción de alimentos modifican a su vez la expresión de estos neuropeptidos, la cual también es regulada por la leptina. Esta revisión se enfoca a la participación de los principales neuropeptidos anorexigénicos en la regulación de la ingesta de alimento y del peso.

**Palabras clave:** Anorexia, hipotálamo, POMC, CART, GLP-1, TRH, CRH,  $\alpha$ -MSH, leptina, PYY.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(2):67-74

## Abstract

*Food intake and energy expenditure are regulated by a complex neuroendocrine system consisting of central signals, mainly, neuropeptides and peripheral signals such as leptin. Several neuropeptides with anorexigenic (POMC, CART, CRH, TRH,  $\alpha$ -MSH, GLP-1 and PYY) as well as orexigenic (NPY, AgRP, and MCH) actions are involved in this complex regulating system. Starvation or food restriction lead to changes in the expression of these neuropeptides, which is also regulated by leptin. In this review the role of important anorexigenic neuropeptides on food intake and body weight regulation is summarized.*

**Key words:** Anorexia, hypothalamus, POMC, CART, GLP-1, TRH, CRH,  $\alpha$ -MSH, leptin, PYY.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(2):67-74

**Abreviaturas.** ACTH: Hormona adrenocorticotrópica, AgRP: Péptido relacionado al agutí, ARC: Núcleo arcuato, CART: Péptido relacionado a la cocaína y la anfetamina, CRH: Hormona liberadora de corticotropina, GLP-1: Péptido similar a glucagón-1, HDM: Hipotálamo dorsomedial, HL: Hipotálamo lateral, HVM: Hipotálamo ventromedial,  $\alpha$ -MSH: Hormona estimulante de los melanocitos, NPV: Núcleo paraventricular, NPY: Neuropéptido Y, POMC: Pro-opiomelanocortina, PYY: Péptido YY, SNC: Sistema nervioso central, TRH: Hormona liberadora de tirotropina, TSH: Tirotropina.

## INTRODUCCIÓN

La anorexia nervosa es un complejo trastorno alimenticio que afecta principalmente adolescentes y mujeres jóvenes. Este trastorno se caracteriza por alteraciones de la conducta alimentaria, rechazo a mantener el peso corporal mínimo normal, miedo intenso a ganar peso y alteración en la percepción de la imagen corporal. La anorexia nervosa está asociada a una serie de alteraciones neuroendocrinas como hipogonadismo, activación del eje hipotálamo-hipófisis-adre-

nal, alteraciones del eje tiroideo y alteraciones en uno o más neuropéptidos.

La ingesta de alimento y el peso están regulados, en animales y seres humanos por una serie de señales periféricas que se originan del tracto gastrointestinal (colecistoquinina, grelina, PYY), del páncreas (insulina) y del tejido adiposo (leptina). Estas señales convergen en el hipotálamo y proveen del estímulo necesario para la síntesis y secreción de una serie de pequeñas moléculas peptídicas (de 3 a 100 aminoácidos) que pueden regular la conducta alimentaria, los neuropéptidos.

El hipotálamo tiene una gran cantidad de neuronas que contienen neuropéptidos. Los núcleos hipotalámicos que han sido implicados directamente en el consumo de alimento y en la regulación del peso son el núcleo paraventricular (NPV), el núcleo arcuato (Arc), el hipotálamo lateral (HL), el núcleo ventromedial (HVM) y el núcleo dorsomedial (HDM)<sup>1,2</sup> (*Figura 1*).

Los neuropéptidos pueden clasificarse en anorexigénicos (disminuyen la ingesta de alimento) y orexigénicos (aumentan la ingesta de alimento), dependiendo de la acción que ejerzan en la conducta alimentaria.

Dentro de los péptidos anorexigénicos se encuentra la pro-opiomelanocortina (POMC), sintetizada en la parte lateral del Arc, y sus productos peptídicos, la  $\alpha$ -hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH) y el péptido relacionado a la cocaína y anfetamina (CART),<sup>3,5</sup> la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona liberadora de tirotropina (TRH), sintetizadas en las células parvocelulares del NPV, que aunque originalmente fueron identificadas como hormonas hipofisiotrópicas, ahora se sabe que en el SNC tienen una función anorexigénica<sup>6,7</sup> (*Figura 1*).

Dentro de los péptidos orexigénicos se encuentra el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado al agutí (AgRP), los cuales son sintetizados en la parte media del Arc.<sup>8</sup> Las orexinas y la hormona concentradora de melanocortina (MCH) también estimulan la ingesta de alimentos y son sintetizadas en el HL.<sup>9,10</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que en las regiones hipotalámicas donde se sintetizan estos neuropéptidos existen receptores a leptina,<sup>11</sup> la cual es una hormona anorexigénica. En esta revisión nos enfocaremos a describir las vías hipotalámicas anorexigénicas.

## SISTEMA DE LA MELANOCORTINA

El sistema hipotalámico melanocortinérgico es un importante regulador del balance energético en roedores y en primates, incluyendo el ser humano. POMC es una proteína precursora de 267 aminoácidos sintetizada principalmente en el ARC y la hipófisis, su procesamiento da origen a otros péptidos melanocortinérgicos como el  $\alpha$ -MSH. Las neuronas de POMC en el ARC

tienen proyecciones eferentes al mesencéfalo y hacia áreas hipotalámicas incluyendo el NPV.<sup>12</sup>

Los niveles de expresión de POMC reflejan el estado energético del organismo. Por ejemplo, los niveles del RNAm de POMC en el ARC disminuyen significativamente en animales con ayuno (son reestablecidos después de 6 horas de realimentación) y aumentan al administrarse leptina.<sup>13</sup>

POMC también puede regular la ingesta de alimento y el peso a través de  $\alpha$ -MSH. En roedores, la activación de los receptores hipotalámicos de  $\alpha$ -MSH (MC3R y MC4R) inhibe la ingesta de alimento, mientras que los antagonistas (como AgRP y sintéticos como HS104 y HS024) promueven la ingesta de alimento.<sup>14,15</sup> Además, estudios recientes han implicado al MC4R en el desarrollo de la caquexia, condición asociada con el cáncer y otras enfermedades crónicas, caracterizada por la pérdida del apetito (anorexia) y por un catabolismo de los tejidos periféricos (pérdida del tejido adiposo y muscular).<sup>16</sup> Esto es apoyado por estudios realizados en ratones knockout del MC4R, en los que se revierten las alteraciones observadas en la caquexia.<sup>16</sup>

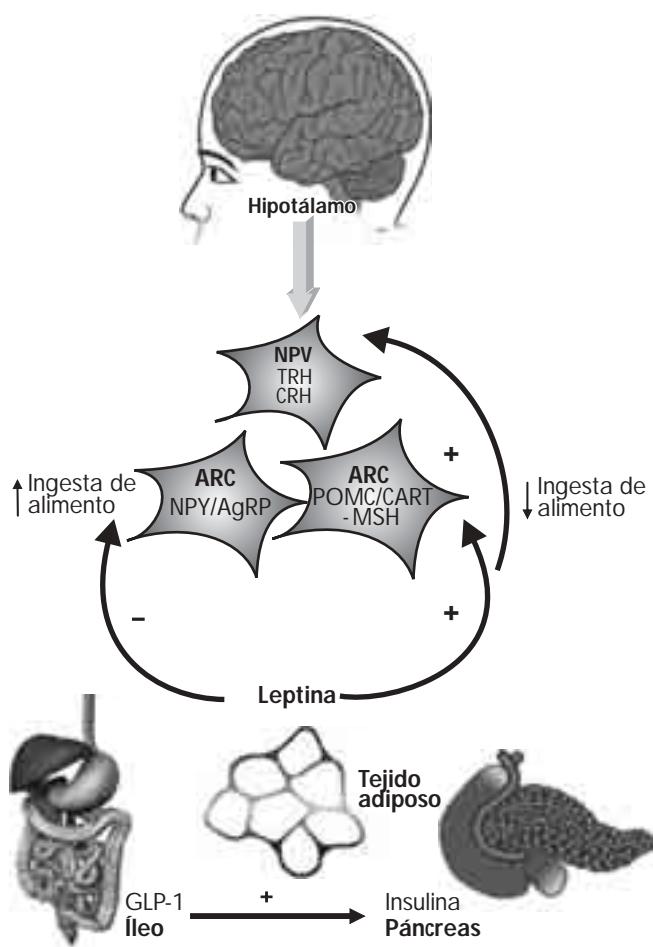
En humanos, la administración intranasal de MSH/ $\text{ACTH}_{4-10}$  durante 6 semanas reduce el tejido adiposo (1.68 kg) y el peso corporal (0.79 kg).<sup>17</sup> Mutaciones en el gen de MC4R, que disminuyen su actividad, han sido identificadas como una de las causas más comunes de la obesidad monogénica.<sup>18</sup>

Se ha propuesto que las alteraciones en la conducta alimentaria que desarrollan las pacientes con anorexia nervosa se debe en parte al sistema de la melanocortina, ya que en el suero de estas pacientes se encontraron anticuerpos contra  $\alpha$ -MSH, aunque todavía no se sabe cómo estos anticuerpos podrían interferir con la vía melanocortinérgica en el cerebro.<sup>19</sup>

## TRANSCRITO REGULADO POR COCAÍNA Y ANFETAMINA (CART)

CART ha sido relacionado con la inhibición de la ingesta de alimentos, su secuencia en humano es de 116 aminoácidos, mientras que en la rata está entre 116 y 129, con una homología del 95%. La expresión del RNAm de CART se ha encontrado en muchas regiones del hipotálamo involucradas con la ingesta de alimentos como son: NPV, HL, HDM y ARC, también ha sido localizado en la eminencia media, la hipófisis y la médula adrenal y colocaliza con POMC en el ARC.<sup>20</sup>

Dentro de la secuencia de aminoácidos de CART se ha encontrado que existe una región que es biológicamente más activa que otras, situada entre los aminoácidos 62-102 en el humano y entre 55-102 en la rata, se ha demostrado que una infusión intracerebroventricular (icv) de estos aminoácidos después de 7 días produce un de-



**Figura 1.** Péptidos anorexigénicos en el control de la ingesta de alimentos. En diversos núcleos hipotalámicos se expresan receptores específicos para hormonas y neuropéptidos que inhiben la ingesta de alimentos y provocan la saciedad. La leptina estimula la síntesis y secreción de neuropéptidos anorexigénicos y disminuye la de los orexigénicos dentro de los núcleos hipotalámicos paraventricular (NPV) y arcuato (ARC). El péptido regulado por cocaína y anfetamina (CART), la pro-opiomelanocortina (POMC), la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona liberadora de tirotropina (TRH) inhiben la ingesta de alimentos mientras que los péptidos orexigénicos NPY y AgRP la incrementan.<sup>22</sup>

cremento en la ingesta de alimentos y una disminución en el peso corporal.<sup>21</sup> CART media algunas de las acciones de la leptina, como se ha demostrado en experimentos con ratones deficientes de esta última, en donde se observa que hay una disminución en la expresión de CART pero se incrementan cuando se da un tratamiento con leptina.<sup>22</sup>

Otros datos demuestran que tanto CART como la leptina reducen la ingesta de alimentos.<sup>23</sup> Se han obtenido ratones transgénicos para el gen CART en donde muestran una capa de grasa mayor y cuando a estos animales se les da una dieta alta en calorías los ratones mues-

tran un mayor consumo de alimento y un mayor peso que los animales silvestres.<sup>24</sup>

En seres humanos CART es un mediador de la regulación metabólica. En un estudio realizado por Guidée y colaboradores, se reporta que en tres generaciones de una familia italiana hay una correlación entre obesidad, un bajo nivel en el metabolismo y una mutación en CART.<sup>25</sup>

### PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGÓN -1 (GLP-1)

GLP-1 (*7-36 amida*), es un péptido de 30 aminoácidos, altamente conservado en los mamíferos, que se sintetiza en los enterocitos de la parte terminal del íleo y en el tallo cerebral. Desde esta zona hay proyecciones hacia el NPV y HDM del hipotálamo, septo, y tálamo.<sup>26</sup> Esta hormona es liberada a la circulación junto con otra hormona del intestino, la oxintomodulina, tras una carga postprandial y regula la homeostasis de la glucosa a través de un incremento en la biosíntesis y secreción de insulina y de los movimientos gástricos para su vaciado.<sup>27</sup>

Al administrar GLP-1 vía icv a ratas bajo restricciones de alimento, la ingesta es inhibida.<sup>28</sup> Lo mismo ocurre con ratas obesas sin haber cambios en el peso corporal.<sup>29</sup> La administración crónica de GLP-1 en roedores disminuye considerablemente el peso.<sup>30</sup> También se ha observado que la inyección de GLP-1 aumenta los niveles de cortisol en plasma y promueve la expresión de c-fos en neuronas CRH del NPV, por una cascada de señalización dependiente de AMPc y calcio.<sup>31</sup>

Su receptor específico de 54kDa en hipotálamo y tallo cerebral está íntimamente asociado con el sistema glucosensor de estas áreas del cerebro.<sup>32</sup> La administración de un antagonista para el receptor de GLP-1, exendina 9-39, y de NPY pueden contrarrestar el efecto anorexigénico de GLP-1, al parecer por un mecanismo dependiente de la activación de c-fos en el tallo cerebral.<sup>33</sup> De esta manera, GLP-1 está relacionado con el balance energético y sus efectos son modulados por acción de la leptina.

GLP-1 también ha sido administrado en humanos. Tanto en sujetos delgados como en obesos, la inyección intravenosa de GLP-1 disminuye la ingesta de alimentos.<sup>34</sup> Existen varios estudios que proponen que en pacientes obesos y diabéticos se presenta una disminución en los niveles séricos de GLP-1.<sup>35</sup> La administración de este péptido en humanos provoca la disminución de glucosa sanguínea y un aumento en la cantidad de insulina liberada.<sup>36</sup>

El desarrollo de fármacos análogos al GLP-1 abre un nuevo campo para el tratamiento de la obesidad y la diabetes, así como de terapias para controlar la saciedad y el sobrepeso.<sup>37</sup> No existen evidencias de que la anorexia nervosa sea causada por un exceso de GLP-1, sin embargo, los estudios sobre este péptido han contribuido al entendimiento de la falta de apetito.

## HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH)

TRH fue la primera hormona hipotalámica caracterizada.<sup>38</sup> Es un tripéptido (piroglutamil-histidil-prolin-amida) derivado de la molécula precursora, pre-proTRH, la cual contiene cinco secuencias progenitoras. TRH es sintetizada principalmente en la región parvocelular del NPV y es transportada a través de los axones acumulándose en la porción terminal del axón en la eminencia media, de donde es liberada.<sup>7</sup>

En la adenohipófisis la TRH estimula la síntesis y liberación de tirotropina (TSH) y prolactina (PRL).<sup>39</sup> TSH, a su vez, estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas,<sup>40</sup> las cuales por retroalimentación negativa regulan la síntesis de TRH en el NPV y de TSH en la adenohipófisis.<sup>41</sup>

Además, la TRH se encuentra ampliamente distribuida en regiones extrahipotalámicas del SNC, como la amígdala, el hipocampo y el núcleo accumbens;<sup>42</sup> y ejerce sus acciones a través de sus dos receptores de alta afinidad, TRH-R1 y TRH-R2, los cuales también se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro,<sup>43</sup> y es degradado por la piroglutamyl peptidasa II, la cual es una ectoenzima de alta especificidad.<sup>44</sup>

La administración de TRH y de sus análogos por diferentes vías inhibe la ingesta de alimentos de manera significativa, sin embargo su efecto es más potente cuando se administra por vía icv.<sup>45</sup>

Además de la acción anorexigénica que se observa al administrar TRH, existe evidencia de que la vía TRHérgica puede ser regulada por la leptina y α-MSH. Para preservar las reservas energéticas durante el estado de ayuno, las concentraciones de hormonas tiroideas en los animales disminuyen significativamente, esto trae como consecuencia la disminución de la tasa metabólica.<sup>46</sup>

También se ha observado que en humanos un decremento del 10% del peso corporal provoca una adaptación metabólica del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.<sup>47</sup> Esta adaptación que surge en respuesta al ayuno se debe a la disminución de la expresión de TRH en el NPV,<sup>48</sup> lo cual indica que existe un proceso central que contribuye a la regulación de esta adaptación fisiológica.

Se ha sugerido que la leptina, cuya concentración también disminuye en el ayuno, juega un papel importante en la regulación neuroendocrina del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. Por ejemplo, la inyección intraperitoneal de leptina en ratas con ayuno revierte los efectos de éste sobre el eje, es decir, se evita la disminución de los niveles de las hormonas tiroideas y del RNAm de proTRH en el NPV.<sup>49</sup>

Las pacientes con anorexia nervosa antes y después de recuperar su peso, presentan una disminución significativa en la concentración de TRH en el líquido cerebroespinal.<sup>50</sup>

## HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA (CRH)

La CRH, hormona neuropeptídica de 41 aminoácidos secretada por el NPV, ha sido ampliamente reconocida como principal reguladora del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, encargado de la respuesta homeostática a diversos tipos de estrés. Una de sus principales funciones a nivel hipofisario, es la regulación de la expresión, síntesis y secreción de POMC y de sus péptidos relacionados.<sup>51</sup> CRH también ha sido involucrada en la modulación de la función del sistema inmune y el eje reproductivo.

La administración icv de CRH produce un potente efecto anoréxico en ratas.<sup>52</sup> Por otra parte, la familia de péptidos similares a CRH, las urocortinas, también ha sido relacionada con alteraciones alimentarias.<sup>53</sup> La administración icv de urocortina inhibe la ingesta de alimento en la rata mediante la disminución de NPY,<sup>54</sup> presentando incluso, un efecto más duradero que CRH en NPV,<sup>54</sup> mientras que en términos de pérdida de peso la CRH es más potente, debido a lipólisis del tejido adiposo blanco, que no se presenta con urocortina.<sup>55</sup> Los efectos anorexigénicos tanto de CRH como de urocortina son mediados por el receptor a CRH del tipo 2 (CRH-R2).<sup>55</sup> Ratones con mutaciones en el gen *crh-r2* presentan mayor ingesta de alimento, no obstante muestran menor porcentaje de grasa corporal manteniéndose más delgados con respecto a ratones control.<sup>56</sup>

En humanos se ha observado que además de la pérdida excesiva de peso y la falta de ingesta de alimentos, una de las características clínicas con que cursan las pacientes con anorexia nervosa es el hipercortisolismo,<sup>57</sup> el cual es ocasionado por la actividad incrementada en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, en particular dada por la hipersecreción de CRH.<sup>58</sup>

## LEPTINA

La leptina, cuya principal función es inhibir la ingesta de alimento e incrementar el gasto energético, es una hormona proteínica de 16 kDa, sintetizada y secretada por el tejido adiposo blanco, sus receptores a nivel central, específicamente la forma larga, se encuentran en el HL, Arc, HVM, HDM y el NPV.<sup>59</sup> El gen del receptor para leptina codifica, mediante splicing alternativo, diferentes variantes del receptor, la forma larga que se encuentra en la membrana plasmática y la forma corta que es soluble y podría funcionar como transportador.<sup>59,60</sup> Esta hormona fue primariamente identificada como el producto del gen Ob en el ratón.<sup>61</sup> El ratón *ob/ob* presenta obesidad genética recesiva, con más del 50% de grasa corporal y no produce leptina debido a una mutación en el gen Ob. Su contraparte, el ratón diabético *db/db*, muestra también obesidad además de mutaciones en el gen del receptor a leptina

que dan como resultado un receptor carente de dominio intracelular.<sup>62</sup> La administración de leptina al ratón *ob/ob* disminuye su peso corporal y su ingesta de alimento mientras que en altas concentraciones le induce anorexia.<sup>63</sup>

Si bien la leptina no es sintetizada en el cerebro, sus receptores sí, y sus efectos anorexigénicos en el hipotálamo incluyen la regulación de neuropéptidos relacionados con la ingesta de alimento, tales como NPY, AgRP, POMC, CART y CRH.<sup>60</sup> El neuropéptido Y (NPY) es un péptido orexigénico, que administrado a nivel central incrementa la ingesta alimenticia e induce obesidad; las neuronas productoras de NPY y AgRP expresan OB-RL y son blanco para la leptina, la cual inhibe la síntesis y secreción de NPY, con lo que se abate la ingesta de alimento,<sup>2,60</sup> por su parte las neuronas POMC/CART positivas también expresan el receptor para la leptina, pero éstas son estimuladas por la hormona disminuyendo aún más la ingesta de alimento.<sup>2</sup> Por otra parte, la administración icv de leptina incrementa la síntesis de CRH, la cual actúa como potenciador del efecto anorexigénico de la leptina.<sup>64</sup>

La leptina regula el gen de TRH indirectamente a través de la vía leptina/α-MSH de las neuronas del Arc hacia las neuronas de TRH en el NPV. La administración central de α-MSH o un análogo no sólo previene la disminución de la expresión del gen de TRH y de las hormonas tiroideas sino también aumenta la liberación hipotalámica de TRH;<sup>65</sup> la adición de α-MSH a un cultivo de neuronas hipotalámicas incrementa la síntesis y liberación de TRH.<sup>66</sup> Por otra parte, existe evidencia de que en las neuronas del NPV hay expresión de la forma larga del receptor de leptina, y el promotor de la prepro-TRH es activado por este receptor.<sup>66</sup> Por último se sabe que la leptina puede regular directamente al promotor de TRH a través de la fosforilación de Stat 3, el cual es un transductor de señales y un activador transcripcional, tanto *in vitro*<sup>67</sup> como *in vivo*.<sup>68</sup>

Sin embargo, opuesto a lo esperado, estudios en humanos obesos demuestran concentraciones elevadas de leptina,<sup>69</sup> mientras que en condiciones de desnutrición como la anorexia nervosa, se observan concentraciones circulantes bajas de la hormona,<sup>70</sup> las cuales se elevan, sin llegar a las concentraciones de sujetos controles, después de tratamiento de rehabilitación.<sup>71</sup> Diferentes procesos patológicos crónicos se asocian con pérdida excesiva de peso, la cual es explicada en gran medida por la anorexia que los acompaña, sin embargo no se ha encontrado una correlación con las concentraciones de leptina.<sup>72</sup>

Otra patología en la que se encuentran bajas concentraciones de leptina es la lipodistrofia, la cual se caracteriza por la pérdida selectiva de grasa visceral y subcutánea, así como por hipertrigliceridemia y anomalías en el metabolismo de la glucosa. De manera interesante la administración crónica de leptina a pacientes con lipodistrofia mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el con-

tenido de triglicéridos a nivel hepático y muscular, mejorando así los síntomas de la diabetes la cual está asociada a este padecimiento.<sup>73,74</sup>

A pesar de ser un anorexigénico potente en los roedores, la leptina presenta un comportamiento diferente en el humano, el cual presenta resistencia a la hormona, siendo ésta un sensor de la composición corporal, la adiposidad y el estado nutricional del individuo.<sup>59</sup> Cambios en el esquema de alimentación, como la disminución en el contenido energético de la dieta, disminuyen las concentraciones plasmáticas de leptina, mientras que incrementan las de la forma corta del receptor, disminuyendo así, el índice de leptina libre tanto en mujeres sanas,<sup>75</sup> como en pacientes anoréxicas; en estas últimas, la recuperación de peso se asocia con una disminución en la forma corta del receptor y aumento en los niveles de leptina.<sup>76</sup>

## PÉPTIDO YY (PYY)

PYY es un péptido formado por 36 aminoácidos con un residuo de tirosina en los extremos amino y carboxilo terminales. Es secretado por células endocrinas especializadas (células L), localizadas en el tracto gastrointestinal distal. PYY se encuentra en bajas concentraciones en el intestino delgado; en el íleo y el colon se encuentra a mayores concentraciones, con una máxima concentración en el recto.<sup>77</sup>

PYY es liberado a la circulación en respuesta a la ingesta de alimentos. Su liberación es proporcional a la ingesta calórica y a la composición de los alimentos. En la rata la liberación de PYY también es estimulada por la colecistoquinina y por la infusión de ácidos biliares en el íleo y el colon.<sup>78</sup> La concentración plasmática de PYY es baja por la mañana aumentando después del desayuno, y llega a su pico después de la ingesta de alimentos en la tarde.<sup>79</sup>

La forma molecular de PYY, PYY (3-36), tiene un efecto anorexigénico tanto en animales como en humanos. PYY (3-36) reduce la ingesta de alimento a través de su acción en los centros de regulación de la conducta alimentaria en el hipotálamo. Específicamente, PYY (3-36) es un agonista del receptor presináptico de NPY (Y2), el cual inhibe la actividad neuronal del NPY en el ARC y activa las neuronas de POMC.<sup>80,81</sup>

La administración exógena de PYY (3-36) en humanos provoca una disminución del consumo de alimentos dos horas después de su administración, sin alterar el vaciamiento gástrico.<sup>80,82</sup>

En pacientes con bulimia nervosa la ingesta de alimentos no produce un aumento en la concentración plasmática de PYY, la cual sí se observa en sujetos sanos. En personas con obesidad mórbida se ha observado una disminución en la concentración de este péptido.<sup>83,84</sup>

## PERSPECTIVAS

Los trastornos alimenticios como el sobrepeso y la obesidad, que a su vez conducen a otras complicaciones como la hipertensión y la diabetes, ocupan un lugar importante en la búsqueda de nuevas y mejores terapias. Los estudios moleculares y fisiológicos del control neuroendocrino de la alimentación nos conducen a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos que puedan ser aplicados en el tratamiento de estas enfermedades, las cuales se presentan con una alta incidencia en todo el mundo.

Así mismo, este conocimiento también contribuye al entendimiento de la anorexia y otros padecimientos similares caracterizados por la falta de apetito. El mecanismo de acción y de regulación de los péptidos anorexigénicos nos permite entender los cambios metabólicos y fisiológicos que se presentan en los trastornos alimenticios, y nos conduce a mejores estrategias para su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Horvath TL, Diano S, Tschop M. Brain circuits regulating energy homeostasis. *Neuroscientist* 2004; 10: 235-246.
2. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184: 291-318.
3. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribeil U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72-76.
4. Li G, Mobbs CV, Scarpace PJ. Central pro-opiomelanocortin gene delivery results in hypophagia, reduced visceral adiposity, and improved insulin sensitivity in genetically obese Zucker rats. *Diabetes* 2003; 52: 1951-1957.
5. Ramos EJ, Meguid MM, Campos AC, Coelho JC. Neuropeptide Y, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition* 2005; 21: 269-279.
6. Heinrichs SC, Menzaghi F, Pich EM, Hauger RL, Koob GF. Corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus modulates feeding induced by neuropeptide Y. *Brain Res* 1993; 611: 18-24.
7. Nilini EA, Sevarino KA. The biology of pro-thyrotropin-releasing hormone-derived peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 599-648.
8. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1: 271-272.
9. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res* 1999; 842: 473-477.
10. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 1996; 380: 243-247.
11. Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998; 18: 559-572.
12. Khachaturian H, Lewis ME, Haber SN, Akil H, Watson SJ. Proopiomelanocortin peptide immunocytochemistry in rhesus monkey brain. *Brain Res Bull* 1984; 13: 785-800.
13. Swart I, Jahng JW, Overton JM, Houpt TA. Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and re-feeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R1020-1026.
14. Koegler FH, Grove KL, Schiffmacher A, Smith MS, Cameron JL. Central melanocortin receptors mediate changes in food intake in the rhesus macaque. *Endocrinology* 2001; 142: 2586-2592.
15. Adage T, Scheurink AJ, de Boer SF, de Vries K, Konsman JP, Kuipers F, Adan RA, Baskin DG, Schwartz MW, van Dijk G. Hypothalamic, metabolic, and behavioral responses to pharmacological inhibition of CNS melanocortin signaling in rats. *J Neurosci* 2001; 21: 3639-3645.
16. Marks DL, Ling N, Cone RD. Role of the central melanocortin system in cachexia. *Cancer Res* 2001; 61: 1432-1438.
17. Fehm HL, Smolnik R, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Born J. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin(4-10) decreases body fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1144-1148.
18. Larsen LH, Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Wulff BS, Pedersen O. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 219-224.
19. Fetissov SO, Hallman J, Oreland L, Af Klinteberg B, Grenback E, Hulting AL, Hokfelt T. Autoantibodies against alpha-MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 17155-17160.
20. Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283-2306.
21. Douglass J, Daoud S. Characterization of the human cDNA and genomic DNA encoding CART: a cocaine- and amphetamine-regulated transcript. *Gene* 1996; 169: 241-245.
22. Aja S, Schwartz GJ, Kuhar MJ, Moran TH. Intracerebroventricular CART peptide reduces rat ingestive behavior and alters licking microstructure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1613-1619.
23. Aja S, Sahandy S, Ladenheim EE, Schwartz GJ, Moran TH. Intracerebroventricular CART peptide reduces food intake and alters motor behavior at a hindbrain site. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1862-1867.
24. Hunter RG, Kuhar MJ. CART peptides as targets for CNS drug development. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2: 201-205.
25. del Giudice EM, Santoro N, Cirillo G, D'Urso L, Di Toro R, Perrone L. Mutational screening of the CART gene in obese children: identifying a mutation (Leu34Phe) associated with reduced resting energy expenditure and cosegregating with obesity phenotype in a large family. *Diabetes* 2001; 50: 2157-2160.
26. Kreymann B, Ghatei MA, Burnet P, Williams G, Kanse S, Diani AR, Bloom SR. Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide in the hypothalamus. *Brain Res* 1989; 502: 325-331.

27. Miki T, Minami K, Shinozaki H, Matsumura K, Saraya A, Ikeda H, Yamada Y, Holst JJ, Seino S. Distinct effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like Peptide-1 on insulin secretion and gut motility. *Diabetes* 2005; 54: 1056-1063.
28. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: R848-856.
29. Donahey JC, van Dijk G, Woods SC, Seeley RJ. Intraventricular GLP-1 reduces short- but not long-term food intake or body weight in lean and obese rats. *Brain Res* 1998; 779: 75-83.
30. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, Abusnana S, Rossi M, Small CJ, Goldstone AP, Taylor GM, Sunter D, Steere J, Choi SJ, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 244-250.
31. Sarkar S, Fekete C, Legradi G, Lechan RM. Glucagon like peptide-1 (7-36) amide (GLP-1) nerve terminals densely innervate corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res* 2003; 985: 163-168.
32. Alvarez E, Martinez MD, Roncero I, Chowen JA, Garcia-Cuartero B, Gispert JD, Sanz C, Vazquez P, Maldonado A, de Caceres J, Desco M, Pozo MA, Blazquez E. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J Neurochem* 2005; 92: 798-806.
33. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
34. Verdich C, Touetro S, Buemann B, Lysgard Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1206-1214.
35. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, Rossner S, Hellstrom PM. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 304-311.
36. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-744.
37. Uckaya G, Delagrange P, Chavanieu A, Grassy G, Berthault MF, Ktorza A, Cerasi E, Leibowitz G, Kaiser N. Improvement of metabolic state in an animal model of nutrition-dependent type 2 diabetes following treatment with S 23521, a new glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue. *J Endocrinol* 2005; 184: 505-513.
38. Burgus R, Dunn TF, Desiderio D, Vale W, Guillemin R. [Synthetic polypeptide derivatives with TRF hypophysiotropic activity. New data]. *C R Acad Sci Hebd Séances Acad Sci D* 1969; 269: 226-228.
39. Harris AR, Christianson D, Smith MS, Fang SL, Braverman LE, Vagenakis AG. The physiological role of thyrotropin-releasing hormone in the regulation of thyroid-stimulating hormone and prolactin secretion in the rat. *J Clin Invest* 1978; 61: 441-448.
40. Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr Rev* 1981; 2: 396-436.
41. Kakucska I, Rand W, Lechan RM. Thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent upon feedback regulation by both triiodothyronine and thyroxine. *Endocrinology* 1992; 130: 2845-2850.
42. Tang F, Man WS. The regional distribution of thyrotropin releasing hormone, leu-enkephalin, met-enkephalin, substance P, somatostatin and cholecystokinin in the rat brain and pituitary. *Neuropeptides* 1991; 19: 287-292.
43. Calza L, Giardino L, Ceccatelli S, Zanni M, Elde R, Hokfelt T. Distribution of thyrotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in the rat brain: an *in situ* hybridization study. *Neuroscience* 1992; 51: 891-909.
44. Heuer H, Ehrchen J, Bauer K, Schafer MK. Region-specific expression of thyrotrophin-releasing hormone-degrading ectoenzyme in the rat central nervous system and pituitary gland. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1465-1478.
45. Vogel RA, Cooper BR, Barlow TS, Prange AJ Jr, Mueller RA, Breese GR. Effects of thyrotropin-releasing hormone on locomotor activity, operant performance and ingestive behavior. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 161-168.
46. Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ, Lightman SL. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology* 1991; 129: 2714-2718.
47. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621-628.
48. van Haasteren GA, Linkels E, Klootwijk W, van Toor H, Rondeel JM, Themmen AP, de Jong FH, Valentijn K, Vaudry H, Bauer K et al. Starvation-induced changes in the hypothalamic content of prothyrotrophin-releasing hormone (proTRH) mRNA and the hypothalamic release of proTRH-derived peptides: role of the adrenal gland. *J Endocrinol* 1995; 145: 143-153.
49. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotrophin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138: 2569-2576.
50. Lesem MD, Kaye WH, Bissette G, Jimerson DC, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid TRH immunoreactivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 48-53.
51. Smith MA, Kling MA, Whitfield HJ, Brandt HA, Demitrack MA, Geraciotti TD, Chrousos GP, Gold PW. Corticotropin-releasing hormone: from endocrinology to psychobiology. *Horm Res* 1989; 31: 66-71.
52. Krahn DD, Gosnell BA, Majchrzak MJ. The anorectic effects of CRH and restraint stress decrease with repeated exposures. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1094-1102.
53. Weninger SC, Muglia LJ, Jacobson L, Majzoub JA. CRH-deficient mice have a normal anorectic response to chronic stress. *Regul Pept* 1999; 84: 69-74.
54. Wang C, Mullet MA, Glass MJ, Billington CJ, Levine AS, Kotz CM. Feeding inhibition by urocortin in the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R473-480.

55. Cullen MJ, Ling N, Foster AC, Pelleymounter MA. Urocortin, corticotropin releasing factor-2 receptors and energy balance. *Endocrinology* 2001; 142: 992-999.
56. Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, Koob GF, Vale WW, Lee KF. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nat Genet* 2000; 24: 410-414.
57. Duclos M, Corcuff JB, Roger P, Tabarin A. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 725-731.
58. Hotta M, Shibusaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N, Shizume K. The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 319-324.
59. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998; 76: 1405-1420.
60. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443-459.
61. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
62. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-495.
63. Kaibara A, Moshyedi A, Auffenberg T, Abouhamze A, Copeland EM 3rd, Kalra S, Moldawer LL. Leptin produces anorexia and weight loss without inducing an acute phase response or protein wasting. *Am J Physiol* 1998; 274: R1518-1525.
64. Okamoto S, Kimura K, Saito M. Anorectic effect of leptin is mediated by hypothalamic corticotropin-releasing hormone, but not by urocortin, in rats. *Neurosci Lett* 2001; 307: 179-182.
65. Fekete C, Legradi G, Mihaly E, Huang QH, Tatro JB, Rand WM, Emerson CH, Lechan RM. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J Neurosci* 2000; 20: 1550-1558.
66. Nilini EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000; 275: 36124-36133.
67. Harris M, Aschkenasi C, Elias CF, Chandrankunnel A, Nilini EA, Bjoorbaek C, Elmquist JK, Flier JS, Hollenberg AN. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *J Clin Invest* 2001; 107: 111-120.
68. Guo F, Bakal K, Minokoshi Y, Hollenberg AN. Leptin signaling targets the thyrotropin-releasing hormone gene promoter *in vivo*. *Endocrinology* 2004; 145: 2221-2227.
69. Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geisthovel F, von zur Muhlen A, Brabant G. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 659-662.
70. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, Herzog DB, Klibanski A. Secretory Dynamics of Leptin in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Healthy Adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005.
71. Haas V, Onur S, Paul T, Nutzinger DO, Bosy-Westphal A, Hauer M, Brabant G, Klein H, Muller MJ. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 889-896.
72. Brown DR, Berkowitz DE, Breslow MJ. Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 162-166.
73. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 109: 1345-1350.
74. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-578.
75. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 332-338.
76. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Aggarwal A, Herzog DB, Neubauer G, Breu J, Klibanski A. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3486-3495.
77. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* 2002; 23: 251-261.
78. Anini Y, Fu-Cheng X, Cuber JC, Kervran A, Chariot J, Roz C. Comparison of the postprandial release of peptide YY and proglucagon-derived peptides in the rat. *Pflugers Arch* 1999; 438: 299-306.
79. Soffer EE, Adrian TE, Launspach J, Zimmerman B. Meal-induced secretion of gastrointestinal regulatory peptides is not affected by sleep. *Neurogastroenterol Motil* 1997; 9: 7-12.
80. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
81. Challis BG, Pinnock SB, Coll AP, Carter RN, Dickson SL, O'Rahilly S. Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311: 915-919.
82. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989-3992.
83. Monteleone P, Martiadis V, Rigamonti AE, Fabrazzo M, Giordani C, Muller EE, Maj M. Investigation of peptide YY and ghrelin responses to a test meal in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 926-931.
84. Alvarez Bartolome M, Borque M, Martinez-Sarmiento J, Aparicio E, Hernandez C, Cabrerizo L, Fernandez-Represa JA. Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2002; 12: 324-327.