

CONTROL HORMONAL DE LA HOMEOSTÁSIS ENERGÉTICA: DE LA CÉLULA AL CEREBRO*

Ixchel Osorio Paz y Rocío Salceda Sacanelles

División de Neurociencias. Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Circuito Exterior S/N Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México D. F. Correo E: ixchelo@email.ifc.unam.mx

RESUMEN

El contenido de glucosa, tanto en las células como en el organismo completo, depende de su ingreso, síntesis y consumo. Este flujo se encuentra regulado por señales que son generadas en respuesta a los cambios del estado energético. A nivel orgánico, la sensación de hambre y saciedad, modulada por el hipotálamo, desemboca en la producción de neuropéptidos que estimulan a órganos como el páncreas, intestino y tejido adiposo, que responden y promueven la producción de hormonas, como la insulina y el glucagón, cuyos receptores generan a nivel celular el aumento o disminución del metabolismo de la glucosa. Esta regulación a nivel celular incluye la activación de factores de transcripción de diferentes enzimas, así como su fosforilación, lo que lleva a un control de su actividad. La fina regulación energética del organismo es un ejemplo claro de la compleja función de la homeostasis celular.

PALABRAS

CLAVE:

Homeostasis de glucosa, hormonas, hipotálamo, órganos periféricos

ABSTRACT

The glucose content in cells and in the whole organism, depends on its input and consumption. This flow is regulated by signals that are generated in response to changes in its energetic state. At the organic level, hunger and satiety directed by the hypothalamus results in the production of neuropeptides that stimulate organs like the pancreas, intestine and adipose tissue, which in turn produce hormones; among the most important, insulin and glucagon which generate the activation and inactivation of the enzymes that regulate metabolic pathways in the cells. At the cellular level, this regulation occurs by activation of transcription factors that influence the increase or decrease of the enzymes, as well as its regulation by phosphorylation. The precise body energy regulation is a clear example of the complex role of cell homeostasis.

KEY WORDS:

Glucose homeostasis, hormones, hypothalamus, peripheral organs

INTRODUCCIÓN

Los organismos vivos son sistemas abiertos, que intercambian materia y energía con el medio que les rodea. Estos sistemas son capaces de mantener una estabilidad interna que les permite llevar a cabo sus funciones, a este proceso se le conoce como homeostasis. La mayoría de los organismos utilizan la glucosa como principal fuente de energía para realizar sus procesos, el contenido de esta molécula dentro del organismo debe también permanecer estable. La concentración de glucosa en sangre (glucemia) se mantiene alrededor de 100 mg/dl (5.6 mM) debido al balance entre la ingesta de alimentos y la utilización de los nutrientes.

Esta regulación se ejerce sobre diferentes niveles del organismo y es fácil intuir que es la propia molécula de glucosa la iniciadora de este proceso homeostático.

EFFECTO DIRECTO DE LA GLUCOSA

El metabolismo de la glucosa comienza con su transporte del flujo sanguíneo al interior de las células, esta molécula entra a través de transportadores específicos que pueden ser dependientes o independientes de sodio. El transporte dependiente de sodio es característico de tejidos epiteliales tales como el epitelio intestinal. Los transportadores de glucosa independientes de sodio constituyen una

familia de proteínas transmembranales llamadas GLUT, las cuáles se diferencian básicamente en cuanto a su ubicación tisular (1). Una vez dentro de la célula, la glucosa es fosforilada a glucosa 6 fosfato (G6P) por la hexocinasa (HK), entonces es oxidada en la vía glucolítica formando piruvato y ATP; el piruvato es oxidado a CO_2 y H_2O en las mitocondrias, en donde se producen 30 a 32 molas de ATP por molécula de glucosa. Cuando la demanda corporal de glucosa es baja esta molécula es almacenada en forma de glucógeno, principalmente en el hígado y músculo esquelético; en el tejido adiposo se almacena en forma de triacilglicerol a partir de la acetil CoA proveniente del piruvato.

Entre estos procesos catabólicos y anabólicos existe una gran coordinación y ésta representa el primer nivel regulador del metabolismo energético. Moléculas como el ATP, el $\text{NADH} + \text{H}^+$ y otras producidas por reacciones catabólicas funcionan como señales que inhiben las vías que las producen. De manera recíproca, un exceso de moléculas como el ADP y el NAD^+ funcionan como señales de carencia de energía y promueven la activación de vías catabólicas. De esta manera las enzimas reguladoras en las vías metabólicas como la glucólisis, el ciclo de Krebs, y la fosforilación oxidativa responden a la regulación alostérica por ATP, ADP y AMP; esta regulación puede involucrar la fosforilación y desfosforilación de las proteínas (Tabla 1). En 1968 Daniel Atkinson definió la relación $([\text{ATP}] + 1/2[\text{ADP}]) / ([\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}])$ en la célula como la carga energética (2). El valor de la carga energética es de 1 si el conjunto de nucleótidos de adenina se halla en forma de ATP, y si el valor es 0, los nucleótidos de adenina se hallan solamente en forma de AMP. Normalmente la carga energética de las células es alrededor de 0.9. El cociente de la carga energética es adecuado para interpretar las distintas señales entre los procesos metabólicos que liberan energía y los que la consumen. Las concentraciones relativas de ATP y ADP, no solo controlan la velocidad de la fosforilación oxidativa sino también de la glucólisis.

La proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), fue purificada y secuenciada en 1994, esta proteína heterotrimérica es el ejemplo más claro de activación por la carga energética, es decir, se activa con el incremento de la relación AMP/ATP. Su activación enciende vías catabólicas que favorecen la producción de ATP y la inhibición de los procesos que lo consumen, se ha demostrado su activación e inactivación en células del hipotálamo en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente (3), por lo que se ha sugerido que esta proteína participa en la regulación del apetito. Asimismo, la activación de AMPK en respuesta a varias de las hormonas

revisadas más adelante, tales como la grelina, la colecistocinina y la leptina (4), desencadena cambios en diferentes vías metabólicas actuando sobre factores de transcripción o directamente sobre la actividad de enzimas clave de las diferentes rutas metabólicas.

El organismo cuenta con diferentes sensores de glucosa, uno de los mecanismos más estudiados es la secreción de insulina por las células β del páncreas, que depende del metabolismo de la glucosa y la despolarización celular (Fig. 1). Otro mecanismo es la regulación alostérica de enzimas por la propia glucosa, como la inhibición de la glucógeno fosforilasa (GP) que es la enzima encargada de romper el glucógeno y la activación de la glucógeno sintasa (GS) (5, 6). Asimismo, existen factores de transcripción tales como CREBP (por sus siglas en inglés "Carbohydrate Response Element-Binding Protein"), que en respuesta a la ingesta de carbohidratos, es activada y reconoce elementos de respuesta a carbohidratos dentro de regiones del DNA, promotoras de los genes que inducen la expresión de la proteína gluconeogénica piruvato cinasa (LPK) y las proteínas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y ácido graso sintasa (FAS) (7). Adicionalmente existen receptores de glucosa, por ejemplo los receptores del sabor dulce T1R1/T1R3, que se encuentran en las papilas gustativas pero que además se han encontrado en el intestino, páncreas, riñón y cerebro, específicamente en el núcleo del tracto solitario por lo que se ha propuesto que están implicados en el proceso de homeostasis energética (8). Todos estos sistemas sensores de glucosa logran adaptar la actividad celular con el estado energético del organismo completo a través de diversas señales que revisaremos en seguida.

AYUNO Y LIBERACIÓN DE GLUCOSA

Durante el ayuno, el hígado mantiene los niveles de glucosa en sangre por el rompimiento de sus reservas de glucógeno. Si el ayuno es prolongado, es capaz de liberar glucosa por la gluconeogénesis, lo cual permite el abastecimiento de energía al resto del organismo. Esta producción de glucosa hepática es regulada principalmente por el glucagón, liberado de las células α pancreáticas. Esta hormona se une a un receptor asociado a proteínas G, provocando la estimulación de la enzima adenilato ciclasa (AC), generándose AMPc; el aumento en la producción de AMPc, promueve la gluconeogénesis y glucogenólisis, permitiendo la liberación de la glucosa hepática.

Asimismo, durante el ayuno aumentan los niveles de una hormona llamada grelina, esta hormona

TABLA 1
Control de las vías metabólicas en el hígado.

Vías catabólicas	Enzimas limitantes	Inhibidores	Activadores
Glucólisis	Fosfofructocinasa	AMPc, ATP, citrato, ácidos grasos, cuerpos cetónicos	Fructosa 2,6 bifosfato, AMP, ADP
Glucogenólisis	Glucógeno fosforilasa	Fosforilación por PKA	AMPc y Ca^{++}
Oxidación del piruvato	Piruvato deshidrogenasa	Acetil-CoA, NADH, ATP, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y fosforilación por PDK	CoA, NAD, ADP, piruvato
β oxidación		NADH, ATP, Malonil Coenzima-A	Oxalacetato, NAD, ADP
Ciclo de Krebs	Citrato sintasa	ATP	ADP
Cadena respiratoria		NADH + H^+ , $FADH_2$	NAD^+ FAD
Fosforilación oxidativa	ATP sintetasa	ATP	ADP
Vías anabólicas			
Gluconeogénesis	Piruvato carboxilasa	ADP	Acetil CoA
Glucogénesis	Glucógeno sintasa	AMPc, Ca^{++} y fosforilación por GSK3	
Lipogenesis	Acetil-CoA carboxilasa	Acil Co-A, AMPc	Citrato, ATP, acetil-CoA

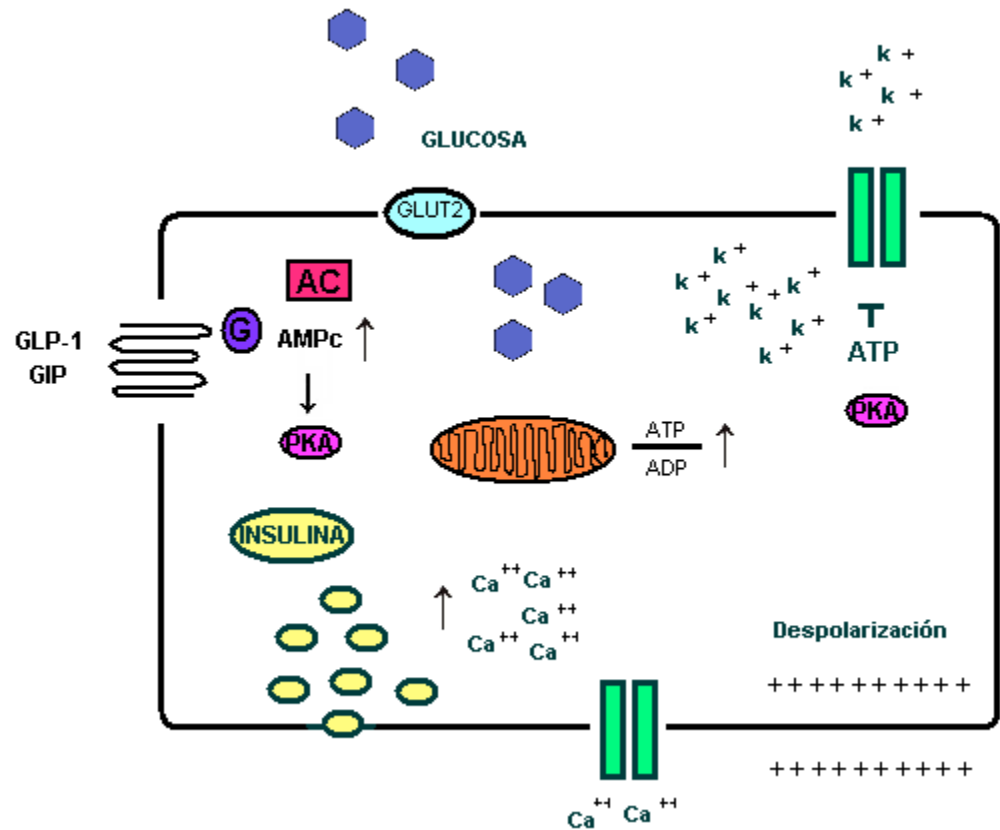
Modificada (de referencia 25). PKA, proteína cinasa A; PDK, piruvato deshidrogenada cinasa; GSK3, glucógeno sintasa cinasa 3.

es un potente estimulante del apetito, es la única hormona hasta ahora conocida que provoca este efecto. Se sintetiza principalmente en el estómago y se libera al torrente sanguíneo cuando el estómago se encuentra vacío; sus efectos se ejercen a través del receptor de moléculas que promueven la liberación de la hormona de crecimiento (GHS-R) (9), presente en el sistema nervioso central, específicamente activando neuronas localizadas en el núcleo arcuato (NArq) del hipotálamo donde se genera la señal que produce hambre.

Los niveles de glucosa en sangre, se pueden elevar en situaciones de emergencia, en las que la corteza suprarrenal libera adrenalina, esta hormona actúa sobre un receptor acoplado a una proteína G que activa a la AC, lo que estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado y en el músculo. Si la situación de alerta se vuelve crónica, la corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas glucocorticoides, de las cuales el cortisol es el más importante en humanos. Su

efecto metabólico más conocido consiste en estimular la gluconeogénesis en el hígado, debido principalmente a dos efectos: primero induce la expresión de enzimas gluconeogénicas y segundo, moviliza los aminoácidos de los tejidos extra hepáticos, principalmente del músculo. El cortisol difunde fácilmente a través de la membrana celular, y se une al receptor de glucocorticoides (GR) en el citoplasma, el complejo hormona receptor se traslada al núcleo donde interactúa con secuencias reguladoras específicas (GREs, del inglés "glucocorticoid response elements") del DNA, aumentando la síntesis de proteínas, principalmente gluconeogénicas (10). El cortisol aumenta la glucemia a través de evitar la captura de glucosa ya que reduce la sensibilidad del músculo esquelético y del tejido adiposo a los efectos estimuladores de insulina. El incremento de la tasa gluconeogénica y la reducción moderada de la utilización de glucosa explica el aumento de la glucemia.

Figura 1. Secreción de insulina. La célula β pancreática transporta a la glucosa a través del GLUT 2; el aumento en su metabolismo provoca el incremento en las concentraciones de ATP, el cierre de canales de K^+ sensibles a ATP y la entrada de Ca^{++} ; la despolarización de la célula promueve la secreción de insulina. Las incretinas GIP y GLP-1 incrementan la eficacia en la respuesta a la glucosa, por la activación de la adenilato ciclasa (AC), la proteína cinasa A (PKA) y aumento en la producción de ATP mitocondrial (26).



INGESTA DE ALIMENTOS, APETITO Y SACIEDAD

Después de la ingesta de alimentos, se induce la liberación de la insulina, (Fig. 1) que es la principal reguladora del contenido de glucosa en plasma y lo hace a través de tres mecanismos: 1. Estimula la entrada de glucosa a los tejidos periféricos tales como el músculo esquelético y tejido adiposo por la transferencia del transportador de glucosa tipo GLUT4 a la membrana celular. 2. Promueve el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el hígado y 3. Inhibe la secreción de glucagon de las células α pancreáticas, evitando así la producción de glucosa hepática. Además, la insulina estimula la síntesis de grasa, promueve el almacenamiento de triacilglicérols en las células adiposas y promueve la síntesis de proteínas en el hígado y músculo esquelético (11).

La secreción de insulina se favorece por la secreción de hormonas intestinales denominadas incretinas ("Incretine: INtestine seCRETtion Insulin") (Fig. 1), que son las hormonas responsables de que exista una mayor respuesta a la glucosa administrada vía oral, en comparación con aquella intravenosa. Las incretinas, son sintetizadas y liberadas por el tracto gastrointestinal, éste es considerado el órgano endocrino más grande del

organismo ya que libera más de 20 diferentes hormonas peptídicas que influyen en un gran número de procesos fisiológicos (12). Se encuentra inervado por el sistema nervioso simpático a través del nervio esplácnico que contiene 50% de las fibras nerviosas y por el sistema nervioso parasimpático a través del nervio vago que nace del bulbo raquídeo y aloja alrededor del 75% de las fibras nerviosas parasimpáticas (13). Las incretinas activan circuitos neuronales que comunican con los órganos periféricos incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y el páncreas, regulando así la ingesta y asimilación de la glucosa.

Dentro del grupo de las incretinas se encuentran el péptido similar al glucagon (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) los cuáles son secretados por las células L y K de la pared intestinal, respectivamente, en respuesta a la presencia de alimento. Estos péptidos ejercen su efecto por su unión específica a sus respectivos receptores GPI-R y GLP1-R, los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (14). El GLP-1 aumenta la transcripción del gen que codifica para insulina y la secreción de ésta, únicamente en respuesta a un aumento de la glucosa en plasma; además, inhibe la secreción de glucagon durante la alimentación y ayuda a regular la salida de glu-

cosa al torrente sanguíneo retardando el vaciado gástrico. El GIP por su parte, estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, efecto mediado por el aumento en la concentración de AMPc y la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP (15); el GIP además promueve la biosíntesis de insulina, manteniendo la secreción de la insulina. La acción de estos péptidos debe ser rápida ya que en poco tiempo la proteína dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) presente en el plasma sanguíneo rompe dos aminoácidos de su región amino terminal, interrumpiendo su función insulínica (14).

Después de la ingesta de alimentos, el aumento de glucosa en sangre estimula la secreción de amilina de las células β pancreáticas. La amilina evita cambios abruptos de glucosa durante la ingesta de alimentos por su capacidad de regular el vaciado gástrico y controla la secreción de ácidos gástricos y de glucagón (16). Esta hormona activa principalmente neuronas del área postrema en el cerebro, un área medial localizada en la parte caudal del cuarto ventrículo, que carece de barrera hematoencefálica. Una inyección de amilina en el área postrema genera inhibición del apetito y disminución en la ingesta de alimento, por lo que su agonista pramlintida, es usado en el tratamiento de la diabetes. Se ha propuesto al GMPc como segundo mensajero mediador de la acción de la amilina, ya que su concentración en el área postrema aumenta por la administración directa de la hormona; asimismo la inyección de GMPc genera los mismos efectos que la hormona (17). Es interesante el hecho de que los niveles de amilina en sangre son mayores en los sujetos obesos comparados con los de individuos normales (18), lo que sugiere que este mecanismo está alterado en la obesidad.

Durante el proceso de absorción de nutrientes, las células I del intestino delgado, secretan la colecistocinina, su liberación es estimulada principalmente por la ingesta de grasas y proteínas. Esta incretina se ha encontrado además en algunas neuronas del sistema nervioso entérico. La función más conocida de esta hormona es promover la contracción de la vesícula biliar, favoreciendo la liberación de la bilis importante para la digestión; se conoce además que estimula la actividad motora intestinal, la secreción pancreática de amilina e inhibe el vaciado gástrico, efectos logrados por su unión a su receptor CCK1 en el nervio vago. La presencia de receptores de colecistocinina en el cerebro favorece la sensación de saciedad (19).

Otra hormona implicada en la generación de la sensación de saciedad es la leptina (del griego *leptos* que significa delgado), se sintetiza principalmente en el tejido adiposo y también en el estóma-

go, su producción es directamente proporcional a la cantidad de grasa corporal. El descubrimiento de la leptina cambió la manera de ver al tejido adiposo solo como un órgano de reserva, considerándolo actualmente como una glándula endocrina reguladora de la homeostasis energética.

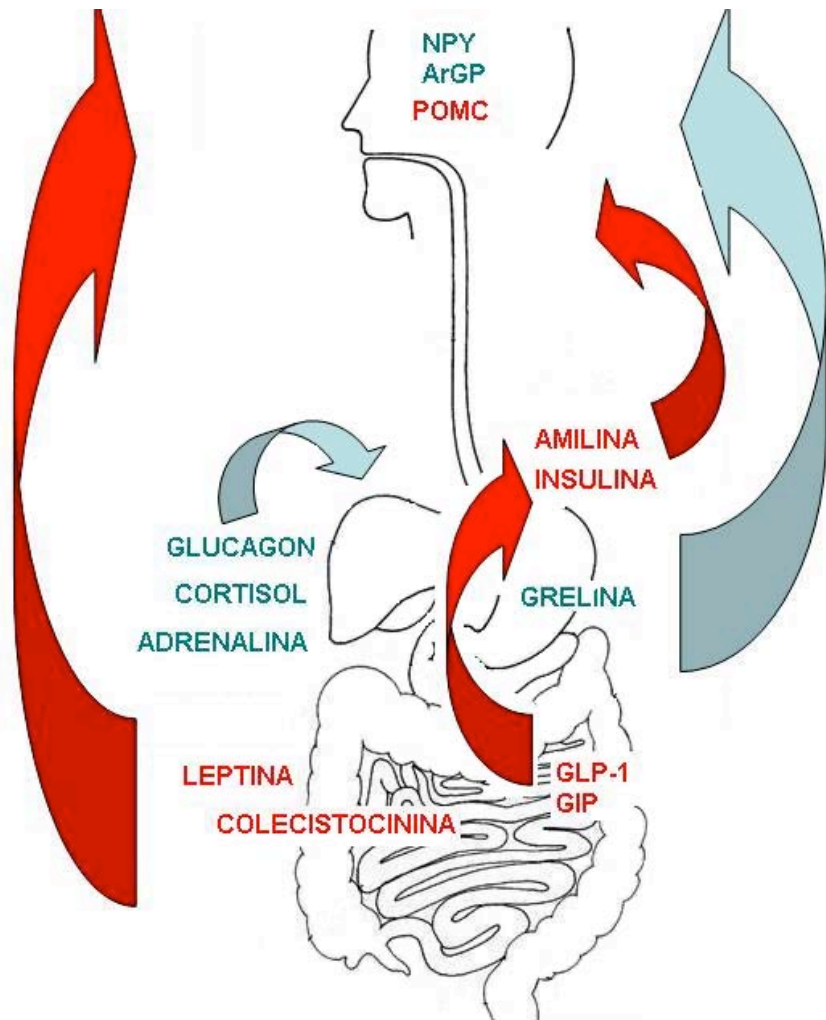
Esta hormona otorga información sobre la cantidad de las reservas energéticas del tejido adiposo directamente a las células del hipotálamo y regula la masa corporal. Aunque el receptor de leptina se encuentra expresado en la mayoría de las células del cuerpo (20), los principales efectos de esta hormona son: inhibir el apetito y aumentar el gasto energético, a través de disminuir la actividad de AMPK e incrementar la actividad de mTOR. Ésta última es una cinasa de proteínas-serina/treonina, altamente conservada, considerada otro importante sensor energético, principalmente de aminoácidos; se encuentra en neuronas de núcleos hipotalámicos específicos, funcionando como transductor de los efectos de la leptina. Se ha reportado la activación de mTOR, por otras hormonas como la insulina, el factor parecido a la insulina (IGF-1) y señales de abundancia energética, su activación promueve la respuesta celular anabólica y los defectos en la señalización río abajo de esta cinasa se han relacionado con patologías como la diabetes, obesidad y cáncer (21).

REGULACIÓN HIPOTALÁMICA

El hipotálamo constituye menos del 1% de la masa total del encéfalo humano y es el principal centro de control del balance energético de nuestro cuerpo (Fig. 2). El hipotálamo participa en la regulación de una variedad de funciones como la temperatura, sed, balance hormonal, reproducción y los ritmos biológicos. Se encuentra por debajo del tálamo junto a las paredes del tercer ventrículo y está conectado por un tallo a la hipófisis, que cuelga bajo la base del encéfalo justo en el techo de la cavidad oral. Dentro del hipotálamo se han descrito regiones importantes en la regulación de la ingesta de alimentos: la región ventromedial (VMH), denominada centro de la saciedad ya que su estimulación inhibe el deseo de comer y su ablación provoca un apetito insaciable. La VMH está formado por el núcleo ventromedial y el NArq región clave donde se integran las señales periféricas del estatus energético y la cantidad de tejido adiposo del organismo.

La región lateral del hipotálamo (LH) es considerada el centro del apetito, su estimulación eléctrica genera hambre voraz y su eliminación evita los deseos de comer hasta llevar al animal a la completa desnutrición.

Figura 2. Control hormonal de la homeostasis energética. En rojo, las señales generadas después de la alimentación, provocan la sensación de saciedad. En azul, las señales presentes en el ayuno que generan el apetito. NPY, neuropéptido Y; ArGP, proteína relacionada con aguti; POMC, pro-opiomelanocortina; GLP-1, péptido similar al glucagon 1; GIP, polipéptido inhibidor gástrico.



Adicionalmente los ocho órganos circumventriculares (OCVs), localizados alrededor del tercero y cuarto ventrículo, carecen de barrera hematoencefálica y son considerados el puente de comunicación entre el flujo sanguíneo, el líquido cerebroespinal y el parénquima cerebral. Dentro de los OCVs, el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP) expresan el receptor GHS-R, son sensibles a grelina y proyectan terminales nerviosas al núcleo paraventricular y el NArq del hipotálamo.

El NArq del hipotálamo, también carece de barrera hematoencefálica, por lo que se facilita la llegada de diversas señales presentes en la circulación sistémica. Las neuronas localizadas en la zona ventromedial del NArq son orexigénicas (generan señales que promueven la ingesta de alimentos), mientras que las neuronas que se encuentran en la parte ventrolateral son anorexigénicas (provocan señal de saciedad) (22). Dentro de los neurotransmisores más importantes implicados en la producción de hambre y saciedad se encuentran el neuropéptido Y (NPY) que junto con la proteína

relacionada con aguti (AgRP), son los principales neuropéptidos orexigénicos. El más abundante es el NPY, pertenece a la familia de los polipéptidos pancreáticos (PP), activa una gran cantidad de neuronas orexigénicas y anorexigénicas; en el tejido adiposo disminuye la expresión de enzimas lipogénicas, aumenta la acumulación de grasa y disminuye el gasto energético. Por otro lado, el aumento de leptina y colesistocinina, estimulan a las neuronas anorexigénicas del NArq y estimulan la producción de melanocortinas, péptidos derivados de la molécula pro-opiomelanocortina (POMC), con lo cual se inhibe el apetito y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, lo que reduce la secreción basal de insulina y como consecuencia se controla el peso corporal (23).

Además de la respuesta a los péptidos y hormonas circulantes que reflejan el estado energético, el cerebro es capaz de detectar los cambios en los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo. En el hipotálamo se han identificado dos poblaciones de neuronas sensibles a glucosa, las neuronas GE

(del inglés "glucose-excited") que incrementan su actividad eléctrica en respuesta a la cantidad de glucosa del medio y aquellas neuronas GI (del inglés "glucose-inhibited") que la disminuyen. Este tipo de neuronas son abundantes en el NArq, aunque se han reportado también en el núcleo solitario, la amígdala, la vena portal, venas mesentéricas y el intestino. Se ha propuesto un mecanismo de sensibilidad a glucosa similar al de las células β del páncreas, debido a la presencia del transportador de glucosa GLUT 2 y canales de potasio dependientes de ATP (Fig. 1) en regiones del hipotálamo (24, 25).

CONCLUSIONES

Queda claro que el contenido de glucosa, tanto en las células como en el organismo completo, depende de la entrada y el consumo de ésta molécula, flujo que se encuentra regulado por señales que mantienen el estado energético. Preservar los niveles de energía en equilibrio es un proceso

finamente orquestado, que comienza con la generación de señales en el estómago e intestino y que son recibidas y detalladas por el cerebro, para finalmente generar la regulación metabólica celular que se refleja en el organismo completo. La regulación autonómica de la homeostasis energética involucra el esfuerzo coordinado de varias regiones cerebrales interconectadas, incluyendo el hipotálamo, la amígdala y el tallo cerebral. Sin embargo los mecanismos que actúan sobre el sistema nervioso central, el reconocimiento de las hormonas y la liberación de péptidos que permiten el control de esta homeostasis, no es totalmente conocido. El esclarecimiento de estos procesos permitirán entender la fisiología normal del organismo y estados patológicos como la anorexia, bulimia, diabetes y obesidad, enfermedades que aquejan actualmente a nuestra sociedad.

Agradecimientos. IOP. es becaria de Conacyt (263808/221053) y RSS contó con el apoyo del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, UNAM (IN207810). 

REFERENCIAS

1. Aufderheide AC, W Salo M, Madden J, Streitz, Mueckeler M (1994) Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 219:713-725.
2. Atkinson DE (1968) Energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 7:4030-4034.
3. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foulfelle F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428, 569-574.
4. Steinberg GR, Kemp BE (2009) AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev* 89:1025-1078.
5. Lorek A, Wilson KS, Sansom MS, Stuart DI, Stura EA, Jenkins JA, Zanotti G, Hajdu J, Johnson LN (1984) Allosteric interactions of glycogen phosphorylase b. A crystallographic study of glucose 6-phosphate and inorganic phosphate binding to di-imidate-cross-linked phosphorylase b. *Biochem J* 218:45-60.
6. Hanashiro I, Roach PJ (2002) Mutations of muscle glycogen synthase that disable activation by glucose 6-phosphate. *Arch Biochem Biophys* 397:286-292.
7. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K (2001) A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:9116-9121.
8. Treesukosol Y, Smith KR, Spector AC (2011) Behavioral evidence for a glucose polymer taste receptor that is independent of the T1R2+3 heterodimer in a mouse model. *J Neurosci* 31:13527-13534.
9. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH (1996) A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:974-977.
10. Zilliacus J, Dahlman-Wright K, Wright A, Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J (1991) DNA binding specificity of mutant glucocorticoid

- receptor DNA-binding domains. *J Biol Chem* 266:3101-3106.
11. Saltiel, RA, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414:799-806.
 12. Breen DM, Yang CS, Lam TK (2011) Gut-brain signalling: how lipids can trigger the gut. *Diabetes Metab Res Rev* 27:113-119.
 13. Routh VH (2010) Glucose Sensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamus. *Sensors (Basel)* 10:9002-9025.
 14. Yabe D, Seino Y (2011) Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol* 107:248-256.
 15. Drucker DJ (2007) The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 117:24-32.
 16. Lutz TA (2010) The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298:1475-1484.
 17. Mollet A, Gilg S, Riediger T, Lutz TA (2004) Infusion of the amylin antagonist AC 187 into the area postrema increases food intake in rats. *Physiol Behav* 81:149-155.
 18. Pieber TR, Roitelman J, Lee Y, Luskey KL, Stein DT (1994) Direct plasma radioimmunoassay for rat amylin-(1-37): concentrations with acquired and genetic obesity. *Am J Physiol* 267:156-164.
 19. Bi S, Moran TH (2003) Response to acute food deprivation in OLETF rats lacking CCK-A receptors. *Physiol Behav* 79:655-661.
 20. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83:1263-1271.
 21. Roa J, Tena-Sempere M (2010) Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends Endocrinol Metab* 21:519-28.
 22. Wang R, Liu X, Hentges ST, Dunn-Meynell AA, Levin BE, Wang W, Routh VH (2004) The regulation of glucose-excited neurons in the hypothalamic arcuate nucleus by glucose and feeding-relevant peptides. *Diabetes* 53:1959-1965.
 23. Murphy KG, Bloom SR (2006) Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 444:854-859.
 24. Arluison M, Quignon M, Thorens B, Leloup C, Penicaud L (2004) Immunocytochemical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain. II. Electron microscopic study. *J Chem Neuroanat* 28:137-146.
 25. Harvey J, McKenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford ML (1997) Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J Physiol* 504:527-535.
 25. Laguna J, Piña-Garza E (2002) *Bioquímica de Laguna. El manual moderno*, México, p 649.
 26. Seino S, Shibasaki T, Minami K (2011) Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 121:2118-2125.