



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Facultad de Ingeniería UDELAR

FUNDAMENTOS CELULARES DE CIRCUITOS NEURALES

OBESIDAD, CONTROL DE LA INGESTA Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Autor:

Nombre: Santiago Colman

Cédula: 5.208.849-0

Agosto 2023

1. Introducción

La obesidad es una pandemia que se esparce en todo el mundo con una tendencia ascendente. Según un reporte de 2022 emitido por la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de obesidad ha aumentado para todas las franjas etarias desde el año 2000 en cada región perteneciente al organismo. Uruguay no es excepción, presentando valores muy altos en comparación a otros países de la región en 2016.[1]

Esta evolución de la prevalencia de la obesidad es preocupante debido a que existe una fuerte relación entre un alto nivel de grasa corporal, comúnmente expresado como BMI ("body mass index"), y diversos factores de riesgo. Estos incluyen accidentes cerebro vasculares, diabetes, diferentes tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares. En 2017, 4,7 millones de muertes y 148 millones de años de vida ajustados por discapacidad fueron atribuidos a la obesidad. [2]

En base a la información susodicha, no parece sorprendente que la causa de muerte principal en Uruguay en el año 2021 hayan sido las enfermedades cardiovasculares (ECV), superando la causa de muerte por cáncer y el virus COVID-19. [3]

El fenómeno del aumento de obesidad es multifacético y muy complejo. Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico del organismo, el cambio del nivel de grasa corporal se puede considerar simple conceptualmente. El mismo depende principalmente del consumo energético. Para aumentar el nivel de grasa corporal, una persona debe consumir una mayor cantidad de calorías (unidad de medida de energía) de las que gasta. Por lo tanto, el problema de la obesidad recae mayoritariamente en la ingesta alimentaria, y el control del apetito adquiere una importancia mayúscula en la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Este trabajo busca estudiar el control del organismo sobre el hambre, y por consiguiente la ingesta, desde un punto de vista neurológico. El momento en el que se inicia la ingesta calórica es el resultado de hábitos y situaciones sociales y organismo se adapta a dichos estímulos. Sumado a esto, el apetito es resultado de señales de saciedad que desaparecen a medida que transcurre el tiempo desde la última ingesta. Este es el modelo al cual se suscribe el presente trabajo, y las señales de saciedad que constituyen el mismo serán abordadas subsiguientemente.

La dificultad de disminuir el nivel de grasa corporal es bien conocida y experimentada por gran parte de la población. En un meta análisis se determinó que aproximadamente el 40% de la población adulta ha intentado perder peso. [4] La tendencia de la prevalencia de obesidad no se debe entonces a falta de esfuerzo. Por lo tanto, se pretende analizar la obesidad desde la óptica neurológica, haciendo énfasis en como afecta al organismo y su capacidad de controlar el apetito.

Ante un fenómeno con tantas aristas como la prevalencia de la obesidad, la búsqueda de soluciones se lleva a cabo por diferentes caminos. Uno de ellos es la farmacología. Existen varios medicamentos en la actualidad aprobados por la FDA cuyo objetivo es combatir la obesidad. Para finalizar este trabajo, se hará un estudio de algunos de estos medicamentos, con un particular enfoque en el mecanismo de su funcionamiento.

2. Homeostasis calórica

Es primordial dar una descripción de los mecanismos que dan lugar a la homeostasis calórica previo a enfocar la discusión en el control de la ingesta. El propósito de la misma es preservar el metabolismo celular, es decir, que las células generen energía a través de la transformación de alimento, lo cual desde el punto de vista de la célula es combustible. El oxígeno es uno de los combustibles y el organismo lo obtiene del aire por intermedio del sistema respiratorio. El aire es instantáneamente disponible por lo cual no es necesario su almacenamiento en el cuerpo. Por otro lado, la energía que se obtiene de la comida puede ser escasa y requiere tiempo para ser absorbida debido a la digestión, por lo cual es necesario un sistema que sea capaz de almacenar esa energía para utilizar en momentos de ayuna. [5]

Tres macronutrientes pueden generar combustible: carbohidratos, lípidos (grasas) y proteínas. Gran parte de los tejidos pueden oxidar tanto carbohidratos en la forma de glucosa o lípidos en la forma de ácido graso, para obtener dicha energía. Ciertos órganos requieren una específica fuente de energía, verbigracia, el cerebro, que requiere glucosa para funcionar correctamente. Mantener un flujo constante de glucosa en la circulación es una de las funciones más prevalentes de la homeostasis calórica. [5]

Se definen dos estados metabólicos. El estado prandial, caracterizado por un torrente de nutrientes ingeridos y absorbidos en la sangre. Por otro lado, está el estado post-absorción o en ayuna, caracterizado por una ausencia de calorías que ingresan a la circulación desde el tracto digestivo, y en cambio se acude a la energía previamente almacenada. [5]

El hígado es un órgano fundamental en el tráfico de energía. En el mismo se dan varias reacciones de transformación que permiten el almacenamiento de energía y luego, procesos diferentes que convierten esas reservas en combustible utilizable por organismos y disponibles en la circulación. [5]

La insulina es una hormona clave en el control de la homeostasis calórica. La secreción de la misma se da en el páncreas, por las células B, en estructuras llamadas islotes, y es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la sangre, además de ser fuertemente impactada por actividad del sistema nervioso autónomo. En el caso de ocurrir actividad parasimpática, habrá un estímulo de la secreción, mientras que con actividad simpática, se inhibe. [5]

La secreción de insulina se da en diferentes momentos de la ingesta, y se puede discriminar por fases. Cuando el cerebro recibe los primeros indicios de que se inicia la ingesta (sabor de la comida por ejemplo), la secreción de insulina junto con otras hormonas del tracto gastrointestinal, preparan al organismo para recibir combustible, revirtiendo el proceso de movilización de energía que se da en ayuno. Esta fase se llama fase cefálica. Al llegar alimento al estómago, empiezan a actuar otras hormonas que dan lugar a mayor secreción de insulina, en la fase conocida como fase gastrointestinal. Finalmente, en la fase de sustrato, se da un nuevo aumento de secreción de insulina al llegar alimentos al intestino pequeño. Esto permite que los niveles de insulina en sangre sean altos por un tiempo prolongado, permitiendo el correcto uso y almacenamiento de combustible. Cuando los niveles de insulina decaen, comienza

un nuevo ciclo de movilización de combustible durante el periodo post-prandial, caracterizado por un cese en la entrega de combustible del intestino pequeño y de la actividad parasimpática hacia el páncreas. [5]

3. Control de la ingesta

Como se menciona en la sección 1, este trabajo se centra en estudiar las diferentes señales biológicas que dan lugar al control del apetito en el organismo moderado dentro del sistema nervioso central (CNS). Previo a entrar en tema, es debe hacer un distinción importante. La sensación que hace alusión a la falta de apetito se puede caracterizar dependiendo del momento de la ingesta. El hartazgo ("satiatiation"), se denominará al momento en el que el individuo determina que no requiere mas alimentos y finaliza la ingesta. Mientras que la saciedad("satiety") hace referencia al tiempo que transcurre desde la última ingesta hasta que el individuo siente apetito nuevamente. [6]

La regulación de la ingesta puede ser dividida en dos categorías. La primera se denomina control homeostático y busca controlar la ingesta de modo de mantener la estabilidad en el almacenamiento de energía. La segunda, conocida como control hedónico, funciona modificando los mecanismos anteriores de acuerdo a las propiedades de palatabilidad del alimento. Mantener un balance entre ambas es de suma importancia en un organismo sano. [7]

3.1. Control homeostático

El control homeostático consiste en detectar e integrar dentro del CNS los cambios en nutrientes, hormonas y neuropéptidos que puedan generar un cambio en el balance energético y por lo tanto genera un cambio en la ingesta. Las estructuras mas importantes son el hipotálamo y el tronco encefálico, donde se reciben e integran todos las señales relacionadas al apetito. Estas señales son enviadas al núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) a través del área postrema (AP) y del núcleo del tracto solitario (NS). [7]

Dentro de esta categorización de control de la ingesta, se pueden discriminar los mecanismos que se llevan a cabo de acuerdo a la información que conllevan las señales involucradas.

3.1.1. Información dinámica

Las señales que contienen información a corto plazo, o también llamada información dinámica, refieren principalmente a los alimentos ingeridos en cada ingesta. [7]

Una de la fuente de señales de saciedad (o hartazgo) que puede resultar mas intuitiva es el volumen estomacal. La pared estomacal presenta una gran cantidad de sensores de estiramiento, que envían un estímulo, a través del nervio vago, hasta el NS, y luego al hipotálamo y al córtex, donde se percibe la distensión gástrica. Cuando la

misma alcanza un umbral determinado, el individuo tiende a terminar la ingesta, lo cual entra en la caracterización de señal de hartazgo. [5]

La distensión gástrica es una de las tantas señales que controlan el apetito, y todas funcionan de forma sinérgica para alcanzar ese objetivo. La evidencia indica que una de esas interacciones es con la hormona colecistoquinina(CCK), una de las tantas que son secretadas por el intestino delgado. La CCK actúa en receptores aferentes del nervio vago, que transportan las señales de distensión gástrica, y actúa potenciando el efecto inhibitor de apetito de la misma. [5]

Como se mencionó anteriormente, el intestino delgado es otro órgano que contribuye en el control del apetito. Durante de la digestión, los alimentos abandonan el estómago en dirección al duodeno. La superficie del mismo permite absorber nutrientes digeridos e incorporarlos a la circulación. Adicionalmente, en la superficie se encuentran células enteroendocrinas, que permiten la identificación de los nutrientes susodichos y secretan hormonas específicas a cada uno. Entre estas, se encuentra la ya mencionada CCK, secretada cuando se indetifican ácido graso. Por otro lado, en respuesta a carbohidratos, las hormonas péptido similar al glucagón tipo 1(GLP-1) y péptido YY(PYY) son secretadas. [5]

Una de las formas que estas hormonas generan el efecto de saciedad es aumentando el tiempo de vaciado gástrico. Esto afecta el nivel de distensión gástrica, el tiempo de exposición de los nutrientes al tracto digestivo y en consecuencia la secreción de hormonas desde el tracto. Particularmente, GLP-1 contribuye a la regulación post-prandial de glucosa dado que aumenta la secreción de insulina desde el páncreas. [5] Estas hormonas juegan un rol importante en el control del apetito, tanto es así que el enfoque de la farmacología moderna para el control de peso se centra en su uso, como se verá mas adelante.

Diferentes concentraciones se encuentran en organismos diferentes. Un estudio indica que las concentraciones post-prandiales de GLP-1 y PYY fueron considerablemente mayores en la población anciana en comparación a la adulta, indicando que el apetito disminuye a medida que aumenta la edad. Adicionalmente, fueron presentados mayores niveles de concentración de las hormonas en mujeres en comparación con los hombres. En el estudio se indica que, en los casos de mujeres y ancianos, se a observado un mayor tiempo para el vaciado gástrico en comparación con hombres. Este fenómeno parece verificar los resultados, dado que las hormonas GLP-1 y PYY contribuyen al mismo. [8]

Además de un cambio en concentración en el correr de años, hay evidencia de fluctuaciones a corto plazo. En otro estudio, se observaron los cambios de la hormona PYY en un grupo de mujeres en diferentes etapas de su ciclo menstrual. Los resultados alcanzados indican que los niveles de concentración de PYY en ayuno son menores en la fase lútea, es decir, el periodo de 14 días que sigue a la ovulación. Además, la respuesta post-prandial de PYY se ve disminuida en comparación con las demás fases del periodo menstrual. En el mismo estudio se detectó un tiempo menor en el vaciado gástrico correspondiente a la mitad del volumen estomacal, lo cual es congruente con el nivel hormonal. Una hipótesis que se plantea en el estudio para explicar los diferentes niveles de PYY a través del ciclo menstrual se enfoca en la secreción de CCK. La misma regula la secreción de PYY, elevándola. Si CCK se ve inhibido en la fase

lútea, eso puede resultar en menor concentración de PYY. [9]

3.1.2. Información estática

El control a corto plazo que ejercen las señales emitidas durante la ingesta no son el único método de control. Señales que contienen información estática informan al cerebro acerca del almacenamiento de energía a largo plazo. (CITA C5) La cantidad de grasa corporal es señalizada al cerebro a través de las hormonas leptina e insulina. Receptores para estas hormonas se expresan fuertemente en el ARC y afectan a neuronas que se discriminan en dos grupos diferentes. [5]

El primer grupo se compone por neuronas anorexigénicas que sintetizan péptidos catabólicos, los cuales se caracterizan por reducir la ingesta y aumentar el gasto energético. Entre ellos están los neuropéptidos: hormona estimulante de melanocitos α ($\alpha - MSH$) y transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART). Estos neuropéptidos actúan sobre receptores de melanocortina, ubicados en varias regiones del hipotálamo, entre ellas el núcleo paraventricular (PVN), región normalmente asociada al control del apetito. Sobre el PVN se proyectan axones del ARC donde $\alpha - MSH$ funciona como agonista. Esto genera que las melanocortinas, en particular $\alpha - MSH$, generan un efecto catabólico que busca impedir el aumento de peso corporal. [5]

El segundo grupo está formado por neuronas orexigénicas que sintetizan péptidos anabólicos, es decir que su administración causa un aumento del apetito y disminución de gasto energético. Estos péptidos son la proteína relacionada con el agutí (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY). La administración de insulina o leptina en el ARC reduce el ritmo de sintetización de los péptidos anabólicos, lo cual tiene sentido si se considera que la presencia de estas hormonas (leptina e insulina) es menor cuando el individuo está en ayuno. [5]

El PVN expresa receptores de NPY y se ha identificado como el sitio más sensible al efecto orexigénico de NPY administrado de forma exógena. Por lo tanto, la actividad de NPY en el PVN actúa como mediador de la actividad anabólica. Por otro lado, AgRP actúa como antagonista de los receptores de $\alpha - MSH$ en el PVN. Por lo cual, el efecto orexigénico de AgRP se da bloqueando la acción de $\alpha - MSH$, lo cual resulta en promoción de la ingesta. [5]

A modo de resumen, la administración de insulina o leptina en el ARC estimula la sintetización de $\alpha - MSH$ y CART mientras que reduce la de AgRP y NPY. Por estas razones, se considera que el ARC es el órgano que detecta los niveles de adiposidad corporal a través de la detección de insulina y leptina. [5]

3.2. Control hedónico

El control no homeostático, o hedónico, de la ingesta no es regulado por señales de saciedad o hartazgo, sino por las propiedades de palatabilidad del alimento. Estas generan una respuesta neurológica que eleva el deseo por volver a consumir ciertos alimentos. Esta ingesta impulsada por el placer se denomina ingesta por recompensa. La dopamina es un neurotransmisor crucial en el funcionamiento de este siste-

ma. Hay 5 tipos de receptores dopaminérgicos y se pueden dividir en dos clases. Los tipos similares a D1 (like-D1 por simpleza) aumentan la concentración de adenosín monofosfato cíclico (cAMP), mientras que los tipos similares a D2 (like-D2) la reducen. cAMP será el mensajero de la acción de la dopamina. Este sistema incluye varias áreas del cerebro como la amígdala, el núcleo accumbens (NAc), el área tegmental ventral(VTA), hipotálamo, entre otros.[10]

Muchos de los neuropéptidos ya mencionados juegan un rol importante en el control hedónico, de forma que su acción resulta en un entrelazamiento de los mecanismos de ambos sistemas, tanto los del homeostático como los del no homeostático.

Receptores de GLP-1 se pueden encontrar en el área tegmental ventral(VTA), ubicado en el mesencéfalo. Esta sección está densamente poblada por neuronas dopaminérgicas cuya principal función es regular la ingesta por recompensa. Una de las acciones del GLP-1 se enfoca en la comunicación entre el VTA y la amígdala. La activación de receptores de GLP-1 en el VTA aumenta los niveles de dopamina en la amígdala. Los receptores de dopamina que se encuentran en este sitio son like-D2, lo cual resulta en una disminución de la ingesta por recompensa. [10]

Otra acción de GLP-1 se encuentra en la comunicación entre el PVT y el NAc. Gran parte de las proyecciones neuronales del PVT al NAc son glutamatérgicas. La evidencia indica que estimulación de receptores de GLP-1 reduce la excitabilidad de las neuronas glutamatérgicas, por lo cual la presencia del neuropéptido puede inhibir la comunicación y reducir la secreción de dopamina en el NAc. En consecuencia, se regula la ingesta por recompensa. [10]

Otro péptido mencionado anteriormente es el NPY, cuyos receptores se expresan en diferentes lugares del CNS, pero particularmente en el PVN y ARC. NPY generado en el ARC modula la secreción de dopamina mediante dos mecanismos que trabajan de forma contraria en el VTA. Un estudio concluyó que NPY disminuye la liberación presináptica de los neurotransmisores glutamato y GABA, los cuales tienen un efecto excitatorio e inhibitorio en la secreción de dopamina, respectivamente. Tanto en este estudio como en anteriores, los resultados parecen indicar que el efecto neto de NPY resulta ser en una estimulación de la secreción de dopamina, pero no está del todo claro. [11]

Un comportamiento similar se observa en la misma región (VTA) con la acción de $\alpha - MSH$. Este neuropéptido aumenta la descarga de neuronas dopaminérgicas en el VTA, al mismo tiempo que tiene el efecto contrario en neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas, resultando en la superposición de dos mecanismos que funcionan de forma opuesta. Antagónico al NPY, $\alpha - MSH$ parece tener un rol aversivo, disminuyendo la ingesta por recompensa. [10]

4. Obesidad y su efecto en el CNS

Toda la información presentada hasta ahora genera la percepción de que el sistema de control de la ingesta en el organismo es un mecanismo robusto, lo cual parece contradecirse fuertemente con las alarmantes cifras de la prevalencia de obesidad con las

que se dio inicio este trabajo. Surge entonces la incógnita de como puede un individuo llegar a altos niveles de adiposidad y, una vez que los haya alcanzado, cual es la razón por la cual volver a niveles saludables constituye un proceso tan arduo.

Un enfoque a este problema es concentrarse en el sistema homeostático, cuya función es mantener los niveles de adiposidad estables a largo y corto plazo, por lo cual es un gran candidato como primer camino para encontrar una solución.

Como fue mencionado anteriormente, el tejido adiposo genera señales que informan al cerebro sobre los niveles de grasa corporal almacenada. Esta información es principalmente transportada a través del sistema circulatorio. En estudios con ratones se buscó probar esta hipótesis con parabiontes, uniendo quirúrgicamente dos ratones con diferentes niveles de adiposidad corporal. Se observó que el ratón con niveles sanos de grasa corporal detuvo su ingesta, debido a que recibía señales a través de la circulación que indicaban un alto nivel de adiposidad, claramente provenientes del ratón con niveles de grasa corporal elevados. [5]

Las hormonas que participan en esta comunicación son leptina e insulina. El mecanismo a través del cual disminuyen la ingesta una vez llegadas al cerebro ya fue explorado previamente. La secreción de leptina, particularmente, es directamente proporcional al nivel de adiposidad y se da cuando esta es elevada, generando un efecto inhibitorio de las señales anabólicas. [5]

El problema que se da en individuos con obesidad es conocido como resistencia a la insulina y leptina. Si bien estos individuos secretan estas hormonas en proporciones congruentes con su nivel de adiposidad, el cerebro pierde sensibilidad a la acción de las mismas, y se pierde su efecto catabólico. [5]

Como se evidencia en el transcurso de este trabajo, el sistema homeostático no es el único circuito que regula la ingesta. Modelos modernos para el combate contra la obesidad proponen que la misma se debe a un desequilibrio entre todos los sistemas que controlan la ingesta. Si nos limitamos al alcance de este trabajo, se debe analizar que ocurre en el control hedónico, y por lo tanto en el sistema dopaminérgico, cuando un individuo padece de obesidad.

Estudios clínicos han evidenciado una disminución de señalización dopaminérgica en regiones que están relacionadas a la recompensa (el NAc, por ejemplo), lo cual se caracteriza por disminución de receptores de dopamina y menor secreción de dopamina. Esta disminución se ha relacionado a ingesta compulsiva en roedores y disminución de la actividad metabólica en las regiones de corteza orbitofrontal(OFC) y giro cingulado(ACC). Disfunción de estas regiones lleva a compulsión, lo cual refuerza la idea de que un déficit de señalización dopaminérgica resulta en hiperfagia. Adicionalmente, una reducción de la actividad dopaminérgica en el VTA resulta en un incremento de la ingesta de alimentos con alto contenido graso. [12]

Estas diferencias en funcionamiento de zonas relacionadas al control de la ingesta generan un fuerte efecto cognitivo en los individuos. En diferentes estudios que comparan sujetos con obesidad y sujetos con un nivel de adiposidad corporal sano se puede dilucidar estas diferencias. Los individuos obesos presentaban una mayor activación en las regiones relacionadas a la recompensa (NAc, amígdala, entre otros), mostrando que la anticipación a la ingesta produce un efecto mas potente en los mismos. Sin

embargo, y de forma sorprendente, la ingesta en sí ocasiona mayor estimulación en estas regiones en individuos sanos. En consecuencia a una activación de regiones dopaminérgicas atenuada durante la ingesta, el individuo obeso tiende a consumir en exceso. [12]

5. Farmacología

Como se mencionó previamente, la prevalencia de obesidad es un complejo fenómeno que afecta a la población, cuyas causas trascienden el campo fisiológico, llegando a lo socio económico. A pesar de esto, se realizan esfuerzos continuos a encontrar una solución atacando el control de la ingesta con un enfoque en el CNS, a través de la farmacología.

Los primeros resultados de estos esfuerzos se remontan a 1960, cuando la FDA aprueba el uso de medicamentos como fentermina, que aún se usa en la actualidad y es el más prescrito para el tratamiento de pérdida de peso. [13]

La fentermina es un agonista noradrenérgico, que estimula la secreción de serotonina, dopamina y norepinefrina (o noradrenalina), siendo la última la acción más potente [13]. Un estudio concluyó que existe una relación inversamente proporcional entre el hambre experimentada y la disponibilidad de transportadores de norepinefrina en la corteza insular de los sujetos [16]. A su vez, la evidencia parece indicar que la secreción de dopamina no es en cantidades clínicamente relevantes, disminuyendo la preocupación por un posible efecto adictivo. [15]

Terapias centradas en la combinación de diferentes fármacos no es exclusiva al tratamiento de la obesidad, y es necesario cuando el resultado que se busca surge de estimular ciertas neuronas, las cuales ante esta estimulación presentan un efecto de compensación auto inhibitorio. Se hipotetiza que esto ocurre con las neuronas proopiomelanocortina (POMC) en el ARC. Dentro del grupo de los derivados de las POMC encontramos los neuropéptidos $\alpha - MSH$, a los cuales se hizo referencia en la sección 3. [17]

Otro medicamento aprobado por la FDA que afecta el sistema noradrenérgico, y además está compuesto por más de un componente, es la combinación de Naltrexona y Bupropión. Bupropión es un inhibidor de recaptación de dopamina y norepinefrina, es decir, permite mayor tránsito de estos transmisores. Se entiende que su consecuencia catabólica se debe a un efecto noradrenérgico en la POMC, que aumenta su tasa de disparo. Uno de los productos resultantes del procesamiento de las POMC es el neuropéptido $\alpha - MSH$, que como se detalló previamente, tiene un efecto anorexigénico. Sin embargo, los resultados de terapias que utilizan este fármaco son modestas. Esto puede ser debido al comportamiento regulatorio de la hormona β Endorfina, producto de la segmentación de la POMC. Por lo tanto, se necesita disminuir el impacto de la β Endorfina para obtener el resultado deseado. Con este objetivo, se incorpora Naltrexona, la cual es un antagonista de receptores de opioides. Por sí solos, el uso de Bupropión y Naltrexona resulta en una modesta pérdida de peso. Su uso combinado por otro lado, resulta en pérdida de peso considerable y sostenida en el tiempo, de acuerdo a ensayos clínicos. [17]

Alternativas modernas para el tratamiento farmacológico de la obesidad se están centrando en el uso de agonistas de receptores de GLP-1 (GLP-1-RA), los cuales surgieron como tratamientos para la diabetes tipo 2. Los fármacos aprobados por la FDA actualmente son liraglutida y semaglutida. Como se detalla en la sección 3 la hormona GLP-1 es secretada por el duodeno durante la ingesta con el fin de aumentar la secreción de insulina y disminuir el apetito. Esta hormona no es un agente terapéutico óptimo de la forma en la que se produce dentro del organismo, debido a su corta vida media. En los fármacos mencionados este problema se soluciona modificando su estructura y, en consecuencia, se disminuye la velocidad de depuración renal y su degradación por la proteína DPP-4. [18]

Los límites del potencial terapéutico de GLP1-RA los marcan las dosis que pueden resistir los pacientes, debido a los efectos negativos que genera el fármaco en el tracto gastrointestinal, como náuseas y vómitos. En consecuencia se buscaron estrategias que permitan aumentar las dosis y mantenerlas por un tiempo prolongado. Con este fin surge otra combinación de fármacos, en este caso, integrar la función de GLP1-RA dentro de la secuencia del péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Los roles predominantes del GIP en el organismo son mejorar el control de glicemia y promover el almacenamiento de grasa. Esto se debe a que el GIP es un factor importante en los procedimientos de control del tejido adiposo blanco. Estas características podrían indicar que no es el componente indicado para disminuir el peso corporal, sin embargo, mejorar las funciones de tejido adiposo blanco implica mejorar el metabolismo de macronutrientes, consumo energético y la sensibilidad a la insulina; factores que en un individuo obeso se ven comprometidos. [19]

6. Discusión final

La prevalencia de la obesidad es una pandemia con una tendencia rampante, un fenómeno complejo que afecta a todos los sectores de la población. En este trabajo se profundizó en el control del apetito, raíz del problema desde un punto de vista fisiológico.

El organismo utiliza el apetito para promover la ingesta alimenticia, una de las fuentes de combustible esenciales que llega a las células para que estas lo transformen en energía utilizable por el cuerpo. Debido a que los alimentos no están inmediatamente disponibles, el cuerpo lo almacena.

El tráfico de energía a través del cuerpo resulta una función clave, que recae en gran parte en el hígado, donde se realizan procesos de transformación que permiten almacenar o utilizar el combustible disponible. Esto es importante dado que ciertos órganos requieren fuentes específicas de energía para funcionar correctamente.

La hormona insulina juega un papel protagónico en el control de la ingesta. Su secreción es dependiente tanto de la glucosa como del estado del sistema nervioso autónomo, y acompaña a la ingesta en sus diferentes etapas para que, junto a otras hormonas, se haga uso eficiente del combustible que ingresa al organismo.

Además del sistema de administración de energía, debe haber un control de cuando se deben ingerir los alimentos. Esta regulación se lleva a cabo por el sistema nervioso

central, que recibe información de diferentes sectores del cuerpo a través de variados neurotransmisores y hormonas, y determina cuanto tiempo debe transcurrir hasta la próxima ingesta.

Dicha información es resultado de dos sistemas cuyo propósito, si bien influye en el apetito, son diferentes. El primero es el sistema de control homeostático, que busca mantener un equilibrio del tejido adiposo a largo plazo. Las señales que puede generar este sistema se pueden distinguir entre dinámicas, que transportan información inmediata sobre cada ingesta, y estáticas, que informan al cerebro sobre el nivel de adiposidad corporal. El sistema hedónico, por otro lado, promueve la ingesta de alimentos palatables y está altamente entrelazada con el sistema de recompensa dopaminérgico.

El control de la ingesta en un individuo saludable resulta de un equilibrio entre los sistemas, evidenciado en el trabajo por la participación de los mismos neurotransmisores en mecanismos relevantes a ambos. Por lo tanto, modelos modernos que buscan explicar el fenómeno de la prevalencia de obesidad sostienen que un desequilibrio entre los circuitos de control de la ingesta es la principal fuente del problema. Los síntomas de este desbalance ocasionan un pobre control de la ingesta en individuos con obesidad, dificultando considerablemente las posibilidades de revertir la enfermedad.

Una posible asistencia se encuentra en la forma de fármacos, que en su mayoría surgen para tratar la diabetes, pero luego de observar su gran eficacia en disminuir la ingesta en diferentes instancias clínicas, se especializaron para tratar la obesidad. A pesar de que varios medicamentos han sido aprobados por la FDA desde 1960, su prescripción para la población que padece de obesidad, aunque en aumento, es muy baja, 2,9% en 2019 según un estudio. Esto puede ser debido a que no hay confianza en los mismos, considerando que una gran cantidad han sido descontinuados por la FDA, debido a preocupaciones por sus efectos secundarios. [20]

Aunque el desarrollo de fármacos modernos aumentan cada vez más en su eficacia, quizá se requieren más estudios sobre sus efectos secundarios para que la población se sienta segura al utilizarlos. En esta situación hipotética, los fármacos se pueden transformar en una herramienta indispensable en la batalla contra una pandemia que no muestra indicios de aminorar su crecimiento.

Referencias

- [1] World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [2] Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- [3] Área de Epidemiología y Estadística. Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en el Uruguay, 2021. 29 de septiembre de 2022. <http://informe-mortalidad-2021.cardiosalud.org>
- [4] Santos I, Sniehotta FF, Marques MM, Carraça EV, Teixeira PJ. Prevalence of personal weight control attempts in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017;18(1):32-50. doi:10.1111/obr.12466
- [5] Larry Squire, Floyd E. Bloom, Nicholas C. Spitzer, et al. *Fundamental Neuroscience*. Vol 3rd ed. Academic Press; 2008. Accessed August 14, 2023
- [6] Klaassen T, Keszthelyi D. Satiating or satiating? More than mere semantics. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10279):1060-1061. doi:10.1016/S0140-6736(21)00245-2
- [7] van Bloemendaal, L., ten Kulve, J. S., la Fleur, S. E., Ijzerman, R. G., Diamant, M. (2014). Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *Journal of Endocrinology*, 221(1), T1-T16. Retrieved Aug 14, 2023, from <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0414>
- [8] Crabtree DR, Buosi W, Fyfe CL, Horgan GW, Manios Y, Androustos O, Giannopoulou A, Finlayson G, Beaulieu K, Meek CL, et al. Appetite Control across the Lifecourse: The Acute Impact of Breakfast Drink Quantity and Protein Content. The Full4Health Project. *Nutrients*. 2020; 12(12):3710. <https://doi.org/10.3390/nu12123710>
- [9] Marta Campolier, Sangeetha Pariyarath Thondre, Miriam Clegg, Amir Shafat, Ali Mcintosh, Helen Lightowler, Changes in PYY and gastric emptying across the phases of the menstrual cycle and the influence of the ovarian hormones, *Appetite*, Volume 107, 2016, Pages 106-115, ISSN 0195-6663, <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.07.027>.
- [10] Jin, R., Sun, S., Hu, Y. et al. Neuropeptides Modulate Feeding via the Dopamine Reward Pathway. *Neurochem Res* 48, 2622–2643 (2023). <https://doi.org.proxy.timbo.org.uy/10.1007/s11064-023-03954-4>

- [11] West, K. S. and Roseberry, A. G. (2017). Neuropeptide-y Alters Vta Dopamine Neuron Activity Through Both Pre- and Postsynaptic Mechanisms. *Journal of Neurophysiology*, 1(118), 625-633. <https://doi.org/10.1152/jn.00879.2016>
- [12] Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang, Ruben D. Baler, Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity, *Trends in Cognitive Sciences*, Volume 15, Issue 1, 2011, Pages 37-46, ISSN 1364-6613, <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>.
- [13] Elangovan, A., Shah, R., Smith, Z.L. Pharmacotherapy for Obesity—Trends Using a Population Level National Database. *OBES SURG* 31, 1105–1112 (2021). <https://doi-org.proxy.timbo.org.uy/10.1007/s11695-020-04987-2>
- [14] Tak YJ, Lee SY. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021 Apr;39(2):208-221. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200010>
- [15] Rothman, R. B., Baumann, M. H. (2009). Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *American Journal of Therapeutics*, 16(4), 354–364. <https://doi-org.proxy.timbo.org.uy/10.1097/MJT.0b013e31817fde95>
- [16] A. Bresch, M. Rullmann, J. Luthardt, G.A. Becker, M. Patt, Y.-S. Ding, A. Hilbert, O. Sabri, S. Hesse, Hunger and disinhibition but not cognitive restraint are associated with central norepinephrine transporter availability, *Appetite*, Volume 117, 2017, Pages 270-274, ISSN 0195-6663, <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.06.020>.
- [17] Greenway, F.L., Whitehouse, M.J., Guttadauria, M., Anderson, J.W., Atkinson, R.L., Fujioka, K., Gadde, K.M., Gupta, A.K., O’Neil, P., Schumacher, D., Smith, D., Dunayevich, E., Tollefson, G.D., Weber, E. and Cowley, M.A. (2009), Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obesity*, 17: 30-39. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.461>
- [18] Popoviciu M-S, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(13):10449. <https://doi.org/10.3390/ijms241310449>
- [19] Ricardo J. Samms, Matthew P. Coghlan, Kyle W. Sloop, How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1?, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, Volume 31, Issue 6, 2020, Pages 410-421, ISSN 1043-2760, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>.
- [20] Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1411(1):106-119. doi:10.1111/nyas.13542