



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**GRADO EN MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Adaptaciones fisiológicas a la  
pérdida de peso y factores que  
favorecen nuevamente la  
ganancia de peso**

**Physiological adaptations to  
weight loss and factors favouring  
weight regain**

**Autor: David Mongil Ruiz**

**Tutora: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Mediavilla Aguado**

**Junio, 2016. Santander.**

## Contenido

Resumen.....	4
1 Introducción.....	5
2 Factores de los que depende el peso corporal .....	6
2.1 Factores homeostáticos.....	7
2.2 Factores ambientales.....	8
2.3 Factores que dependen del comportamiento individual .....	8
2.3.1 Hábitos de vida saludables.....	9
2.3.2 Dieta: .....	9
2.3.3 Actividad física:.....	9
3 Control de la ingesta de alimentos.....	11
3.1 Núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta.....	12
3.2 Péptidos reguladores de la ingesta: .....	13
3.2.1 Péptidos estimulantes del apetito u orexigenos.....	13
3.2.2 Péptidos inhibidores del apetito:.....	14
3.3 Hormonas que participan en la regulación de la ingesta.....	15
3.4 El sistema circadiano.....	19
3.5 Regulación enzimática del metabolismo.....	21
3.6 La alimentación como sincronizador de los ritmos circadianos.....	23
3.6.1 Patrones de los horarios de la alimentación.....	24
4 Control del Gasto energético.....	25
4.1 Consumos energéticos.....	26
4.1.1 Metabolismo basal.....	26
4.1.2 Termogénesis.....	27
4.1.3 Efecto termogénico de los alimentos.....	29
4.1.4 Consumo energético de la actividad física.....	30
4.2 Factores que modifican el gasto energético.....	30
4.2.1 Las hormonas tiroideas.....	30
4.2.2 La leptina.....	31
4.2.3 El sistema nervioso.....	31
4.2.4 La hormona de crecimiento.....	31
4.2.5 Las hormonas sexuales.....	31
4.2.6 La edad.....	32
4.2.7 Determinadas situaciones.....	32
5 Alteraciones genéticas que predisponen a la obesidad.....	32
5.1 Genes que codifican factores reguladores de la ingesta:.....	32
5.2 Genes que codifican factores reguladores del gasto energético:.....	34

5.3	Genes que codifican factores involucrados en la adipogénesis: .....	35
6	Cambios producidos en el organismo ante la pérdida de peso. ....	36
6.1	Cambios producidos por una disminución de la ingesta. ....	36
6.1.1	Cambios en el metabolismo corporal.....	36
6.1.2	Cambios en la termogénesis ante una disminución de la ingesta. ....	37
6.2	Cambios producidos por aumento de actividad física. ....	38
7	Factores que conducen nuevamente a la ganancia de peso. ....	40
8	Conclusiones.....	44
	BIBLIOGRAFÍA: .....	46

## RESUMEN

La obesidad es un problema de salud global y predispone a los individuos a varias patologías. Las modificaciones en la dieta y el ejercicio son parte esencial del tratamiento de la obesidad. Sin embargo, a pesar de la pérdida de peso que se puede lograr por la restricción dietética y/o el aumento de actividad física, a largo plazo muchas personas van a recuperar el peso perdido. El objetivo de este artículo es revisar la investigación sobre los procesos y mecanismos que sustentan la recuperación después de la pérdida de peso. El Mantenimiento del peso corporal está regulado por factores homeostáticos, ambientales y del comportamiento individual. En la regulación homeostática, el hipotálamo tiene un papel fundamental en la integración de señales procedentes de la ingesta de alimentos, el balance energético y el peso corporal. En un entorno "generador de obesidad" los patrones del comportamiento ejercen efectos sobre la cantidad, el tipo de ingesta y la realización de actividad física. Por desgracia, las adaptaciones fisiológicas a la pérdida de peso favorecen la recuperación del mismo. Estos cambios incluyen variaciones en los niveles de hormonas circulantes, en el apetito y en el balance energético. Para mantener la pérdida de peso, las personas deben mantener unos hábitos de vida que contrarresten las adaptaciones fisiológicas y los factores que favorecen la recuperación de peso. Una mayor comprensión de la fisiología de la pérdida de peso y su recuperación, será la base del desarrollo de estrategias futuras para lograr y mantener la pérdida de peso.

## ABSTRACT:

Obesity is a major global health problem and predisposes individuals to several comorbidities that can affect life expectancy. Based interventions, changing lifestyle, improved diet and exercise are an essential part of the treatment of obesity. However, despite the weight loss can be achieved through dietary restriction and / or increased physical activity, long-term many people will regain the lost weight. The aim of this article is to review research on the processes and mechanisms underlying recovery after weight loss. Maintenance of body weight is regulated by the interaction of a number of processes, spanning homeostatic, environmental factors and behavior of individual factors. Homeostatic regulation in the hypothalamus plays a fundamental role in the integration of signals from: food intake, energy balance and body weight. While an "obesogenic" environment behavior patterns have effects on the amount of food, the type of intake and performing physical activity. Unfortunately, physiological weight loss adaptations promote recovery thereof. These changes include variations in levels of circulating hormones, appetite and energy balance. To maintain weight loss, people should maintain lifestyle habits that counteract the physiological adaptations and the factors that favor weight regain. A greater understanding of the physiology of weight loss and its recovery will be the basis for development of future strategies aimed at overweight and obesity in their efforts to achieve and maintain weight loss.

Key words: / *weight loss*/; /*weight regain*/; /*energy expenditure*/; / *energy homeostasis*/; /*adaptive thermogenesis*/; / *obesity*/.

## 1 INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye un problema grave de salud de las sociedades modernas, con más de 500 millones de individuos obesos, y esta cifra aumenta día a día. La obesidad es un problema importante porque predispone a los individuos a una patología que incluye hipertensión, hiperlipidemia, afectación coronaria, diabetes tipo 2, que conducen a una mala calidad de vida y a un acortamiento de la misma.

El aumento de peso es el resultado de un desequilibrio entre el aporte y el consumo energético, produciendo un aumento en el almacenamiento de energía y por lo tanto un aumento del peso corporal. Consecuentemente este desequilibrio parece que podría ser corregido con una disminución de la ingesta de alimentos y/o un aumento del gasto energético. De hecho modificaciones del estilo de vida como disminución de la ingesta y aumento de la actividad son utilizados para reducir el peso corporal. Sin embargo aunque la pérdida de peso se produzca con una reducción de la ingesta y/o aumento de la actividad, después de un tiempo muchos individuos ganan el peso que habían perdido. La proporción de individuos que mantienen la pérdida de peso depende de cómo hayan conseguido la disminución, pero una gran mayoría recuperan el peso perdido, e incluso algunos alcanzan un peso superior al que tenían antes de empezar a perder peso.

Parece que la dieta y el ejercicio no son suficientes para mantener la pérdida de peso. El control del peso corporal es un mecanismo complejo y en el que no hay que olvidar la participación del ritmo circadiano. La obesidad puede ser considerada como un problema neurobiológico con alteraciones psicológicas. El objetivo de esta revisión es profundizar en los mecanismos que conducen a la ganancia de peso, después de haberse producido una pérdida del mismo.

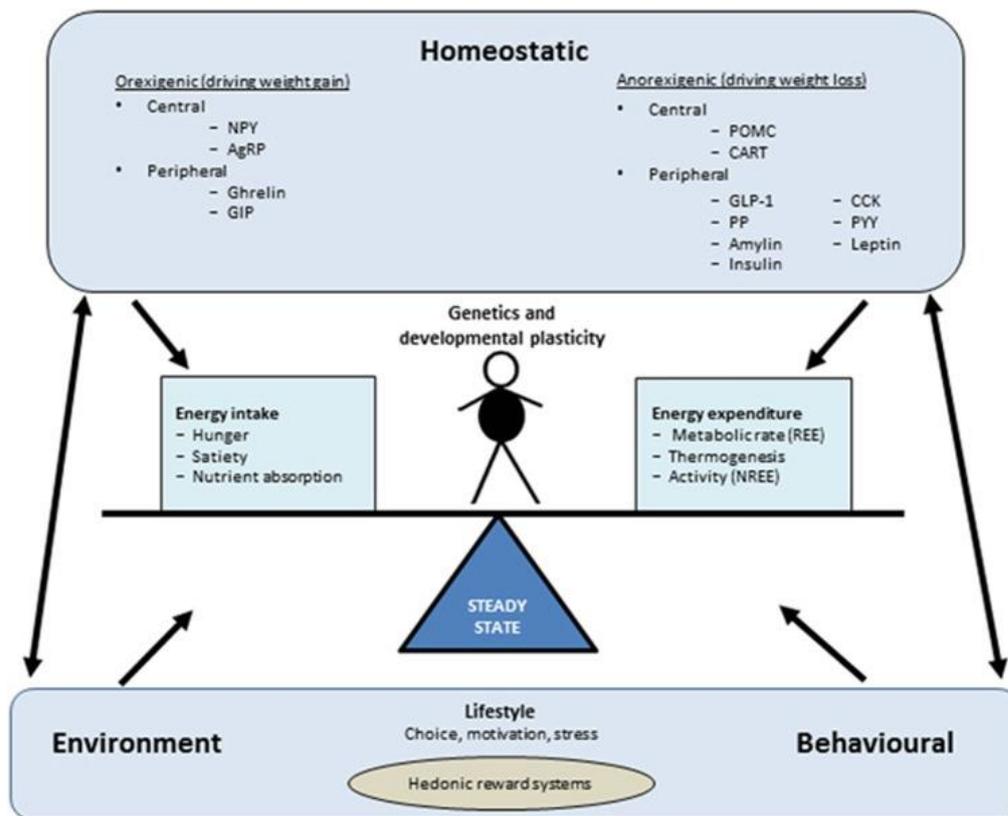
La búsqueda en la literatura electrónica se realizó utilizando el PubMed base de datos. Dada la amplia naturaleza de esta revisión, la búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras de búsqueda: / *weight loss*/; /*weight regain*/; /*energy expenditure*/; / *energy homeostasis*/; /*adaptive thermogenesis*/; / *obesity*/.

Los artículos que fueron incluidos se considera que ofrecen información relevante relacionada con el ámbito de aplicación; ***Adaptaciones fisiológicas a la pérdida de peso y factores que favorecen nuevamente la ganancia de peso.*** Las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, incluidos los estudios, investigaciones originales y otros artículos de interés se analizan en busca de artículos adicionales de apoyo para la revisión. En general, se incluyeron un total de 87 artículos en la revisión.

## 2 FACTORES DE LOS QUE DEPENDE EL PESO CORPORAL

El control del peso corporal se ejerce esencialmente por el cerebro, donde residen los centros que lo determinan en cada momento del ciclo vital. Este control esta modulado por cambios a largo plazo, que se ajustan a los diferentes momentos del ciclo vital: desarrollo, pubertad, plenitud funcional, senectud, etc., y a situaciones fisiológicas (gestación, lactancia) o a alteraciones funcionales (enfermedad, ayuno); intentando en todo momento mantener un equilibrio energético.

Son muchos los procesos que intervienen en la regulación del peso corporal. (FL Greenway., 2010) La interacción de todos estos factores son los que van a determinar la facilidad o dificultad para ganar o perder peso. Se puede considerar que la regulación del peso corporal y su estabilidad dependen de un eje formado por tres componentes: *La obtención de energía (ingesta), el consumo energético y el almacenamiento energético (adipogénesis).*



**Fig1.** Factores que regulan el balance energético y mantienen el peso corporal estable. Hay 3 grupos de factores principales; Homeostáticos, ambientales y los controlados por el comportamiento humano que van a regular el peso corporal. Alteraciones en alguno de estos Factores puede llevar a obesidad. AGRP; Péptido relacionado con Agutí; GIP, Péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar a la glucosa; CART, transcrito relacionado a la cocaína y anfetamina; CCK, Colecistokinina; PYY, péptido YY; NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina; PP, péptido pancreático REE, Gasto energético basal; NREE, gasto energético, actividad física. 'Central' y 'periférico' se refiere a el sitio donde las moléculas son producidas. (FL Greenway., 2010).

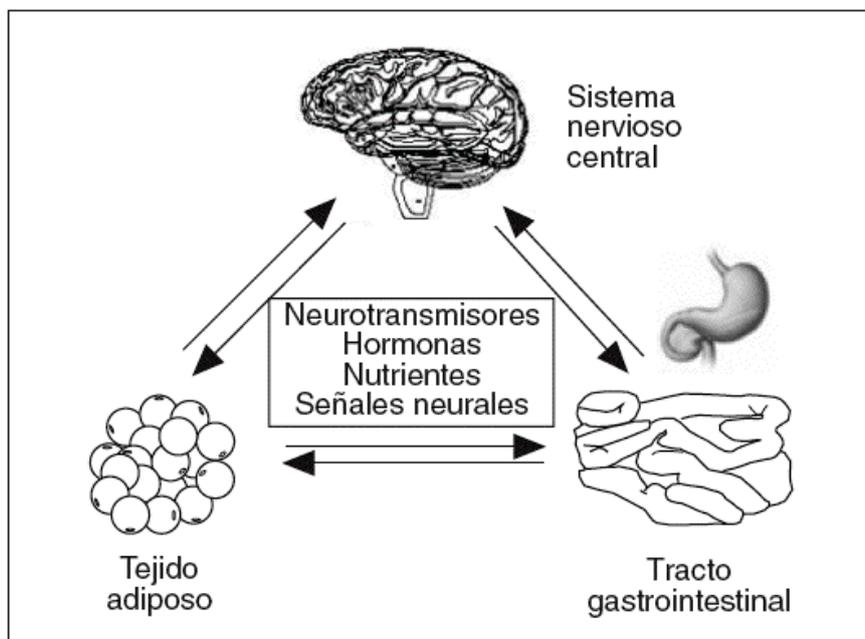
En condiciones de peso corporal estables, la energía aportada con la comida es metabolizada y usada para el gasto metabólico basal, la termogénesis, el

efecto termogénico de los alimentos, y la actividad física. Si la energía ingerida supera al gasto, la energía sobrante será almacenada. La energía almacenada será igual a la aportada por los alimentos menos la consumida en todos los procesos de gasto energético. En este balance evidentemente hay un componente genético, pero el balance global en la pérdida y ganancia de peso, depende de múltiples factores que se pueden agrupar en tres tipos; factores homeostáticos, ambientales y del comportamiento del propio individuo (Fig. 1).

## 2.1 Factores homeostáticos.

El peso corporal está regulado por una red compleja de señales nerviosas y endocrinas que se integran en el hipotálamo (Macleay PS. Et al., 2011; Karatsoreos IN. Et al., 2013).

El mantenimiento del peso corporal depende de las señales que participan en la regulación homeostática de la ingesta, del gasto y por tanto en el balance energético. Todas las señales están integradas centralmente en el núcleo arcuato (Sumithran P. & Proietto J.,2013), tronco encefálico, en partes de la corteza cerebral y en el sistema límbico (Sumithran P. & Proietto J.,2013). Las señales que llegan a estas estructuras centrales son neuropéptidos y hormonas que regulan el apetito. Un grupo proceden del propio hipotálamo y son sustancias orexígenas, como el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con el gen agoutí (AGRP). Otros proceden también del hipotálamo pero son anorexígenos como la proopiomelanocortina(POMC). El hipotálamo también procesa señales periféricas que llevan información sobre la ingesta y sobre el almacenamiento de energía en el organismo (Macleay PS. Et al., 2011; y Sumithran P. et al., 2011).



**Fig.2.** Conexiones entre el sistema nervioso central y los tejidos periféricos, que participan en la regulación del peso corporal.

A su vez hay una comunicación entre determinadas áreas del cerebro y tejidos periféricos como el tracto gastrointestinal, el páncreas, el hígado, el músculo y el tejido adiposo (Fig.2). La comunicación desde los tejidos periféricos al cerebro se realiza a partir de dos tipos de compuestos orexígenos y anorexígenos. Entre los primeros están la gastrina, la grelina y el polipéptido inhibitorio gástrico. Entre los segundos o anorexígenos están el péptido similar al glucagón (GLP-1), el péptido YY (PYY), la colecistoquinina (CCK), el polipéptido pancreático, la amilina, la insulina, y la leptina.

El hipotálamo también integra señales placenteras procedentes del sistema límbico cortical asociadas al tacto y al gusto (Lenard NR. Et al.,2008). Estas señales pueden alterar el papel de la saciedad, aumentando el consumo energético y el peso corporal. Diversos neurotransmisores del cerebro como la dopamina los opioides y los cannabinoides potencian la ingesta de comida.

## **2.2 Factores ambientales.**

El medio ambiente en el que vivimos tiene un importante papel en la homeostasis energética. Los factores que contribuyen a este entorno incluyen la comercialización intensa de alimentos ricos en energía (comida rápida “Fast food”, refrescos, golosinas, comida industrializada...). El aumento de la disponibilidad de estos alimentos en las máquinas expendedoras, las tiendas 24h y el aumento de tamaño de las raciones supone un fácil y rápido acceso a alimentos con grandes cantidades de azúcar y grasas. En definitiva tenemos a nuestra disposición alimentos hipercalóricos, favoreciendo que no haya un equilibrio en el balance energético entre energía ingerida y energía consumida. Además su continua publicidad cuyos mensajes llegan hasta nuestro cerebro, actuando sobre el área cortico-límbica. En esta zona guardamos nuestro aprendizaje asociando la comida con una sensación placentera, generando un estímulo y deseo por este tipo de comida. Esta necesidad de comer se acentúa con el estrés generado al vivir en grandes ciudades y/o con elevadas cargas laborales. En este estado la alimentación es una vía para aliviar la tensión, generando un estímulo y un deseo de consumir todo este tipo de comida.

## **2.3 Factores que dependen del comportamiento individual**

En las sociedades modernas a los factores ambientales se une el estilo de vida de cada individuo. En general con una forma de vida sedentaria y una disminución de las horas de sueño que, desregula los ritmos circadianos y la secreción hormonal que controla los centros del apetito y de la saciedad. Estos cambios generan un ambiente “obesogénico”, con un estado de deseo y ansiedad, que hace que se ingiera más energía de la que se consume. Este estado de ansiedad se asocia muchas veces con comidas poco saludables, con las que nos bombardean visualmente. El resultado, es que muchas veces independientemente de que nos sintamos o no saciados, comemos con un apetito voraz. Este exceso de energía aportada se almacena en forma de grasa en el tejido adiposo, favoreciendo el aumento de peso y haciendo más difícil mantener el peso corporal en niveles estables y saludables.

Al comer estimulamos en el cerebro los centros del placer y de la recompensa, que van a guiar nuestro aprendizaje, y esto ayuda a explicar la motivación a

comer ciertos tipos de comida. Todos estos factores durante el desarrollo pueden modificar nuestra conducta y provocar cambios en la expresión de genes, favoreciendo la ganancia de peso y aumentando su prevalencia.

### **2.3.1 Hábitos de vida saludables.**

Al parecer con solo saber que haciendo ejercicio y llevando una dieta saludable se favorece la perdida y mantenimiento de peso no es suficiente. El tener un patrón, unos hábitos de conducta saludables son fundamentales. La motivación, las ganas de cambiar el estilo de vida, va ser crucial para generar una conducta saludable, que va llevar no solo a la pérdida de peso sino a su mantenimiento. Pasar del cómo una persona se ve a cómo quiere estar, es lo que va a inducir el cambio. Ahora bien, dependiendo de los motivos conseguiremos o no un cambio en los patrones de conducta. Si estos cambios se mantienen en el tiempo se conseguirá la pérdida de peso. Por lo tanto una buena motivación es fundamental a la hora de perder peso y no recuperarlo. Los hábitos de vida saludable se basan en llevar una dieta saludable y en la realización de actividad física.

### **2.3.2 Dieta:**

La energía la obtenemos a través de la alimentación en forma de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Disminuciones en el aporte energético va a producir pérdida de peso y el aumento de la ingesta la ganancia del mismo. También la composición de la dieta favorecerá la ganancia de peso, la pérdida, o la ganancia después de la pérdida del mismo. Las calorías aportadas por los diferentes sustratos son: 1g de hidratos de carbono=4 cal, 1g de grasas=9 cal y 1g de proteínas=4 cal.

La dieta debe estar ajustada a nuestro gasto energético. La dieta tiene que ser equilibrada y variada; tiene que incluir Frutas, verduras, legumbres, carne, pescado. En una dieta equilibrada el 50% de la energía consumida debería ser de hidratos de carbono complejos, un 30% de grasas, principalmente poli-insaturadas, una pequeña parte de grasas saturadas y un 20% proteínas, principalmente del pescado.

Una dieta rica en hidratos de carbono y grasas aumenta un 4% el gasto energético. Mientras que la ingesta de una comida rica en proteínas aumenta un 30% la tasa metabólica. Este aumento se produce a la hora de la ingesta y se mantiene así entre 3 y 12 horas. Este efecto se conoce como acción dinámica específica de las proteínas.

### **2.3.3 Actividad física:**

Supone el principal factor para la pérdida de peso. Ya que del consumo energético total, la actividad física corresponde a aproximadamente a un 25% del gasto energético. La creación de hábitos de ejercicio físico va a determinar tanto la pérdida de peso como que esta pérdida se mantenga en el tiempo. (Rogerson D. et al., 2016) El ejercicio físico regular y el entrenamiento aumentan la masa muscular y reducen la masa adiposa corporal mientras que una actividad física inadecuada favorece la pérdida de masa muscular y un

aumento del tejido adiposo. Del 25% al 30% de la energía consumida cada día se debe al trabajo muscular, el aumento del ejercicio físico genera un aumento del metabolismo basal participando en la pérdida de peso. No solo aumenta el gasto energético durante el ejercicio, sino que este aumento del gasto permanece durante varias horas después de haber terminado el ejercicio, debido a un aumento del gasto metabólico basal. Además el aumento de la masa muscular aumenta el metabolismo basal y aumenta también el consumo energético durante el ejercicio.

En un estudio realizado en adultos se midió la eficiencia muscular y el combustible utilizado durante un periodo de inactividad y durante otro periodo en el que realizaban ejercicio leve-moderado. (Rosenbaum M. and Leibel.R.2010). La eficiencia muscular; se midió a través del cociente entre la energía consumida, Kcal, por unidad de energía generada.

El combustible utilizado se valoró mediante el consumo de ácidos grasos Vs oxidación de la glucosa. Esto se midió por ergometría y por espectroscopia P-RMN. Se observó que a medida que disminuye el peso y el sujeto hace ejercicio aumenta el número de fibras musculares y la eficiencia de estas.

Cuando se hacen ejercicios leves se produce un aumento del número de fibras y de la eficiencia de estas. La eficiencia aumenta aproximadamente un 20% y además aumenta un 18% el consumo de ácidos grasos libres (tabla 1). Estos efectos producen una disminución del peso y favorecen su mantenimiento posterior. (Rosenbaum M. and Leibel.R.2010; FL Greenway., 2010).

	Ergometría	P-NMR espectroscopia	Biopsia
Eficiencia	Eficiencia muscular aumenta un 20% a niveles bajos de ejercicio	*20% más de eficiencia a niveles bajos de ejercicio. *18% menos de gasto de ATP en la contracción muscular	
Combustible utilizado	Aumenta un 19% el % de calorías usadas de la oxidación de los AGI a niveles de bajo ejercicio.	*18% más de energía obtenida de la oxidación de AGI	*12% menos de actividad glucolítica. *17% menos de actividad glucolítica respecto a la oxidación de AGI. *No hay cambios en la actividad enzimática de los AGI.

**Tabla 1.** Estudio del musculo esquelético en sujetos con balance energético negativo y durante la realización de ejercicio. La valoración se realizó por ergometría, P-NMR espectroscopia y análisis de una biopsia del musculo vasto lateral de la pierna. Abreviaturas: AGI; ácidos grasos libres, NMR; resonancia magnética nuclear.

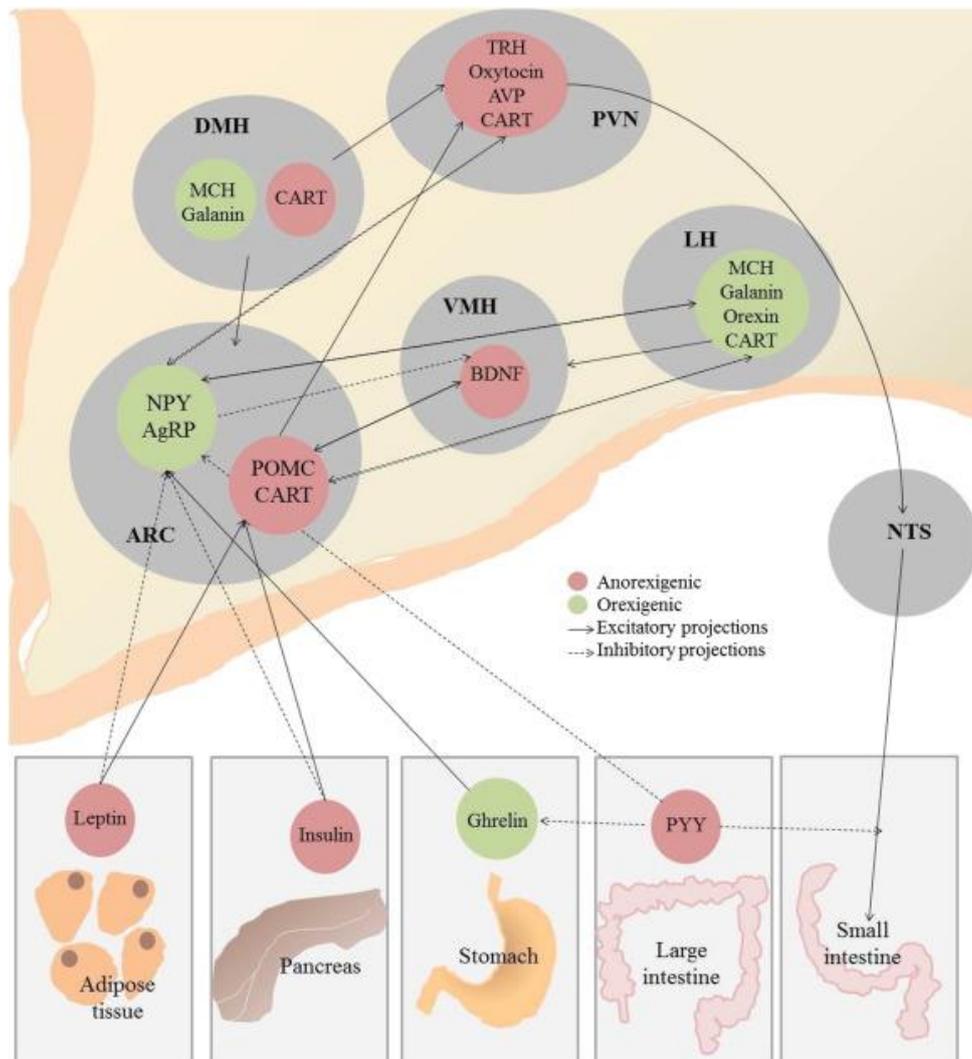
Sin hábitos de vida saludable es muy difícil perder peso y que éste sea mantenido en el tiempo. Dietas excesivamente hipocalóricas, sin ejercicio no llevan a un cambio en el metabolismo basal ni a un aumento de la eficacia muscular. Por lo que todo el peso perdido durante la dieta es más fácil de



El control de la ingesta es un proceso complejo en el que participa el hipotálamo, el sistema nervioso central, gran cantidad de péptidos y hormonas liberados por el propio hipotálamo y por tejidos periféricos (Fig.3).

### 3.1 Núcleos hipotalámicos que regulan la ingesta.

El control de la ingesta de alimentos es un proceso complejo y depende de la actividad de dos centros hipotalámicos el centro del hambre y el de la saciedad. El centro del hambre se localiza en los núcleos laterales del hipotálamo (LH), su estimulación genera impulsos para la búsqueda de alimento e hiperfagia. El centro de la saciedad está localizado en el hipotálamo ventromedial (VMH) e inhibe al centro del hambre. (Fig.3).



**Fig.4.** Esquema de núcleos en el hipotálamo, que contribuyen al control de la ingesta, así como entradas de la periferia. El núcleo arqueado contiene neuronas NPY / AGRP, que son las neuronas / CART orexigénicas y POMC, que son anorexígenos. Estas neuronas se comunican con los otros núcleos y las neuronas que liberan otros péptidos orexigénicos o anorexígenos. AGRP, péptido relacionado con agoutí; ARC, núcleo arqueado; AVP, arginina-vasopresina; BDNF, cerebro-factor neurotrófico derivado; CART, transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina; DMH, el hipotálamo dorsomedial; LH, el hipotálamo lateral; MCH, la hormona concentradora de melanina; NPY, neuropéptido Y; NTS, el núcleo del tracto solitario; POMC, proopiomelanocortina; PVN, núcleo paraventricular; PYY, péptido YY; TRH, hormona liberadora de la tiroides; VMH, hipotálamo ventromedial. (Olivia M. et al., 2016).

Además otros núcleos hipotalámicos también participan en la regulación de la ingesta, los núcleos dorsomedial, paraventricular y arqueado. Estos también secretan neuropéptidos implicados en la regulación del hambre y la saciedad (Tébar FJ. Et al., 2003). El núcleo paraventricular recibe información aferente de otros núcleos relacionados con la ingesta. Las neuronas del núcleo arcuato sintetizan péptidos que regulan la ingesta tales como el NPY/AGRP y la proopiomelanocortina (POMC)/CART (Fig.4).

El hipotálamo a su vez recibe estímulos del sistema nervioso central, y estímulos de diferentes órganos y tejidos. Recibe señales nerviosas del tubo digestivo que informan de la presencia de alimentos y del llenado gástrico (Grelina y Péptido YY). Señales químicas (insulina) que informan de las concentraciones de nutrientes; ácidos grasos, hidratos de carbono y proteínas. Señales del tejido adiposo que informan del almacenamiento de sustratos (leptina) Todas estas señales modulan la conducta alimentaria. Hay dos tipos de neuropéptidos; estimulantes del apetito u orexígenos e inhibidores del apetito o anorexígenos.

### **3.2 Péptidos reguladores de la ingesta:**

#### **3.2.1 Péptidos estimulantes del apetito u orexígenos**

Dentro de los neuropéptidos estimulantes del apetito, encontramos **el neuropéptido Y (NPY)**, se activa ante una reducción de los depósitos de energía, aumentando el apetito y disminuyendo la descarga de las neuronas POMC. El NPY es el neuropéptido inductor de la ingesta más potente, cuando se sobre expresa el NPY se asocia a obesidad e hiperfagia.

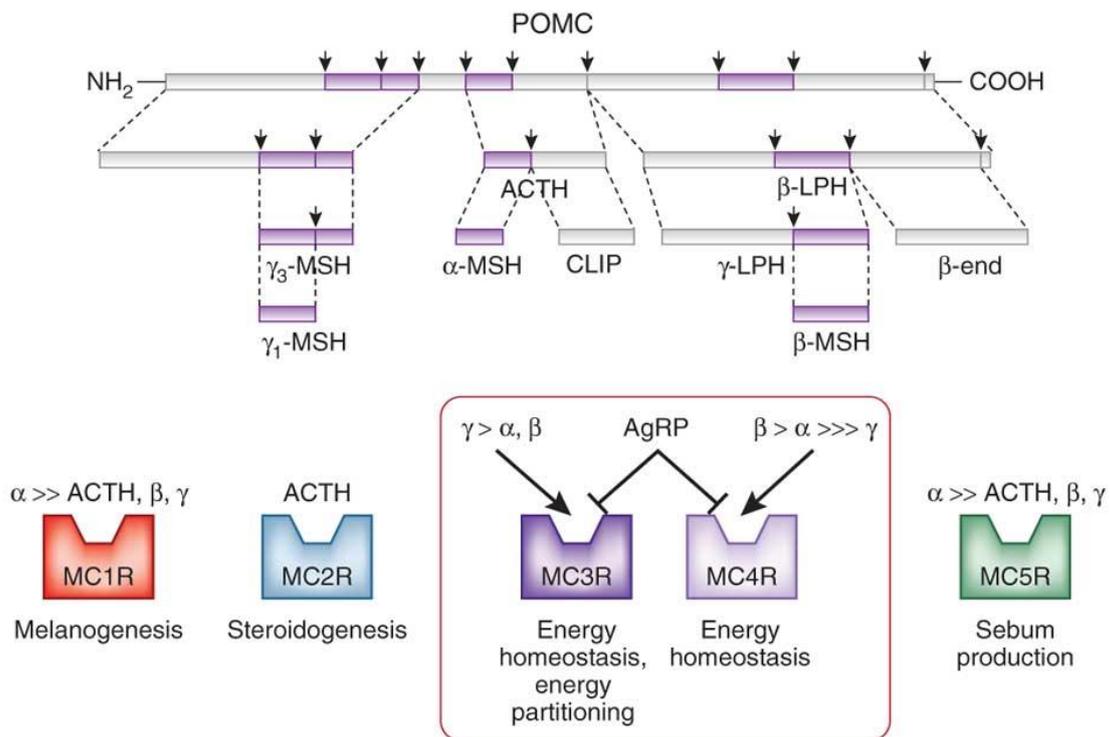
**La proteína relacionada con la Agutí (AGRP)** se encuentra en el núcleo arqueado. La AGRP es un antagonista natural de MCR-3 y MCR-4, cuya activación va a aumentar la ingesta más por la inhibición de MCR-3 y MCR-4 que por acción directa sobre el centro del apetito. Esta proteína y el NPY forman el complejo AGRP/NPY, que es el principal activador del apetito.

Además, se han descrito también los ritmos circadianos de otros neuropéptidos, como las orexinas A y B, estimuladoras del apetito y cuya producción esta estimulada por el ayuno. La ghrelina es un péptido digestivo con un ritmo de secreción circadiana y se secreta antes de la ingesta de alimentos y disminuyen tras la ingesta de alimento. Estimula la secreción del NPY y por lo tanto el apetito. (Tébar FJ. Et al., 2003; Garaulet M. and Madrid J.A. 2010).

**La hormona concentradora de melanina (MCH)** tiene un papel importante en la regulación de la ingesta. Al igual que AGRP y NPY estimula el apetito y disminuye el gasto metabólico a través de la inhibición del eje; hipotálamo-hipófisis-tiroides. Esta hormona se sintetiza en el hipotálamo lateral durante los periodos de ayuno y en respuesta a niveles bajos de leptina. (Szekely M. et al., 2010). En estudios realizados con ratones se observó que, la inhibición del gen de la hormona concentradora de melanina (MCH) genera hipofagia y delgadez extrema. (Wang Y. et al., 2010). (Fig.4.)

### 3.2.2 Péptidos inhibidores del apetito:

Los péptidos estimulantes del “centro de saciedad” son la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina (**CART**) y la proopiomelanocortina (**POMC**) y alguno de sus derivados como ( **$\alpha$ -MSH**). La  $\alpha$ -MSH activa el receptor 3 y 4 de melanocortina MCR-3 y MCR-4, (George W., 2007) que, a través de la activación del núcleo del tracto solitario, por el sistema nervioso simpático, aumentaran el consumo energético. MCR-3 regula los almacenes de tejido adiposo y MCR-4 va a regular la ingesta de alimentos. Mutaciones en estos receptores se asocian a un tipo de obesidad infantil, que se llama obesidad monogénica.



**Fig.5.** Molécula de la proopiomelanocortina POMC. Los productos finales que generan son: Las melanocortinas; ACTH y  $\alpha$ -MSH, la  $\beta$ -endorfina, y  $\beta$ -MSH y otros péptidos que se desconocen su función biológica.

Desde el punto de vista cronobiológico son interesantes las neuronas POMC/CART y NPY/AGRP las cuales proyectan sus axones en múltiples núcleos que, a su vez, reciben impulsos desde el NSQ y dan lugar a ritmos circadianos en la expresión de genes. (Van Cauter E. & Knutson KL. 2008; Garaulet M. and Madrid J.A. 2010). Existen mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta que se activan con la presencia principalmente de grasas en el intestino como PYY y la CCK.

**El péptido YY**, es producido en el tubo digestivo y liberado después de la ingesta de alimentos. Tiene una acción potente disminuyendo la expresión del mensajero de NPY, y además ejerce un tono inhibitorio sobre las neuronas que expresan POMC. Su administración periférica en la rata inhibe de manera potente la ingesta de alimentos e induce pérdida de peso. El subtipo PYY3-36. Disminuye el apetito en el hombre (Batterham RL. Et al., 2002). Sin embargo

en otros estudios se ha encontrado un aumento del apetito. En la actualidad no hay información suficiente sobre el mecanismo de acción y su función en el control del apetito. (Coll AP. Et al., 2004). **La CCK** se libera en las células enteroendócrinas de la mucosa duodeno-yeyunal como respuesta a la ingesta de grasas y proteínas. Su acción la realiza a través de dos tipos de receptores; el CCK-1 y el CCK-2. Los receptores CCK-1 se encuentran en páncreas, vesícula biliar y píloro y la unión de la CCK a estos receptores estimula el vaciamiento de la vesícula y la liberación de enzimas que favorecen la digestión. Los receptores CCK-2 se encuentran en el núcleo arqueado y su estimulación inhibe las neuronas del complejo AGRP/NPY disminuyendo el apetito (Wen D. et al., 2012). (Fig.4).

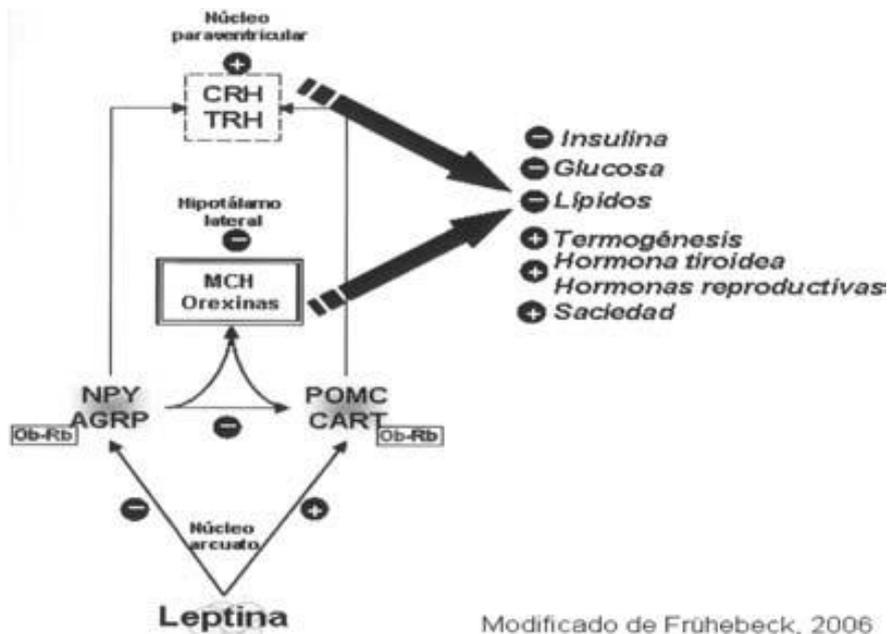
### **3.3 Hormonas que participan en la regulación de la ingesta.**

**El Glucagón:** La secreción de glucagón esta estimulada por la disminución de los niveles de glucosa y de ácidos grasos libres y el aumento de aminoácidos en sangre. Además está también regulado por la CCK, la gastrina, los glucocorticoides, y la GH. Esta inhibida por la insulina, la secretina, la somatostatina y la amilina. El glucagón aumenta la concentración de glucosa en sangre estimulando la glucogenolisis y la gluconeogénesis en el hígado. El cociente insulina/glucagón es el que regula el metabolismo de la glucosa y varía según el patrón de alimentación.

**La insulina:** La secreción de insulina se ve estimulada por la concentración de glucosa. Este efecto es potenciado por las concentraciones de aminoácidos y ácidos grasos en sangre, por la secretina y por el sistema nervioso parasimpático. Un porcentaje importante de la secreción se debe a la estimulación en la secreción por las incretinas GLP-1 y GIP que actúan como respuesta anticipatoria a la llegada de glucosa a la sangre, y producen una estimulación en la secreción de insulina previa al proceso de la absorción de glucosa en el intestino. La insulina estimula la captación de glucosa por los tejidos y su almacenamiento en forma de glucógeno, la síntesis de proteínas y la lipogénesis. La estimulación continuada de la síntesis de insulina, en respuesta a estímulos metabólicos, puede conducir a la aparición de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina está en la base de buena parte de los efectos patogénicos de la obesidad. La insulina regula la concentración de glucosa, pero se ha visto que existe un ritmo circadiano en la concentración de glucosa en sangre. Inicialmente se observó que ratones con lesiones en el NSQ perdían las oscilaciones rítmicas de glucosa e insulina a lo largo del día y la noche. (Jha pawan. Et al., 2015). Se ha visto que hay conexión entre el NSQ y el hígado, que es el principal órgano regulador de la glucemia. El NSQ envía señales al NPV y este a través del sistema nervioso autónomo participaba en la hiperglucemia inducida en animales cuyo NSQ era estimulado por corrientes eléctricas. Dicho efecto se confirmó con la denervación hepática en ratas y la consiguiente pérdida de la ritmicidad diaria de la glucosa plasmática. (Cailotto. Et al., 2004) Lo que nos indica que la regulación de los niveles de glucosa en sangre y por defecto de la insulina está regulado por el patrón de alimentación y por el reloj central. Los genes *BMAL1* y *CLOCK* están implicados en la homeostasis de la glucosa, mutaciones en estos se asocian con hiperfagia, hiperglucemia e hipoinsulinemia. (Jha pawan. Et al., 2015)

La leptina y la insulina se regulan mutuamente. La leptina inhibe la secreción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas y la insulina estimula la síntesis de leptina en el adipocito. En estados de hiperleptinemia producida por resistencia a la leptina, se pierde la acción inhibitoria de la leptina en la secreción de insulina produciendo una hiperinsulinemia y a una resistencia a la insulina. Además de por la pérdida de este mecanismo de regulación, la leptina directamente provoca un estado de resistencia a la insulina en el hígado. (Brabant G. et al., 2005; Cohen B. et al., 1996).

**La Leptina** es una hormona producida por las células adiposas, se estimula su secreción al aumentar el tejido adiposo. Tiene un papel fundamental en la regulación del peso corporal e inhibe la ingesta de alimentos. Una de las funciones más estudiadas de la leptina es la regulación del peso corporal. El receptor de leptina se expresa ampliamente en las neuronas del núcleo arqueado, NPV e hipotálamo lateral. Todos estos núcleos están relacionados con la regulación de la ingesta de alimento y el balance energético. La unión de la leptina a los receptores del núcleo arcuato inhibe la secreción del NPY y AGRP. (Martínez JA. Et al., 2000; Bray GA. 2000). La leptina también aumenta la secreción de POMC. Los dos efectos descritos anteriormente disminuyen la ingesta, (Fig.6 y 7). Otros efectos de la leptina son: estimular la secreción de CRH, disminuir la de insulina, aumentar la tasa metabólica y el gasto energético. La resistencia a la leptina o fallos en su síntesis o en la de sus receptores se asocia a ganancia de peso y obesidad.



**Fig.6.** Circuito cerebral a nivel hipotalámico de la leptina, y efectos que desencadena al unirse a su receptor en cada región del cerebro. Una vez unido a su receptor, leptina inhibe a NPY y AGRP, con esto se activa POMC y CART; estos cuatro factores tienen efecto sobre MCH y las orexinas, a nivel del hipotálamo lateral y sobre CRH y TRH a nivel de núcleo paraventricular.

La secreción de leptina tiene un ritmo circadiano y está regulada por el NSQ y por la alimentación. Los valores plasmáticos de leptina se elevan durante la noche, cuando disminuye el apetito y disminuyen durante el día, cuando el hambre aumenta. Tales pulsos están inversamente relacionados con los de

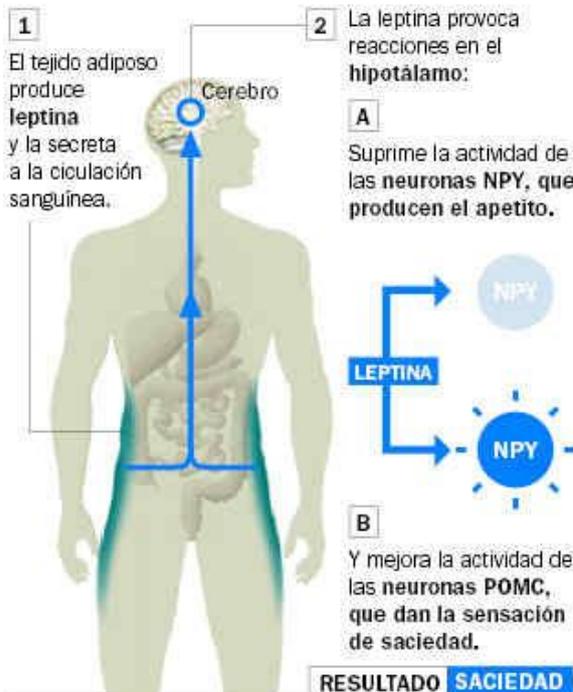
ACTH y cortisol, y directamente con los de las gonadotropinas, estradiol y TRH (Gavrila A. et al., 2003). (Fig.6). Este aumento en los valores de leptina durante la noche se puede explicar porque la leptina es una hormona anorexigénica, favoreciendo el ayuno y el descanso nocturno. En la obesidad se libera leptina por encima de sus valores fisiológicos y se reduce la amplitud del ritmo. La leptina es un potenciador del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, de importancia trascendental por su papel activador del comienzo de la pubertad.

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son patologías donde la participación de las adipocinas, como IL6, resistina, TNF $\alpha$ , adiponectina y leptina, contribuyen al deterioro del endotelio.

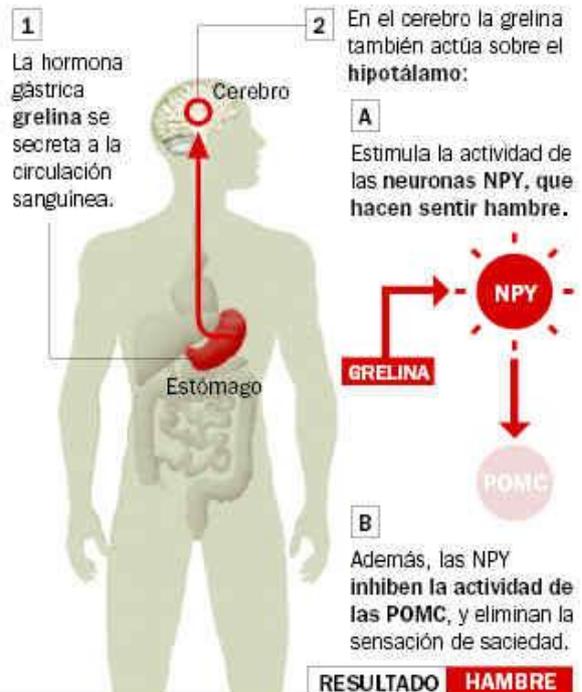
En el tejido adiposo de roedores y de humanos el TNF $\alpha$ , citocina producida por las células del sistema inmune y por el tejido adiposo, estimula la expresión de la leptina y ésta a su vez retroalimenta la producción de TNF $\alpha$ . Éste estimula la producción de IL6 e inhibe el PPAR $\gamma$ , que es el regulador de la adiponectina, produciendo un aumento en las citocinas proinflamatorias y un descenso en las antiinflamatorias, (Trujillo ME. Et al., 2006; Bruun JM. Et al., 2002). Todas estas citocinas desreguladas por la leptina participan en la generación de resistencia a la insulina.

## Reguladoras del apetito

### LA HORMONA QUE PRODUCE LA SACIEDAD



### LA HORMONA QUE PRODUCE EL HAMBRE



Fuente: REVISTA SCIENCE | REVISTA NATURE.

CLARIN

Fig.7. Acciones de la leptina y grelina en el núcleo arqueado y NPV.

**La grelina:** La grelina es una hormona secretada en las células oxínticas del estómago, su acción es opuesta a la de la leptina, ambas mandan información al cerebro de las reservas que tiene el organismo.

La secreción de grelina oscila de forma periódica en relación a los patrones alimentarios. Debido a su patrón de secreción, se le considera el indicador/iniciador de la ingesta. En una alimentación a horas fijas, se vio que la concentración total de grelina aumenta en el periodo preprandial y disminuye en el postprandial. (Jha pawan. Et al., 2015; Cummings D.E. et al., 2001). Además se observó que en roedores la concentración de grelina aumentaba durante la fase de reposo (el día), justo antes del periodo de actividad. (Bodosi B. et al., 2004).

La grelina durante el ayuno estimula la secreción de NPY en el núcleo arqueado y en el en el NPV la de la AGRP. Estos dos efectos estimulan la ingesta en el centro del apetito. (Fig.6) (Giménez O. & Caixàs A., 2004).

La grelina estimula la actividad somatotrópica y aumenta la concentración de la hormona del crecimiento (GH). El eje hormonal constituido por ghrelina-GH-IGF-1 puede formar parte de la fisiología del oscilador sincronizado por alimento (FEO). Al eliminar genéticamente el receptor de la grelina, GHSR-1a, en ratones, se observó que la FAA disminuye, por lo que se sugirió que las células secretoras de ghrelina podrían participar en el FEO. (LeSauter J. et al., 2009).

La grelina disminuye la utilización de grasas, este hecho se observó en ratones a los que se les administro diariamente grelina. Esta hormona provocó el aumento de peso mediante la reducción de la utilización de grasa. La administración intracerebroventricular de grelina genera un aumento dosis dependiente en la ingesta de alimentos y en el peso corporal. (Tschöp M. et al., 2000; English PJ. Et al., 2002). En pacientes obesos hay una menor secreción de la hormona de crecimiento, al efecto estimulador de la grelina.

**La adiponectina:** La adiponectina y la leptina pertenecen al grupo de las adipocinas que son hormonas derivadas de los adipocitos y que regulan el metabolismo. La adiponectina ha demostrado tener un ritmo circadiano al igual que la leptina y su secreción estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y aumenta la sensibilidad a la insulina (Harwood H.J. Jr., 2012). La secreción de esta hormona está regulada en parte por la alimentación. La obesidad y la diabetes tipo II está relacionada con unos niveles bajos de adiponectina. (Palomer X. Et al., 2005), ya que esta hormona aumenta la sensibilidad de la insulina favoreciendo el metabolismo de la glucosa.

**Los glucocorticoides:** Los glucocorticoides tienen un papel importante en los mecanismos de control del peso corporal, el cortisol es la hormona del estrés y su secreción está regulada por el eje; CRH→ACTH→CORTISOL. La síntesis de ACTH se hace a partir de una molécula más compleja, la proopiomelanocortina POMC, y que como se explicó antes tiene un papel importante en la regulación del apetito. El cortisol va a aumentar la ingesta y esto puede estar mediado por la regulación de este eje ya que un aumento de

cortisol va hacer un feedback negativo sobre este eje disminuyendo la POMC. El cortisol y la ACTH tienen un patrón de secreción pulsátil, con las concentraciones más altas antes de levantarse y las más bajas al acostarse. Las neuronas en el NPV que contienen CRH, están controladas por un equilibrio en la entrada de estímulos e inhibiciones desde el NSQ. (Jha pawan. Et al., 2015)

El cortisol estimula la movilización de sustratos almacenados. Todos sus efectos en el metabolismo están dirigidos a prevenir la hipoglucemia. El cortisol estimula la movilización de triglicéridos provocando un aumento de ácidos grasos en sangre, aumenta la hidrólisis de las proteínas en el musculo y estimula la síntesis de glucógeno y glucosa en el hígado. A su vez estimula la salida de glucosa hepática y se opone a la acción de la insulina, disminuyendo la entrada de glucosa a los tejidos, provocando un aumento de la glucemia. A pesar de estar aumentado los niveles de glucosa en sangre no está favorecida su utilización como sustrato sino que se utilizan los ácidos grasos para obtener energía. Esto aumenta aún más los niveles de glucosa en sangre, estimulándose la secreción de insulina, pero su acción está inhibida por el cortisol y las catecolaminas. (Carroll & Findling, 2010). Si esta situación se mantiene durante un tiempo prolongado se puede generar una resistencia a la insulina. En condiciones suprafisiológicas un exceso de cortisol va a provocar hiperglucemia, trastornos del sueño, ganancia de peso.

También se ha demostrado que los glucocorticoides inducen una expresión génica circadiana en cultivos de fibroblastos Rat-1 y de forma transitoria cambian la fase de expresión de los genes circadianos en el hígado, el riñón y el corazón. (Balsalobre A. et al., 2000; Yang X. et al., 2006; Reddy. Et al., 2007).

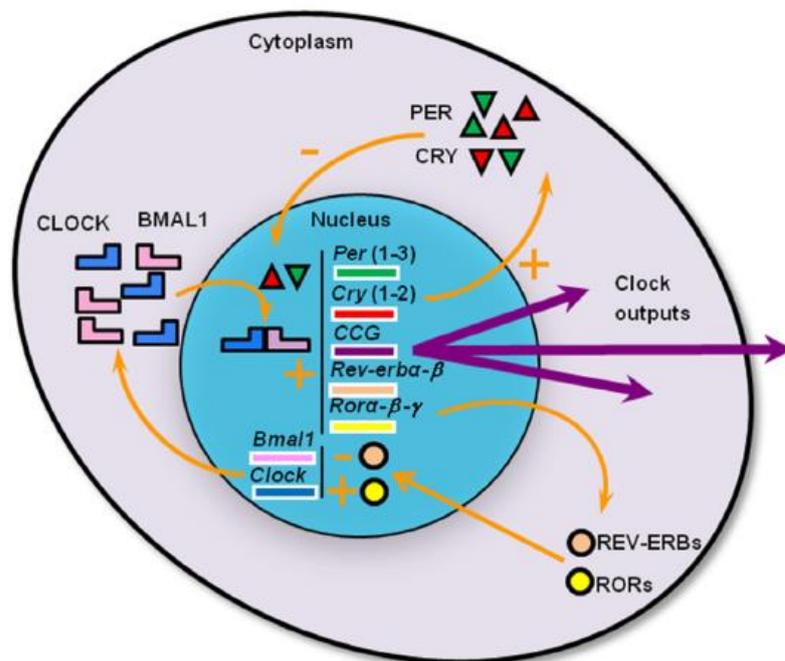
### **3.4 El sistema circadiano.**

Una de las características más evidentes de los seres vivos es la existencia de cambios rítmicos en su fisiología. En general, los organismos vivos presentan un gran número de procesos que se producen de una manera periódica y previsible y que se denominan ritmos biológicos. Un ritmo biológico es la recurrencia de un fenómeno biológico en intervalos regulares de tiempo, que se relaciona con ciclos geofísicos como la noche y el día, el verano y el invierno, resultantes de la rotación y traslación de la Tierra, respectivamente. La existencia de estos ritmos permite al organismo anticiparse a los cambios ambientales y adaptar la respuesta fisiológica a ellos. Estos ritmos biológicos que tienen una periodicidad aproximada de 24h se llaman ritmos circadianos. (Reppert S. & Weaver D., 2002).

El sistema circadiano está compuesto por una red de estructuras jerárquicamente organizadas. Tiene un reloj central localizado en el hipotálamo anterior, el núcleo supraquiasmático (NSQ), que va a recibir, enviar y coordinar todas los ritmos biológicos. El periodo de oscilación endógeno del NSQ es de unas 25 horas, este se reajusta cada día mediante los cambios de luz;(noche/día). La luz va permitir ajustar estos ritmos a exactamente 24h a través de la retina. Las células ganglionares de la retina envían señales por el tracto retino hipotalámico al NSQ reajustándolo. (Lucas et al., 2012; Moore & Lenn, 1972). Además del reloj central, existen relojes periféricos, presentes en

órganos como el hígado, páncreas, retina, tejido adiposo, pulmón, tracto gastrointestinal y músculo esquelético. Estos van a intervenir en la regulación de la expresión rítmica de los genes en el NSQ. Estos genes se llaman genes reloj. Los ritmos circadianos del NSQ están basados en la autorregulación de estos genes, mediante asas de retroalimentación transcripcional positivas y negativas. Existen los elementos reguladores positivos; *CLOCK*, *BMAL1* y el receptor *ROR α* que induce la transcripción de *CLOCK*.

*CLOCK* Y *BMAL1* se unen para formar el heterodímero *CLOCK/BMAL1*, que se une al promotor de otros genes reloj que forman el asa negativa de retroalimentación, que son *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *CRY2* y el receptor *REV-ERBα*. (Reppert S. & Weaver D., 2002). *REV-ERBα* inhibe la transcripción de *CLOCK* uniéndose a *ROR* y bloqueándolo. (Fig. 8)



**Fig.8.** Mecanismos moleculares del reloj circadiano en mamíferos en el núcleo supraquiasmático (NSQ) y tejidos periféricos. El núcleo del reloj circadiano está formado por dos grupos de genes, positivos y negativos. Los reguladores positivos, *BMAL1* y *CLOCK*, forman dímeros y activan la transcripción de *Per* (1-3) y *Cry* (1-2). Las proteínas *PER* y *CRY* inhiben su propia transcripción inhibiendo la actividad de *CLOCK-BMAL1*. *REV-ERB* inhibe la transcripción de *Clock*, mientras que *ROR* contribuye a la expresión rítmica de *Bmal1*. (Crumbley & Burris., 2011; Mohawk et al., 2012).

La ingesta energética y los procesos de gasto energético fluctúan en periodos de 24h y muchas de las variaciones fisiológicas y comportamientos oscilatorios como los ciclos del sueño, la temperatura corporal, la presión arterial, actividad/reposo y los ciclos de ayuno/alimentación están regulados por la oscilación circadiana del metabolismo. Los relojes biológicos regulan los procesos metabólicos y su retroalimentación. Tanto los sistemas circadianos como los metabólicos implican una comunicación entre el NSQ y los tejidos periféricos a través de las señales químicas de los nutrientes, la secreción hormonal y la activación del SNS y SNPS. Es notable el control circadiano del metabolismo en el hígado o en el tejido adiposo blanco en roedores, en donde hasta el 20% de sus genes está bajo control circadiano. (Green C.B. et al.,

2008) El hígado es uno de los principales órganos reguladores del metabolismo, y también es un reloj periférico que junto con el reloj central y la alimentación va a controlar los ritmos de secreción de hormonas, como la insulina y el glucagón, que juegan un papel importante en la homeostasis y en el control del peso corporal.

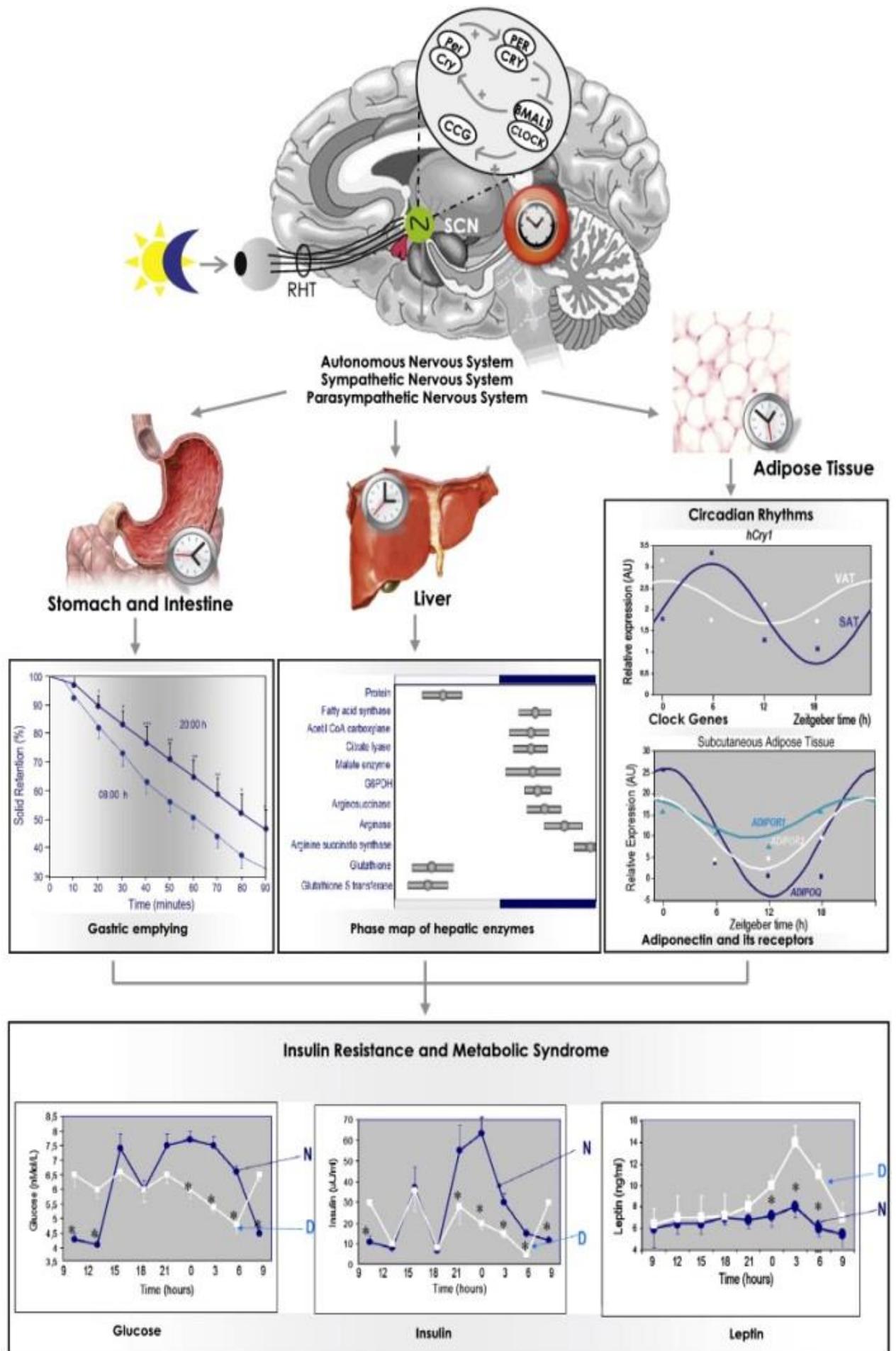
### **3.5 Regulación enzimática del metabolismo.**

Todas estas hormonas que acabamos de mencionar tienen una secreción circadiana y ponen de manifiesto que el reloj biológico puede regular el metabolismo y la homeostasis energética en los tejidos periféricos. (Froy O.2007; Green CB. Et al., 2008). Esto se consigue gracias a la capacidad del reloj biológico de regular la expresión y actividad de las enzimas metabólicas y los sistemas de transporte.

Dado el antagonismo de muchos procesos metabólicos es de esperar que no todos puedan ocurrir al mismo tiempo, esto lo vemos en las oscilaciones circadianas del metabolismo la glucosa. Los cambios en las concentraciones de glucosa y glucógeno, coinciden con los cambios en la actividad de las enzimas de su almacenamiento, la glucógeno sintetasa, la responsable de la movilización, la glucógeno fosforilasa, y la enzima responsable de la salida de glucosa del hígado, la glucosa-6-fosfatasa. Del mismo modo, los mamíferos muestran ciclos alternos en la lipogénesis y la lipólisis. Se observó en ratas que durante el día, su período de inactividad, hay un predominio de la actividad lipolítica, lo que reduce la ingesta estimulando el centro de la saciedad y durante la noche predomina la lipogénesis. También se observó que la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) muestra un máximo durante la noche, favoreciendo el suministro de (NADPH) necesario para la lipogénesis. (K.Ishikawa & T. Shimazu., 1980; W.J.Roesler & R.J. Khandelwal.1985; A. Benavides. Et al., 1994).

Estos y otros ciclos metabólicos generales están regulados por la actividad de sus enzimas. (fig.9). La lipoproteinlipasa y la lipasa hepática tienen sus fases de expresión dependiendo del aporte de sustratos y de la secreción de insulina. En humanos se ha demostrado que si una comida se produce en horas diferentes al patrón alimentario (por la noche) la secreción de insulina va a ser menor, siendo también menor la expresión de LPL. El resultado es una disminución del almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo. Por lo que el individuo puede ser propenso a almacenar ácidos grasos libres en tejidos ectópicos, produciendo lipotoxicidad y, como consecuencia comorbilidades hepáticas, musculares o pancreáticas, así como el síndrome metabólico (J.M.Gimble & Z.E.Floyd.2009). Todos estos datos indican la importancia de la hora del día en la ingesta de alimentos y el estado metabólico.

En ratones se observó que los relojes periféricos regulan procesos como; el vaciamiento gástrico, la síntesis enzimáticas y que estos procesos están modulados por la alimentación, así los periodos de secreción de algunas enzimas coinciden con los periodos de actividad (noche) y de alimentación. En humanos el cambio de los periodos de actividad/reposo se asocian con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. (fig.9)



**Fig.9.** Vista general de la organización del sistema circadiano. El principal marcapasos circadiano está situado en el NSQ en el hipotálamo, se reajusta todos los días por la alternancia de luz y oscuridad a través del tracto retino-hipotalámico (TRH). Cada una de sus neuronas actúa como un oscilador individual basado en la retroalimentación de genes reloj, compuesto por el lado positivo (CLOCK y BMAL1) y el lado negativos (PER y CRY). Además del marcapasos central, la mayoría de los tejidos y órganos periféricos, como estómago, intestino, hígado o tejido adiposo, entre otros, contienen osciladores circadianos impulsados por el NSQ a través de la activación de las ramas simpática y parasimpática del SNA. A su vez estos osciladores periféricos mantienen ritmos circadianos en los procesos fisiológicos y bioquímicos, incluyendo el vaciado gástrico, la actividad de las enzimas hepáticas o ritmos endocrinos. La interacción entre el marcapasos central, los osciladores periféricos y los factores de sincronización a los que responden determina, por ejemplo, la existencia de diferentes ritmos en plasma de glucosa, insulina y leptina en sujetos con un estilo de vida diurna (D) y un estilo de vida nocturna (N). (Garaulet M. and Madrid J.A. 2010)

### **3.6 La alimentación como sincronizador de los ritmos circadianos.**

La alimentación es un proceso necesario y que presentan un patrón periódico en los humanos, este patrón básico de la alimentación consiste en 5 comidas. Tres comidas principales al día que son; desayuno, comida y cena. Y entre estas, dos comidas más leves; almuerzo y merienda. Es bien sabido, que un horario regular de comidas ayuda a mantener sincronizado el sistema circadiano, favoreciendo el correcto funcionamiento y una buena regulación del peso corporal. Alteraciones en el patrón de alimentación pueden desincronizar los ritmos metabólicos y eventualmente generar un desajuste en la homeostasis.

Se realizó un estudio con ratones sometidos a restricciones dietéticas y alimentados unos por el día y otros por la noche. (Jang H. et al., 2012; S.N.Dankel. et al., 2013; Yuki Y. et al., 2016). Los ratones alimentados durante el día presentaron una alteración en la expresión de los genes reloj de los relojes periféricos, localizados en el hígado y en el tejido adiposo. El efecto en el hígado fue una alteración en la expresión circadiana de los genes reloj; *Bmal1*, *Clock* y *Per2*, así como en los genes que regulan la gluconeogénesis, la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos. Sin embargo la regulación en la expresión de los genes reloj del NSQ permaneció inalterada. Lo que sugiere que los relojes periféricos están coordinados por el NSQ, pero tienen una sincronización propia e independiente de éste y que está controlada por la alimentación. Estos relojes periféricos sincronizados por la alimentación son los denominados osciladores sincronizados por los alimentos “*food-entrainable oscillator*” (FEO) (C.A.Feillet. et al., 2006; Bray et al., 2013). Estos cambios en los órganos periféricos resultan en una desincronización entre la expresión del FEO y del NSQ.

Cuando el acceso a las fuentes de alimento se restringe a ciertas horas del día, ya sea en condiciones naturales o bien en protocolos experimentales, la conducta de los órganos se organiza en función de la disponibilidad del alimento. En mamíferos, desde dos a tres horas previas al acceso al alimento, se detecta un aumento en el estado de alerta que se caracteriza por un incremento de actividad motora, motilidad gastrointestinal, aumento de cortisol plasmático y conductas de búsqueda, que se conocen en conjunto como actividad anticipatoria al alimento (FAA). (Aguilar-Roblero R. et al., 2002; L.M.Vera. et al., 2007). Esto induce a pensar que la comida tiene un papel

importante en la sincronización de la FAA y esto se produce a través de los FEO. Se ha propuesto que la FAA está controlada por un oscilador o red de osciladores que es independiente del NSQ, ya que se mantiene en animales con el NSQ lesionado, también se ha mostrado en ratas que la hipofisectomía no evita las FAA. (C.B.Saper. et al., 2007; Davidson AJ. Et al., 1999). Desde el punto de vista adaptativo, la FAA ayuda al organismo a activar el apetito, las secreciones digestivas y el metabolismo antes de recibir alimentos, lo que le permite hacer frente a la disponibilidad predecible de alimentos.(K.A. Stokan. et al., 2001)

En condiciones normales, sin restricción en el tiempo ni en las calorías, el NSQ es el responsable de impulsar el conjunto de ritmos circadianos, pero cuando la comida escasea y es limitada en el tiempo, los FEO ponen en marcha un subconjunto de ritmos, mejorando así el acceso a los alimentos, pero sin interrumpir otros procesos rítmicos que se rigen por el NSQ. Pero si además de ser limitada en el tiempo, la comida es hipocalórica, tanto los osciladores periféricos como el NSQ pasan a regularse por el tiempo de la comida. Siendo regulados por la alimentación. (Johnston J.D., 2014). La localización del FEO aun es desconocida. Algunos estudios sugieren que al menos un componente importante del FEO se encuentra en el núcleo hipotalámico dorsomedial (DMH). Sin embargo, la persistencia de la FAA en ratas con el DMH lesionado, sugiere que el FEO podría ser dependiente de una red de osciladores, en lugar de estar situado en un solo lugar. Recientemente se descubrió, en ratones que carecen de función en los relojes periféricos, una FAA normal tanto en un ciclo de luz-oscuridad como en constante oscuridad. Es por ello que la FAA parece ser independiente del NSQ. (K.F.Storch & C.J.Weitz., 2009; Garaulet M. and Madrid J.A. 2010). En este sentido se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y demostrar la existencia de un FEO real.

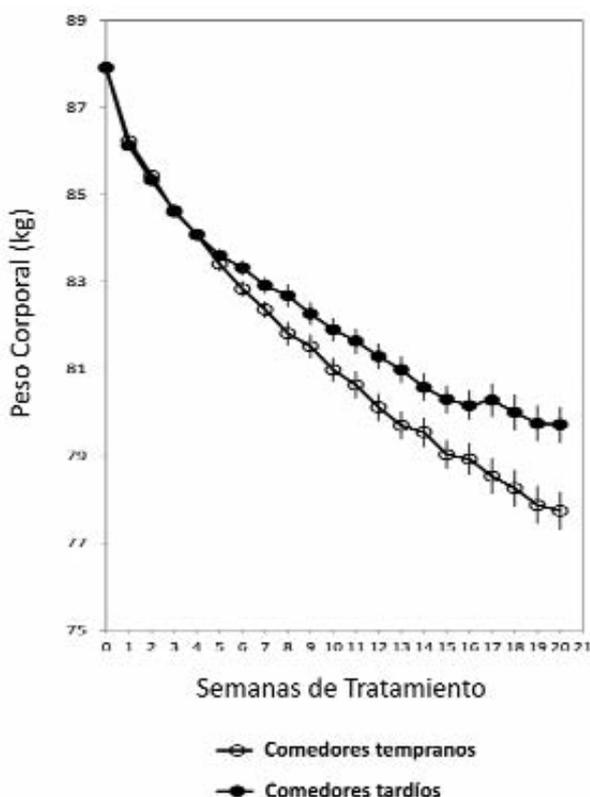
### **3.6.1 Patrones de los horarios de la alimentación.**

Como acabamos de ver, a la hora de regular el peso corporal es importante el qué comemos y el cuándo lo comemos.

Estudios en ratones C57BL/J6 que fueron sometidos a 4 ciclos de pérdida y ganancia de peso, simulando el efecto “yo-yo” se compararon con otro grupo de ratones que llevaron una dieta hipocalórica continua. (S.N.Dankel. et al., 2013). El resultado fue un aumento de la eficiencia alimentaria, un aumento de peso mayor en relación a la energía consumida, y una disminución en la expresión de los genes reloj en el tejido adiposo. Los genes afectados fueron principalmente de *Dbp* y *Tef* y este efecto se mantuvo 24 días después de terminar la intervención dietética. Estos cambios no se observaron en los ratones con dieta hipocalórica continua. Por lo que el patrón de alimentación con ganancias y pérdidas de peso se asocia a cambios definitivos en la expresión de genes reloj en el tejido adiposo, sin afectación de los ritmos del reloj central. (S.N.Dankel. et al., 2013). Lo que nos hace pensar que en humanos la pérdida y ganancia de peso de forma repetitiva, va a provocar una adaptación fisiológica con una mayor facilidad para el depósito de tejido adiposo y el aumento de peso.

Se realizaron otros estudios también en ratones alimentados con una dieta con alto contenido graso por el día (fase inactiva) o por la noche (fase activa). Los ratones alimentados durante la fase inactiva ganaban más peso, desarrollaban hiperfagia, hiperinsulinemia, aumentaba el depósito de lípidos en el hígado, en el tejido adiposo y disminuía la tolerancia a la glucosa. Además también presentaban una alteración en la expresión de genes reloj de los órganos periféricos. (Bray et al., 2013; Yuki Y. et al., 2016) Lo que nos hace pensar que alimentarse en horarios a los que el cuerpo no está acostumbrado provoca una desincronización que va a favorecer el aumento de peso.

Uno de los estudios más importantes realizado en este ámbito, fue hecho en España. Se estudiaron 420 pacientes con obesidad y sobrepeso durante 20 días, divididos en dos grupos. La diferencia entre ellos fue la hora de la comida principal, antes o después de las 15 horas. Ambos grupos presentaban ingestas y gastos energéticos semejantes. El resultado (fig.10) fue que los que comían antes de las 15 horas presentaban menor peso que los que comían después (Garaulet M. and Madrid J.A. 2010). Lo que nos lleva a pensar que el tejido adiposo y la secreción hormonal tienen una regulación circadiana, y que el horario de comida puede afectar a la movilización o acumulo de las grasas en el tejido adiposo.



**Fig.10.** Diferencias de peso entre comedores tempranos (antes de las 15h) y tardíos (después de las 15h).

#### 4 CONTROL DEL GASTO ENERGÉTICO

Diariamente el organismo consume energía denominada tasa metabólica dividida en diferentes conceptos como el metabolismo basal, la termogénesis,

la energía consumida por los alimentos y la consumida por la actividad física. Como hemos expuesto anteriormente el peso corporal es el resultado del aporte de energía y del consumo energético.

#### 4.1 Consumos energéticos

El consumo energético del organismo se puede dividir en diferentes componentes medibles: El metabolismo basal (consumo en las funciones metabólicas esenciales), la actividad física involuntaria (agitación nerviosa), el efecto termogénico de los alimentos (digestión, absorción y procesamiento de los alimentos), el mantenimiento de la temperatura corporal y la energía consumida en la actividades físicas voluntarias (el ejercicio). El consumo energético. Tabla 2. El consumo del metabolismo se puede dividir en relación a los diferentes procesos termogénicos.

Categoría	Componentes		Principal localización	Mediador principal
Obligatorio	Rango metabólico estándar	Termogénesis durante el sueño	Todos los tejidos	Hormonas tiroideas
		Termogénesis de la excitación		Cortisol
	Termogénesis de los alimentos			Insulina
	Actividad física		Músculo esquelético	Acetilcolina
Facultativo	Termogénesis por escalofrios			Noradrenalina y H. tiroideas
	Termogénesis de la actividad voluntaria			
	Termogénesis sin actividad			
	Termogénesis inducida por frío sin escalofrios			Noradrenalina
Termogénesis de los alimentos		*Tejido adiposo pardo *Músculo esquelético *Otros tejidos (hígado...)		

Tabla 2. Componentes del gasto energético humano.

##### 4.1.1 Metabolismo basal.

De todos ellos el que consume más energía es el metabolismo basal. Se define como la energía consumida en condiciones basales (TMB) y representa entre el 50 y el 70% del gasto total del organismo. La medida de TMB es útil para comparar el consumo energético entre distintas personas. Para valorar la tasa metabólica se utilizan dos métodos; la calorimetría directa y la indirecta. La calorimetría directa, mide el calor liberado por el cuerpo, dentro de un calorímetro. La calorimetría indirecta o el equivalente energético de oxígeno. Puesto que más del 95% de la energía consumida proviene de reacciones del organismo, se puede calcular la tasa metabólica de todo el cuerpo a partir del oxígeno consumido. La cantidad de energía liberada por litro de oxígeno consumido por el cuerpo representa 4,825 cal por término medio. Esta cifra se conoce como equivalente energético del oxígeno y si se aplica este

equivalente, es posible calcular con bastante precisión la tasa de liberación de calor del organismo.

La medida del metabolismo basal necesita reunir las siguientes condiciones: no haber comido durante las 12 horas anteriores, haber dormido bien la noche anterior, no realizar las horas previas ninguna actividad, no realizar ejercicio físico durante la prueba, eliminar los factores que provoquen excitación psíquica o física y la temperatura de la habitación deberá ser confortable, entre 20-27°C.

Gran parte de este consumo se debe a actividades esenciales del sistema nervioso central, corazón, riñones y otros órganos y varía poco entre los diferentes sujetos. Pero otra parte de consumo se debe a la constitución física y por tanto a la proporción de masa grasa y la masa libre de grasa (músculo, y hueso) y esta proporción varía mucho de una persona a otra. Esta proporción también depende de la edad y el género.

El músculo esquelético en reposo consume entre el 20-30% de la TMB. Esto explica que después de haber hecho ejercicio intenso y aumentar el músculo esquelético el consumo energético sea mayor y este aumento se mantiene, aunque dejemos de hacer ejercicio, pero no perdamos masa muscular. Con la edad disminuye la TMB por la disminución de la masa muscular y el aumento de la masa grasa que tiene menor consumo energético. La TMB mayor en los hombres que en las mujeres también se debe a la menor masa muscular en estas que en los hombres.

Además de estas relacionadas con la edad y el género existen diferencias entre individuos y se debe a diferentes factores que comentaremos a continuación.

#### **4.1.2 Termogénesis.**

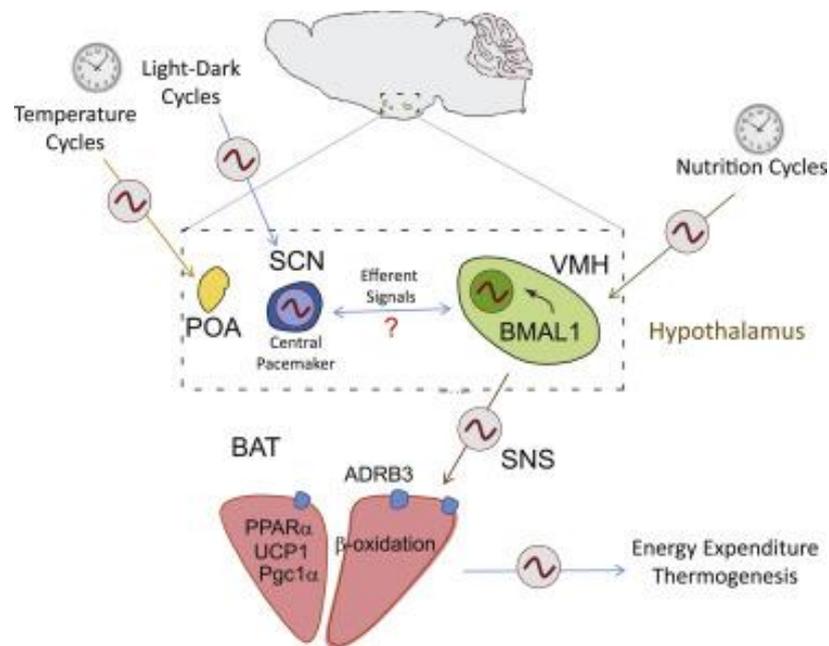
En condiciones normales la termogénesis es controlada por el reloj endógeno del tejido adiposo marrón (BAT) y por el hipotálamo mediante las aferencias del SNS a través de los receptores ADR $\beta$ 3. Los circuitos hipotalámicos integran la información metabólica para optimizar los recursos energéticos, pero el papel del reloj circadiano en estas vías sigue siendo poco claro.

Se han caracterizado varios relojes periféricos en la regulación del metabolismo y se pensaba que podían existir otros relojes centrales localizados en alguno de los núcleos hipotalámicos (PVN, ARC, DMH, VMH y LH).

La exposición al frío envía a través de los nervios sensitivos, señales que llegan al subnúcleo mediano pre-óptico (MnPO), en el hipotálamo. Desde el MnPO envía señales al área pre-óptica media (MPA), que contiene neuronas sensibles al calor (Fig.14). Esto sugiere que el área pre-óptica del hipotálamo (POA) es el sensor central de la temperatura, integra la información térmica para regular la termogénesis inducida por el frío. Las neuronas del POA controlan la actividad del SNS y por tanto la termogénesis. La POA se cree que interactúa mediante señales gabérgicas con el VMH y juntos modulan la actividad de BAT. Particularmente el VMH tiene un papel en el control de la

ingesta y en el gasto energético a través de la termogénesis. El factor esteroideogénico 1 (SF-1) es fundamental para el desarrollo de las neuronas de VMH, llamadas neuronas SF-1, y estas son necesarias para desarrollar su función termogénica. En un estudio se generaron ratones con ablación dirigida del gen reloj Bmal1 en neuronas-SF1 del VMH. (Ricardo O.S. et al., 2016). Se observó que mientras esta mutación no afecta al reloj central en el NSQ, se producía un aumento en la termogénesis con aumento de receptores ADR $\beta$ 3 en el BAT y aumento de la transformación de WAT a tejido beige, es decir, una desregulación en la termogénesis debido a la ablación del reloj de las neuronas SF-1 del VMH. Lo que nos sugiere que el VMH es el que controlaba la termogénesis cíclica en el tejido adiposo marrón (BAT). El control por el VMH se ejerce mediante el aumento de la señalización adrenérgica dentro del SNS, sin afectar el reloj endógeno del BAT.

De esta manera, revelamos un circuito previamente insospechado donde un reloj circadiano hipotalámico-NSQ independiente, actúa como un centro integrador de la información metabólica, controlando la función de BAT, el gasto de energía, y la termogénesis. (Fig.11).



**Fig.11.** El gasto de energía a través del SNS y de los núcleos hipotalámicos puede ser modulada por “zeitgebers” externos y la exposición al frío. Zeitgebers externos reconocidos como; los ciclos L/D y la alimentación circadiana sincroniza los relojes del hipotálamo, incluyendo el NSQ y el VMH, que a su vez modula la actividad circadiana de BAT a través del SNS controlando el balance energético. Respuestas centrales de supervivencia a la exposición al frío podrían contribuir a la modulación de la actividad circadiana BAT, provocada por núcleos hipotalámicos termosensibles tales como el área hipotalámica pre-óptica (POA). (Ricardo O.S. et al., 2016).

El BAT es considerado como un tejido propio de animales hibernantes. Está presente en roedores y en mamíferos recién nacidos, incluido el hombre. Disminuye con la edad y aumenta con la exposición al frío. Se encuentra recubriendo la mayoría de los centros vitales corazón, riñón, aorta y vías circulatorias. El proceso termogénico está regulado por el hipotálamo, que ante el estímulo del frío activa al sistema simpático y aumenta la secreción de

noradrenalina (NA) en la grasa parda. La NA, en presencia de triyodotironina (T3) y a través del receptor beta-3-noradrenérgico, (ADR $\beta$ 3) promueve la expresión del gen de la proteína desacopladora, UCP1. La función del tejido adiposo marrón (BAT) es la producción de calor y la molécula responsable de dicho fenómeno es una proteína mitocondrial, la UCP1. La UCP1 forma un dímero en la membrana interna de la mitocondria que funciona como un canal iónico, que desacopla el ciclo de producción de ATP disipándose la energía en forma de calor. El combustible que utiliza la grasa parda para las oxidaciones mitocondriales son los ácidos grasos derivados de la lipólisis de los triglicéridos llevada a cabo por la lipoproteína lipasa específica de este tejido. La UCP1 se induce por la exposición al frío o por efecto de la dieta, aumentando el consumo de oxígeno. Se ha demostrado que la UCP1 necesita hormonas tiroideas para la estimulación adrenérgica, siendo deficitaria la termogénesis en respuesta al frío en animales hipotiroideos y bajando la expresión de UCP1 en fetos y recién nacidos hipotiroideos. (Rosenbaum M. and Leibel.R., 2010). El aumento de la modulación de la temperatura por BAT se correlaciona con un aumento en el gasto energético y la pérdida de peso.

Hasta hace poco, se pensaba que el BAT estaba presente en cantidades significativas sólo en los bebés humanos y pequeños mamíferos. En 2009, se descubrió un subtipo de WAT podía ser inducido a un tejido similar al BAT en personas adultas. Se le llamo tejido adiposo beige. (Paul Cohen & Bruce M., 2015) Este tejido presenta características comunes a ambos tejidos. El linaje celular del tejido beige es común al tejido adiposo blanco (WAT) y no presenta los marcadores musculares (Myf5+, Pax7+) del tejido adiposo marrón (BAT), pero presenta la misma regulación transcripcional que éste a través de PDRM16, EBF2. El tejido beige se ha visto que almacena ácidos grasos como el WAT, pero ante determinadas condiciones o estímulos como el frío, es capaz de presentar UCP1 y generar calor, lo que es propio del BAT. En ratones, el tejido beige se considera una diferenciación del WAT ante diferentes condiciones tales como; exposición prolongada al frío, denervación simpática del BAT y una sobre estimulación crónica de los receptores ADR $\beta$ 3 (Ricardo O.S. et al., 2016). La transformación de tejido adiposo blanco a tejido beige abre una alternativa terapéutica muy importante en el tratamiento de la obesidad, al aumentar el consumo metabólico y el gasto energético mediante la producción de calor. (Jun Wu. Et al., 2015).

#### **4.1.3 Efecto termogénico de los alimentos.**

Después de ingerir una comida, la tasa metabólica aumenta como consecuencia de las reacciones químicas que tienen lugar en los procesos de digestión, absorción y almacenamiento de los alimentos en el organismo. Este aumento de la tasa metabólica es lo que se conoce como efecto termogénico de los alimentos, puesto que se consume energía y se genera calor. Este consumo energético depende del tipo de sustratos. La ingesta de una comida rica en de hidratos de carbono o grasas aumentan en 4% la tasa metabólica. Mientras que la ingesta de una comida rica en proteínas aumenta un 30% la tasa metabólica. Este aumento se produce a la hora de la ingesta y se mantiene así entre 3 y 12 horas. Este efecto se conoce como acción dinámica específica de las proteínas. El efecto termogénico de los alimentos explica el consumo medio de un 8% de incremento de la tasa metabólica. Además

explica la razón por lo que muchas personas que se someten a una dieta muy restrictiva reducen su peso corporal mucho menos de lo esperado. Esta es una de las razones por lo que no es bueno para adelgazar reducir mucho la dieta.

#### **4.1.4 Consumo energético de la actividad física.**

En este apartado tenemos que distinguir el aumento del metabolismo producido por la actividad física espontánea del aumento del metabolismo producido por la actividad física voluntaria. El consumo energético producido por la actividad física espontánea, necesario para mantener el tono muscular, la postura corporal y otras actividades como la agitación nerviosa, representan un 7% del gasto energético diario, y este consumo se produce hasta en las personas sedentarias. El factor que más influye en el consumo de energía es la actividad física voluntaria. La contracción muscular máxima de un solo músculo puede liberar hasta 100 veces la cantidad de calor liberada por el mismo músculo, durante el reposo. El ejercicio muscular máximo de todo el cuerpo aumenta la producción de calor, durante unos segundos de hasta del 50 veces la cantidad liberada en condiciones normales, o 20 veces si se trata de un ejercicio moderado. Debido a la gran variedad del gasto energético dependiendo del tipo de ejercicio y de la duración del mismo, este factor es fundamental a la hora de decidir someter a los individuos a un régimen de adelgazamiento.

#### **4.2 Factores que modifican el gasto energético.**

Algunos de estos factores participan en la regulación del gasto energético ante determinadas situaciones de alteración de los sustratos almacenados (leptina) o para regular la temperatura corporal (hormonas tiroideas). Otros son situaciones que aumentan o disminuyen el gasto energético.

##### **4.2.1 Las hormonas tiroideas.**

En condiciones normales las hormonas tiroideas producen un aumento del metabolismo basal y la termogénesis al aumentar la actividad metabólica de muchas de células del organismo. Cuando las concentraciones de  $T_3$  están altas el metabolismo basal aumenta entre un 60-100%. El aumento del metabolismo también produce un aumento de la termogénesis. Aunque las hormonas tiroideas aumentan también el apetito, el balance global es una pérdida de peso por la intensa movilización de grasas y proteínas. Además el tiroides se adapta a los climas fríos, aumentando su actividad y por lo tanto la TMB en un 20% en las personas que viven en el ártico, respecto a las que viven en otras zonas geográficas.

Aunque el aumento de hormonas tiroideas aumenta el consumo energético y se asocia su aumento a personas delgadas, los individuos obesos presentan concentraciones normales o ligeramente altas la  $T_3$  libre. La explicación que se ha dado es que estos individuos se han adaptado a una mayor demanda metabólica por el aumento de peso (Reinehr T. 2010). El mecanismo sería el siguiente la obesidad potencia la actividad de eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, como se demostró por el aumento del mRNA de *Trh* y el aumento de la concentración de TSH. Este aumento de la actividad del eje puede ser debido a un aumento de la leptina y su acción a nivel de las neuronas que sintetizan

TRH, en el núcleo paraventricular (R. L. Araujo. et al., 2010; M. Perello et al., 2010).

#### **4.2.2 La leptina.**

La leptina se va a liberar en proporción a la cantidad de reservas del tejido adiposo. En la figura 6 se observa el circuito hipotalámico y la acción de la leptina después de la ingestión de alimentos. Como acabamos de comentar, la leptina va a estimular la TRH y CRH, lo que producirá un aumento del metabolismo, con movilización de lípidos y proteínas. La leptina inhibe la secreción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas. Sus receptores en ARC van a activar las neuronas POMC y CART disminuyendo la ingesta y además aumentando el gasto energético. La leptina tiene receptores (LepR) en diferentes áreas del hipotálamo (NPV, POA, DMH, VMH, NSQ, ARC). La activación de los receptores de leptina va a estimular el SNS, activando la termogénesis en el tejido adiposo marrón y por lo tanto el gasto energético.

#### **4.2.3 El sistema nervioso.**

La estimulación simpática libera grandes cantidades de **catecolaminas**: que libera grandes cantidades de calor por parte de algunos tipos de tejido adiposo, especialmente la grasa parda. Este tipo de tejido tiene gran cantidad de mitocondrias y la fosforilación oxidativa está desacoplada y la energía no se almacena en forma de ATP si no que se libera en forma de calor. De esta forma participan en la regulación la temperatura corporal, aumentándola en situaciones de frío, a través de estimular termogénesis facultativa y disminuir la pérdida de calor por vasoconstricción de las arteriolas.

Las catecolaminas también participan en el metabolismo corporal favoreciendo la movilización y distribución de la energía, aumentando los niveles de glucosa a través de la glucogenolisis y gluconeogénesis. Se opone a la entrada de glucosa a los tejidos, estimulan la liberación de glucagón e inhiben la liberación de insulina. Aumenta la lipólisis y la cetosis.

#### **4.2.4 La hormona de crecimiento.**

La GH estimula la movilización de grasas, reduce la utilización de hidratos de carbono y favorece el depósito de proteínas en los tejidos, lo que provoca un aumento de la masa muscular, lo que aumenta indirectamente el gasto energético. La GH tiene una acción diabetogénica, aumenta la gluconeogénesis y procura que la glucosa no sea utilizada por los tejidos. La GH aumenta la tasa metabólica al estimular el metabolismo celular y aumentar el tejido óseo y muscular.

#### **4.2.5 Las hormonas sexuales.**

El índice metabólico también presenta diferencias entre hombres y mujeres. En el hombre es de 1,0 kcal/ h kg y en la mujer es de 0,9 kcal/ h kg, esto se debe en parte a que las mujeres tienen un porcentaje de grasa corporal más elevado que los hombres. Esta diferencia está plenamente justificada por las distintas situaciones biológicas que las mujeres pueden esperar: embarazo, lactancia,

menopausia, y al hecho de que los hombres desarrollan más masa muscular que las mujeres. Además las hormonas sexuales también participan en la diferencia del metabolismo entre los hombres y las mujeres, ya que la testosterona eleva la tasa metabólica en un 10-15% mientras que las hormonas sexuales femeninas apenas ejercen efecto en el gasto metabólico. El efecto de la testosterona se debe prácticamente a su acción anabólica y por lo tanto al aumento de la masa muscular.

#### **4.2.6 La edad.**

La edad también influye, ya que en general a partir de los 30 años, se desarrolla más la masa grasa que la masa magra. Por cada década después de los 30 años nuestro gasto metabólico disminuye un 2%, por lo tanto para seguir manteniendo el mismo peso, debemos ajustar la dieta reduciendo en un 2% las calorías o aumentando en un 2% el gasto calórico a través la actividad física. Esta disminución del gasto metabólico con la edad se debe en parte a la disminución de la masa muscular magra ya que el musculo consume más oxígeno que la grasa incluso en reposo. Además esta modificación del tejido adiposo y muscular se acentúa con la andropausia y la menopausia. En esta etapa disminuye la testosterona y los andrógenos, que producen una disminución de la masa muscular y aumento la masa grasa, disminuyendo el gasto metabólico.

#### **4.2.7 Determinadas situaciones.**

La fiebre, el sueño y la desnutrición son situaciones que modifican la tasa metabólica en los seres vivos.

**La fiebre** aumenta la tasa metabólica hasta un 12% por cada grado de temperatura corporal. **El sueño** reduce la tasa metabólica entre un 10-15% respecto al estado de vigilia. Esta disminución se debe principalmente a la disminución de la actividad del sistema nervioso central y a la disminución del tono muscular. **La desnutrición** reduce la tasa metabólica entre un 20-30%. En esta respuesta participa la disminución de la transformación de  $T_4$  en  $T_3$ . Esta disminución de la tasa metabólica hace que en situaciones de inanición disminuya la tasa metabólica y por lo tanto la temperatura corporal.

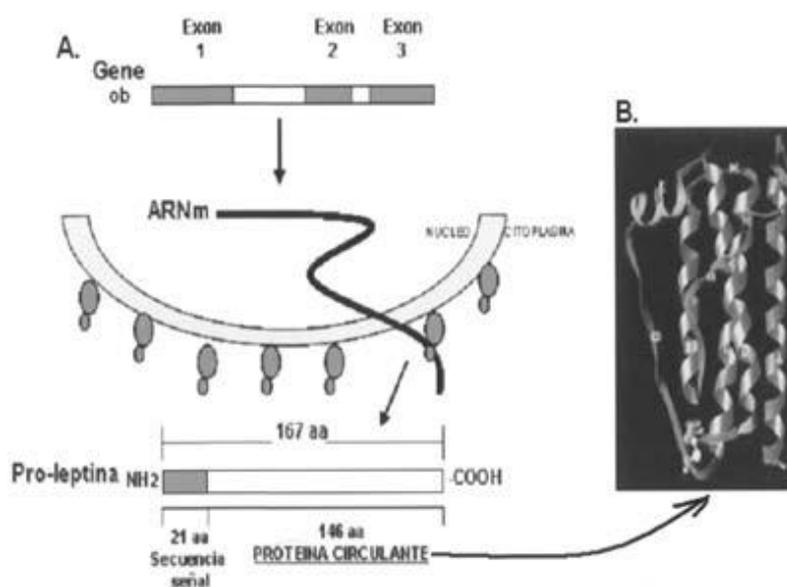
### **5 ALTERACIONES GENÉTICAS QUE PREDISPONEN A LA OBESIDAD.**

Todos nacemos con cierta predisposición genética que nos marca el metabolismo y nos guía hacia la acumulación de más o menos grasa corporal. Se han identificado en humanos diversos trastornos del balance energético originados por variaciones genéticas y mutaciones en regiones cromosómicas específicas. El peso va a depender de los genes reguladores de la ingesta, de los que regulan el gasto energético y de los que regulan la adipogénesis.

#### **5.1 Genes que codifican factores reguladores de la ingesta:**

Los genes que regulan la ingesta son los genes reguladores del centro del apetito y del centro de saciedad. Que son:

**Leptina:** El gen de la leptina es el gen *OB*, se localiza en el cromosoma 7 en la región 31.3 del brazo q. (Fig.12). El de su receptor es el gen *Db*. La expresión del gen *OB* está regulada principalmente por el tejido adiposo y por la cantidad de tejido adiposo que hay en el organismo. La expresión del gen *OB* está regulada negativamente por el receptor activado de los proliferadores de peroxisomas tipo gamma PPAR $\gamma$  y positivamente por la proteína unida a incrementadores tipo  $\alpha$  C/EBP $\alpha$ . Ambos regulan la diferenciación del adipocito, además PPAR $\gamma$  también provoca un descenso en los niveles de leptina modificando la ingesta.



**Fig.12.** A) Representación esquemática del gen de leptina, compuesto por tres exones y dos intrones. B) Estructura tridimensional de la leptina.

En humanos las mutaciones del gen *OB* de la leptina y del gen de su receptor *DB* son muy raras. Se han encontrado en casos aislados, en dos niños, un cambio de guanina en el codón 133. Esta mutación supone una carencia congénita de leptina y genera obesidad, hiperfagia, hipotermia, resistencia a la insulina e infertilidad. (Almanza-Pérez J.C. Et al., 2008).

En ratones *db/db*, que presentaban una mutación en el gen que codifica el receptor de la leptina, carecían de este receptor y desarrollaban diabetes tipo II y obesidad. (Henry ML. et al., 2008).

**La proopiomelanocortina (POMC):** La POMC se sintetiza en nuestro cerebro, en el núcleo arqueado, en la pituitaria y en el núcleo del tracto solitario. La POMC es la precursora de ACTH,  $\beta$ -endorfina,  $\alpha$ -MSH y  $\beta$ -MSH a través de las enzimas pro-péptido convertasas, PC1 y PC2. Las pro-péptido convertasas PC1/2 rompen el péptido y los productos finales se generan de una manera específica en cada tejido. Por ejemplo; La ACTH se genera en células de la hipófisis y la  $\alpha$ -MSH se genera en células extra hipofisarias. (Nadia Saderi. et al., 2013; George W., 2007)

La secuencia completa en mamíferos de los genes *POMC* está compuesta por tres exones separados por largos intrones, de los cuales solo los exones 2 y 3 son utilizados para la traducción.

Los déficits de POMC tanto en hombres como en ratones se asocian a obesidad temprana. (George W., 2007)

**Gen del receptor de melanocortina:** Existen 5 receptores de melanocortina. Los receptores que están involucrados en la regulación de alimentación son los receptores MCR-3 y MCR-4. El MCR-4 está expresado abundantemente en el núcleo hipotalámico paraventricular (NPV) y en el área hipotalámica lateral, es activado por la secreción de  $\alpha$ -MSH e inhibido por AGRP. (George W., 2007 ; Yeo GSH. Et al., 1998 ; José Luis S., 2013) El receptor de melanocortina-4 es codificado por el gen *MC4R* donde se han encontrado diferentes tipos de mutaciones: Mutaciones en el codón de finalización, cambios en el marco de lectura y sustituciones de un aminoácido por otro que conllevan a la pérdida total o parcial de la función del receptor y que están asociadas a la obesidad con herencia dominante. (Zurbano R. et al., 2004) Estas mutaciones confieren un tipo de obesidad llamada monogénica que es la responsable del 5-6% de los casos de obesidad extrema en la infancia. A pesar del alto impacto de las mutaciones de *MC4R* sobre la obesidad, es necesario mencionar que estas mutaciones muestran una expresividad variable, es decir, la misma mutación puede producir diferentes grados de obesidad en diferentes personas.

En ratones la deficiencia genética de *Mc4r* se asocia con obesidad e hiperfagia severa, acompañados de hiperinsulinemia, hiperglicemia y crecimiento lineal acelerado. (Tao YX, 2010; Ariel C. et al., 2015 ).

## 5.2 Genes que codifican factores reguladores del gasto energético:

Las principales mutaciones en la regulación del gasto energético las asociamos a genes que regulan la síntesis de las hormonas y de sus receptores que interfieren en el proceso de termogénesis.

**El receptor  $\beta$  adrenérgico-2:** El gen *ADRB2* que codifica el receptor adrenérgico-beta 2 ( $ADRB2$ ) es el principal receptor lipolítico de los adipocitos. (Macho-Azcarate. et al., 2002) Presenta dos polimorfismos típicos arg16gly y gln27glu. Parece que el polimorfismo arg16gly afecta a la función del receptor, provocando una disminución en la sensibilidad de este y el polimorfismo gln27glu podría alterar la función lipolítica. Por ello se han asociado estos polimorfismos con un incremento del índice de masa corporal (IMC), de grasa subcutánea, y aumento del riesgo de padecer obesidad abdominal (Corbalan MS (a) et al., 2002).

**El receptor  $\beta$  adrenergico-3:** El receptor  $ADRB3$ , en respuesta a la activación del SNS, participa en la lipólisis en el tejido adiposo marrón liberando la energía en forma de calor, en vez de almacenarla en forma de ATP. El gen *ADRB3* presenta un polimorfismo común que consiste en el cambio de triptófano por arginina en la posición 64 y podría estar asociado con una menor actividad lipolítica, contribuyendo a la acumulación de lípidos en el tejido adiposo. (Fig.13) La presencia del alelo 64arg en el gen *ADRB3* se asocia a una ganancia de peso, a un mayor IMC y a una reducción menor de la grasa visceral tras la pérdida de peso. (Corbalan MS.(b) et al., 2002).

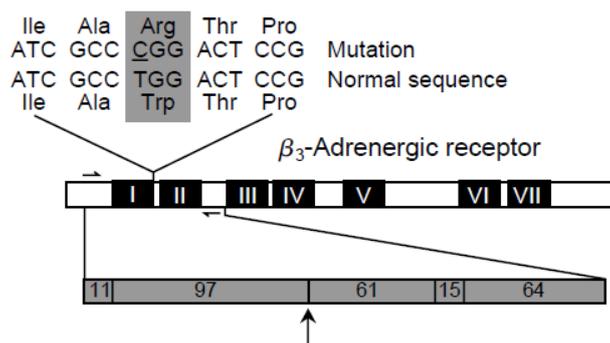


Fig.13. El gen *ADR $\beta$ 3* y su *polimorfismo*; cambio de triptófano por arginina en la posición 64.

### 5.3 Genes que codifican factores involucrados en la adipogénesis:

El otro grupo de genes que actúa en la regulación del peso corporal abarca los factores de transcripción que regulan el almacenamiento energético.

**Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR):** El gen *PPAR $\gamma$*  codifica el receptor *PPAR $\gamma$ 2* (Masud S. et al., 2003). Este se encuentra altamente expresado en el tejido adiposo, pero también en células beta del páncreas, endotelio vascular y macrófagos. Su activación induce la diferenciación del adipocito, el almacenamiento de ácidos grasos, y sensibilización a la insulina. En este gen se ha encontrado un polimorfismo Pro12Ala. (Razquin.C. et al., 2010). Respecto a los efectos producidos por este polimorfismo hay discrepancias entre los investigadores. Unos lo consideran un factor protector ante el depósito de ácidos grasos y otros consideran que favorece su almacenamiento. Esta diferencia se puede deber a la dieta o a la regulación que hace la insulina en el depósito de ácidos grasos, por lo que aún se necesita de más estudios para clarificar su papel.

**FTO:** El gen *FTO* se localiza en el cromosoma 16q12.2, se compone de 9 exones y se expresa en el tejido adiposo, en las células  $\beta$  del páncreas y en una mayor proporción en hipotálamo, hipófisis y glándulas adrenales. (Razquin.C. et al., 2010). El polimorfismo más estudiado del gen *FTO* es rs9939609 que se encuentra en el primer exón que confiere una predisposición a la obesidad. Aunque no regula el gasto energético, puede tener un papel en el control de la ingesta y en la selección de alimentos ricos en energía. Se asocia con un mayor riesgo de padecer Diabetes mellitus tipo II.

En un estudio realizado con 150 personas, que presentaban algún polimorfismo en genes que predisponen a ganancia de peso y a un elevado IMC (*FTO*, *MC4R*, *ADRB2*, *PPAR $\gamma$ 2*, *PPAR $\delta$* ), se les sometió a una dieta hipercalórica e hiperproteica. (Sanne P.M. et al., 2014). Los resultados fueron que estos polimorfismos sí que predisponen a un elevado peso corporal de base, pero que no interfieren en la pérdida de peso y en su mantenimiento posterior. Prevalecen los comportamientos saludables frente a la predisposición genética. Este dato es un hallazgo importante ya que hasta ahora la predisposición genética se asocia a un elevado peso corporal y a una mayor facilidad en

desarrollar obesidad, pero no se sabía si afectaba al cambio de peso. (Sanne P.M. et al., 2014)

Por lo general los hijos de padres con sobrepeso suelen acabar teniendo sobrepeso, al igual que los hijos de padres delgados suelen ser delgados. Aunque esto no se sabe muy bien si se debe a una herencia genética o bien se debe a que tienen los mismo factores externos (alimentación, ejercicio...) que sus padres, lo que condiciona bastante el peso corporal. También es cierto que algunas personas presentan metabolismos más eficientes. Estas personas convierten la energía de los alimentos en energía almacenada en el tejido adiposo con escasa pérdida de calor. Con la misma cantidad de energía ingerida ganan más peso que otra persona que tenga un metabolismo menos eficiente. Sin embargo, podemos optimizar y mejorar lo que hemos recibido a través de los genes a través de unos hábitos de vida saludables.

## **6 CAMBIOS PRODUCIDOS EN EL ORGANISMO ANTE LA PÉRDIDA DE PESO.**

La pérdida de peso se produce por un balance energético negativo que, puede ser producido por una disminución de la ingesta calórica y/o un aumento del consumo. Ante esta nueva situación el organismo intentará adaptarse a ella.

### **6.1 Cambios producidos por una disminución de la ingesta.**

Cuando bajamos bruscamente la ingesta energética instaurando una dieta hipocalórica, se produce una adaptación más o menos rápida a la nueva situación, mediante una reducción paralela del gasto energético y unos cambios en el metabolismo corporal.

#### **6.1.1 Cambios en el metabolismo corporal**

Ante una disminución de la ingesta de alimentos, el organismo pone en marcha la movilización de sustratos almacenados. En condiciones normales las células de nuestro organismo obtienen la energía del metabolismo oxidativo de la glucosa, y especialmente las células del sistema nervioso. Por lo que el mantenimiento de la glucemia es fundamental. Los depósitos de glucógeno en el organismo son pequeños y además sólo la glucosa procedente de la hidrólisis del glucógeno hepático, puede salir desde el hígado hacia la sangre para regular la glucemia. Estas reservas apenas duran unas horas, y el organismo pone en marcha la movilización, no solo del glucógeno, sino también de grasas y proteínas para aportar energía a las células. Además se activa en el hígado la gluconeogénesis a partir del lactato, del glicerol y de los aminoácidos. El lactato procede del metabolismo de la glucosa del músculo, el glicerol de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo y los aminoácidos de las proteínas musculares. La hidrólisis de triglicéridos proporciona ácidos que son utilizados como fuente energética. En el hígado los ácidos grasos se transforman en cuerpos cetónicos que salen de él hacia la sangre, y a través de ella llegan a los diferentes tejidos para ser utilizados como fuente energética. Estos compuestos en una situación de ayuno prolongado pueden ser utilizados por SNC para obtener energía. La movilización y el consumo de grasas y proteínas producen una disminución de peso corporal. Pero hay que

tener en cuenta que la pérdida de proteínas supone gran pérdida de agua y poca energía, ya que el 72% del peso es agua y sólo el 28% corresponde a proteínas. Además el poder calórico de las proteínas es de 4 Kcal/gramo. Por lo tanto el peso perdido a costa de la movilización y consumo de proteínas se recupera rápidamente. Por el contrario la pérdida de peso debida al consumo de grasas tarda más en recuperarse, ya que sólo el 15% del peso de la grasa almacenada es agua, mientras que el 85% restante son triglicéridos. Además el poder calórico de las proteínas es de 9 Kcal/gramo.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente está claro que para conseguir una pérdida de peso que se mantenga en el tiempo, es imprescindible que no se produzca disminución de proteínas corporales y el aporte energético se realice a partir de las grasas almacenadas. Incluso lo ideal sería acompañar la dieta con el ejercicio que favorezca el desarrollo muscular.

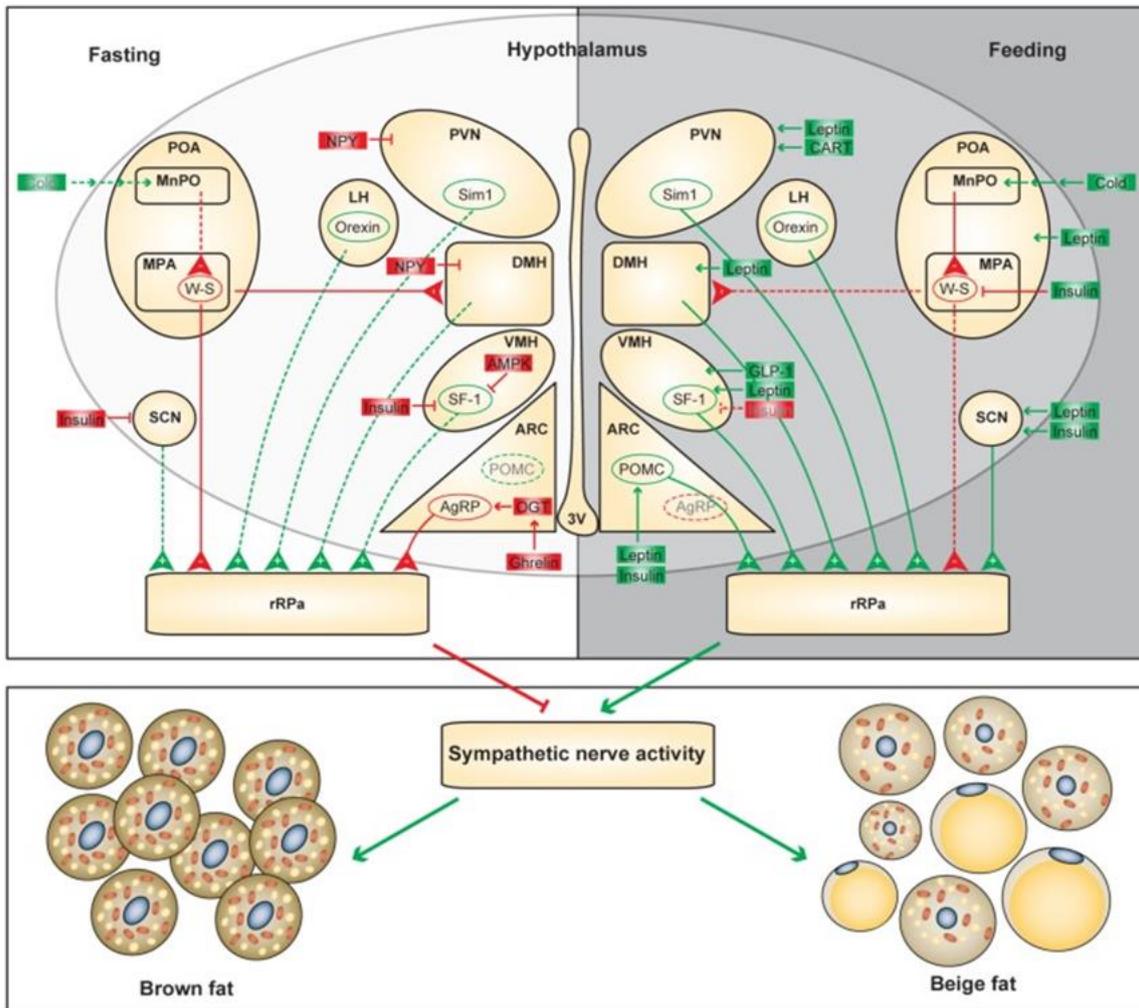
### **6.1.2 Cambios en la termogénesis ante una disminución de la ingesta.**

EL organismo es capaz de adaptarse a la pérdida de peso reduciendo el metabolismo basal. Esta adaptación del gasto hace que la disminución de la ingesta no produzca el efecto esperado en la pérdida de peso. No es lo mismo una pérdida gradual de peso secundaria a una reducción pequeña de la ingesta, que una pérdida severa producida por una dieta muy severa y conseguida en poco tiempo. La pérdida de peso conseguida con una dieta muy severa se acompaña de disminución de la masa ósea y muscular y esto producirá una disminución de la tasa metabólica, disminuyendo también la producción de calor que se libera en las reacciones metabólicas.

La inducción de la termogénesis requiere una alimentación suficiente que produzca cambios a nivel hipotalámico, que estimulan la activación del SNS y la termogénesis. Por el contrario la restricción calórica tendría los efectos opuestos disminuyendo la termogénesis. Estos efectos se deben a cambios en la secreción de determinadas hormonas que van a modificar la actividad del SNS y por lo tanto la termogénesis. Estas variaciones hormonales son; disminución de insulina y leptina, aumento de grelina y disminución de la transformación de  $T_4$  en  $T_3$ . Niveles bajos de insulina van a inhibir la activación en el NSQ y las neuronas SF-1 del VMH, inhibiendo la activación del SNS y por tanto la termogénesis del tejido adiposo marrón y la transformación de adipocitos blancos en beis. La leptina estimula a través de las acciones en los núcleos hipotalámicos la termogénesis, y la disminución de leptina también disminuye la termogénesis del tejido adiposo marrón y la transformación de los adipocitos blancos en beis. El aumento de la grelina producida por la disminución de la ingesta estimula en el núcleo arqueado la secreción de AGRP, suprimiendo el proceso de diferenciación del tejido adiposo blanco a tejido beis y la activación del tejido adiposo marrón. Además la disminución del aporte de sustratos estimula la liberación del NPY y disminuye la activación del tejido adiposo marrón y el cambio de tejido adiposo blanco a beige (Xiaoyong Yang & Hai-Bin Ruan., 2015). (Fig.14).

En la disminución del aporte de sustratos también se produce disminución de la transformación de  $T_4$  en  $T_3$  aumentando la formación de  $rT_3$ . Como la  $T_3$  es la

hormona activa y estimula la termogénesis la disminución de esta disminuye la termogénesis.



**Fig.14.** Modelo funcional neuroanatómico del control hipotalámico de la termogénesis adaptativa. Se muestra la regulación diferencial de los circuitos hipotalámicos durante el ayuno y alimentación. Reguladores positivos y negativos de la termogénesis adaptativa se muestran en verde y rojo, respectivamente. Las líneas de trazos y letras de color gris indican las señales inactivas o disminuidas. (Xiaoyong Yang & Hai-Bin Ruan., 2015)

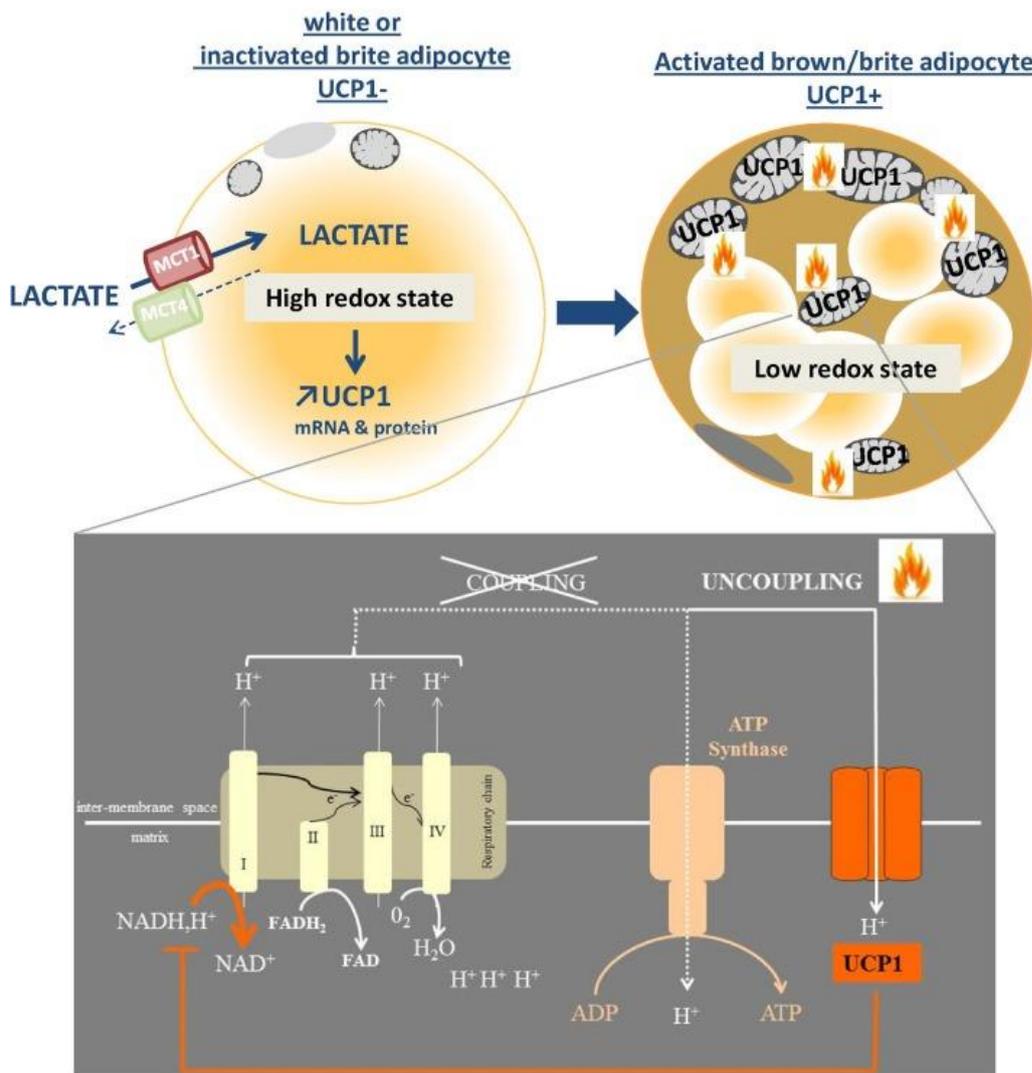
Como resultado de la disminución de la ingesta el organismo disminuye la actividad de los núcleos hipotalámicos estimulados durante el aporte de alimentos. Por lo tanto hay una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, disminuyendo la actividad del tejido adiposo marrón y la transformación de adipocitos del tejido adiposo blanco en adipocitos beige. Al disminuir la actividad de tejido adiposo marrón disminuye el metabolismo basal, y la pérdida de peso en este tipo de dietas no es la esperada.

## 6.2 Cambios producidos por aumento de actividad física.

El aumento de la actividad física, tanto si mantenemos la ingesta como si la disminuimos, produce una pérdida de peso. Hay dos mecanismos fundamentales en esta disminución del peso, el aumento de la masa muscular y los cambios producidos en el tejido adiposo. El aumento de la masa muscular

produce un aumento del metabolismo basal, no sólo durante el ejercicio ya que este aumento se mantiene alto una vez finalizado. La razón es el aumento de la masa muscular y el alto consumo energético de este tejido.

Durante el ejercicio se produce un aumento del lactato por el metabolismo anaerobio de la glucosa. Como podemos observar en la figura 15, el lactato estimula la diferenciación del tejido adiposo blanco hacia tejido beis (Yannick Jeanson. Et al., 2015). Por lo que durante el ejercicio, además de aumentar el consumo y el metabolismo basal, se produce activación en el tejido adiposo marrón que estimula la transformación de algunos adipocitos blancos en beis. Aumentando el consumo energético por la termogénesis.



**Fig.15.** Formación de tejido adiposo beige como un mecanismo sensible redox. La importación de lactato a través del transportador MCT1 monocarboxilato está asociado con un aumento del estado redox (NADH / NAD) que, a su vez, desencadena la expresión de genes de activación para la diferenciación del tejido adiposo blanco a tejido adiposo beige, incluyendo UCP1. El efecto de UCP1 activado, que se inserta en la membrana mitocondrial interna, para desacoplar la función de la cadena respiratoria de la síntesis de ATP. El posterior aumento en el metabolismo oxidativo genera calor y se oxida equivalentes reducidos tales como NADH, que estaba en el origen de la expresión regulada de UCP1-up.

Está claro que el ejercicio mejora el estado físico y combate determinadas dolencias y desordenes relacionados con la edad. Parte de estos efectos son mediados por las miokinas, proteínas secretadas por el músculo. Estas proteínas ejercen efectos autocrinos y paracrinos en el músculo, pero también efectos endocrinos en otros tejidos como el hígado, hueso y tejido adiposo. Está bastante claro que además de la interleukina-6 (IL-6) dos miokinas, la irisina y la “meteorin-like” participan en los efectos del ejercicio en el tejido (Bostrom P. et al., 2012; Rao RR. Et al., 2014). La expresión y el impacto de la irisina en el organismo humano ha sido muy debatido, pero su existencia ha sido inequívocamente demostrada, usando un espectrómetro de masas (Evans WJ. Et al., 2008). Además la irisina es detectada en la sangre de personas no entrenadas, durante el ejercicio o durante la exposición a bajas temperaturas (Jedrychowski MP. Et al., 2015; Hofmann T. et al., 2014). Algunos trabajos han demostrado que la irisina aumenta la actividad termogénica de extractos de preadipocitos humanos (Lee P. et al., 2014).

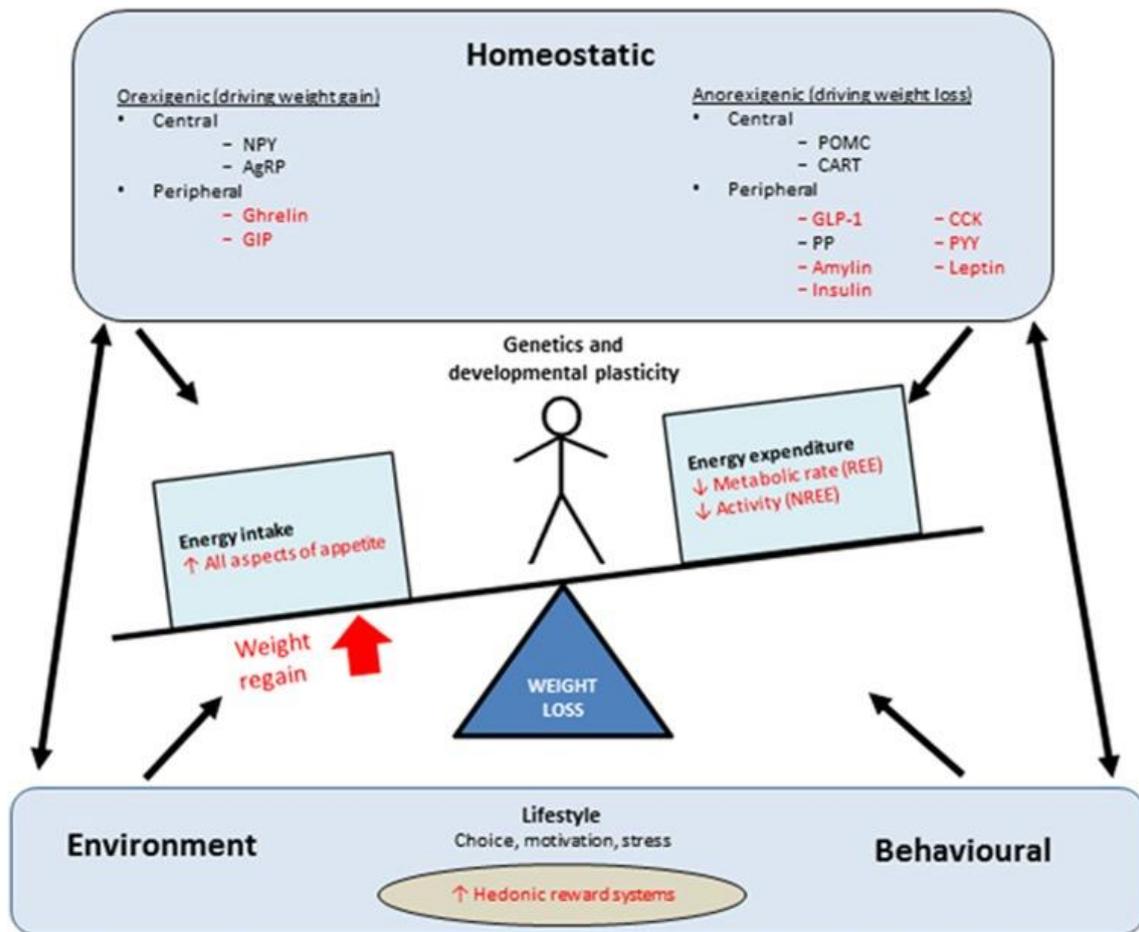
## **7 FACTORES QUE CONDUCEN NUEVAMENTE A LA GANANCIA DE PESO.**

Durante la restricción de alimentos se producen una pérdida de peso que dependiendo de cómo sea la pauta seguida el organismo recupera o no el peso corporal. La recuperación o no del peso se produce por una serie de adaptaciones que tienen lugar en el organismo, tratando de disminuir el consumo energético, para mantener el aporte energético al organismo durante el mayor tiempo posible.

Los cambios que favorecen la ganancia de peso podemos agruparlos en cambios homeostáticos, ambientales y del comportamiento.

Los cambios homeostáticos se deben a cambios en la liberación de **péptidos** que producen aumento de la ingesta o disminución del gasto energético.

Entre los cambios homeostáticos tenemos los **péptidos** que explican la ganancia de peso, después de una dieta para perder peso. La disminución del peso corporal produce aumento de la liberación de los péptidos periféricos cuya acción es estimular a nivel hipotalámico el apetito (grelina y GIP). Disminuye la liberación de algunos péptidos periféricos cuyas acciones son inhibir el apetito y aumentar la tasa metabólica (GLP-1, amilina, insulina, CCK, PYY y leptina). Todos estos cambios en la síntesis de péptidos y hormonas, van a producir una estimulación de la ingesta y una disminución de del gasto energético aumentando nuevamente el peso corporal. La disminución del gasto energético total se debe a la disminución del metabolismo basal (REE), de la energía consumida en la actividad física (NREE) y de la consumida en el efecto térmico de los alimentos. La disminución de REE y de NREE se debe a la disminución de la masa corporal. El resultado es un aumento nuevamente del peso corporal. (Michael R. et al., 2008; Crujeiras AB. Et al., 2010; Michael R & Rudolph L. Leibel., 2010).



**Fig.16.** Factores que favorecen la ganancia de peso después de una pérdida. Los cambios que producen la ganancia de peso están en rojo. AGRP; Péptido relacionado con Agutí; GIP, Péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar a la glucosa; CART, transcrito relacionado a la cocaína y anfetamina; CCK, Colecistokinina; PYY, péptido YY; NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina; PP, péptido pancreático REE, Gasto energético basal; NREE, gasto energético, actividad física. 'Central' y 'periférico' se refiere a el sitio donde las moléculas son producidas.

El ambiente que nos rodea y la actitud del sujeto son muy importantes para mantener la pérdida de peso. En humanos se ha visto que **el estilo de vida acelerado**, con un aumento de la vida nocturna, (bien sea laboral o de ocio) y patrones de alimentación con horarios de comida no regulares, favorece una desincronización de los genes reloj y una desregulación hormonal. Esto dificulta la pérdida de peso y favorece la ganancia de nuevo.

El tener un patrón, unos hábitos de conducta saludables son fundamentales. La motivación, las ganas de cambiar el estilo de vida, va ser crucial para generar una conducta saludable. El organismo por su naturaleza e instinto de supervivencia activa los sistemas de regulación antes comentados, que se oponen fuertemente a la pérdida de peso y a la disminución de las reservas energéticas. Una buena motivación; con una dieta adecuada, el aporte necesario de nutrientes, asociada con actividad física va a generar un cambio de hábitos y de metabolismo. Esto es lo que nos va llevar no solo a la pérdida de peso sino a su mantenimiento. (David R. et al., 2016).

El **ejercicio físico** sigue siendo actualmente uno de los principales factores que ayudan a perder peso y que este sea mantenido. El hacer ejercicio refuerza una conducta, la autoestima y ayuda a crear hábitos de vida saludables. Aumenta el metabolismo basal por aumento de la masa muscular, lo que favorece el mantenimiento del peso perdido. El aumento del gasto energético durante el ejercicio se debe a un aumento del metabolismo y de la termogénesis. Este aumento dura incluso después de haber acabado el mismo, como ya se ha comentado. Lo que influye en una mayor pérdida de peso.

La **composición de la dieta** usada en la pérdida de peso, también es importante para la ganancia de peso que se puede producir posteriormente. En un estudio realizado con 21 hombres con sobrepeso y divididos en tres grupos, se administró durante 4 semanas una dieta diferente a cada grupo. Dieta baja en grasas, baja en proteína y baja en hidratos de carbono. Después de las 4 semanas se seleccionó a los que habían perdido entre el 10 y el 15% del peso midiendo la tasa metabólica total (TEE) y el metabolismo basal (REE) y el resultado fue una disminución mayor en TEE y en REE en los que habían tomado una tasa baja en grasas y una disminución menor en los que había tomado una dieta baja en hidratos de carbono (Ebbeling CB. Et al., 2012). Esto sugiere que una dieta baja en hidratos de carbono puede proteger contra la ganancia de peso, después de haberse sometido a una dieta que había producido pérdida de peso.

Como ya se ha comentado, durante el periodo de balance energético negativo hay un predominio del **tono parasimpático** frente al sistema simpático, que disminuye la tasa metabólica. Además este efecto se ve aumentado por la **disminución de T<sub>3</sub>**. Se ha visto que durante la pérdida de peso hay un aumento de la conversión periférica de T<sub>4</sub> a rT<sub>3</sub> con la siguiente disminución en las concentraciones de T<sub>3</sub> circulante en sangre y un aumento de la concentración de rT<sub>3</sub> (hormona inactiva). A pesar de estar disminuidos los niveles de hormonas tiroideas durante la pérdida de peso, los niveles de TSH no se elevan y la TRH está disminuida. Esto hace pensar que está alterada la síntesis y liberación de TRH en el hipotálamo. Esta disminución de TRH se correlaciona con los niveles bajos de leptina que hay durante la pérdida de peso. El déficit de hormonas tiroideas disminuye la tasa metabólica de un 40-60 %. Esta disminución de la tasa metabólica se opone a la pérdida de peso y va a ser un factor muy importante que va a dificultar mucho el mantenimiento de la disminución del peso (Michael R. & Rudolph L. Leibel., 2010).

Cuando comemos estimulamos **centros del cerebro** que están relacionados con el placer y la recompensa. En humanos la información gustativa percibida por los receptores del gusto en la lengua asciende a través del tálamo y finalmente termina en la ínsula/opérculo frontal anterior y en el córtex orbitofrontal. Conexiones recíprocas a lo largo de todos los niveles de la vía gustativa con la amígdala lleva a un aprendizaje de la comida asociado al placer. (Egecioglu E. et al., 2011). Lo que ayuda a explicar por qué la motivación para consumir ciertos alimentos, posiblemente, incluso a pesar de un estado de saciedad. Esto va más allá de la necesidad de mantener la homeostasis energética. Probablemente refleja un desequilibrio en el control ejercido por el hipotálamo frente a los circuitos de recompensa, y/o en los recuerdos hedónicos de los alimentos. (Billes SK. Et al., 2014).

En un estudio realizado en individuos obesos se ha visto que una reducción en los receptores D2 de dopamina estriatal, pueden llevar a un consumo excesivo de los alimentos como medio para compensar la disminución de la activación de la vía dopaminérgica. (Wang GJ. et al., 2001). Por otra parte, los resultados a largo plazo del estudio en 1496 personas, obesos o con sobrepeso, demostró que el tratamiento con la combinación de naltrexona/bupropión condujo a mejoras en la capacidad de los pacientes para controlar su alimentación y resistir al craving producido por los alimentos. El antagonista opioide naltrexona y el antidepresivo atípico bupropión, que inhibe la recaptación de la dopamina, puede influir en la ingesta de alimentos y en la ganancia de peso a través del sistema de recompensa (sensación de satisfacción después de la comida). La evidencia muestra que la pérdida de peso inducida por la dieta en adultos obesos se acompaña de un aumento de los estímulos al centro del apetito. Junto a este se estimulan los recuerdos asociados a la comida por esta vía, favoreciendo la ganancia de peso a través de la ingesta. (Billes SK. Et al., 2014).

Por último **la termogénesis adaptativa** puede limitar la eficacia en los programas de pérdida de peso y genera problemas en el mantenimiento del peso perdido. Se explica también en parte por el fallo en el mantenimiento de ejercicio diario y una dieta. Como hemos explicado anteriormente, ante una restricción calórica, no solo hay una disminución del gasto energético por la termogénesis. (Xiaoyong Yang & Hai-Bin Ruan., 2015). Este es mucho mayor de lo esperado para una dieta y una actividad física concreta. (GC Major. Et al., 2007).

## 8 CONCLUSIONES.

Asegurar el mantenimiento de la pérdida de peso es un paso crucial debido al aumento actual y alarmante de la obesidad. La restricción de la ingesta de alimentos generalmente conduce a un éxito en la pérdida de peso a corto plazo, pero a largo plazo, muchas personas vuelven a recuperar el peso perdido, e incluso superan al que tenían antes. En muchas ocasiones la disminución del peso no es la esperada en relación a la reducción de la ingesta.

La disminución del peso menor de lo esperado se debe a que se produce una serie de cambios dirigidos a preservar al organismo de la falta de alimentos. Ante una restricción severa de la dieta, se produce en el organismo cambios en la síntesis y liberación de hormonas que ejercen sus acciones a nivel hipotalámico. El resultado es una disminución de la actividad del sistema simpático y secundariamente una disminución de la actividad del tejido adiposo marrón y una disminución de la transformación de adipocitos blancos en beis, con lo que disminuye el metabolismo corporal. Parte de estos efectos pueden ser neutralizados si simultáneamente a la reducción de la ingesta se realiza ejercicio físico. Con el ejercicio se libera irisina que estimularía la transformación de adipocitos blanco a beis. Además durante el ejercicio se libera láctato en el músculo que podría aumentar la expresión de UCP1 y aumentar el metabolismo basal.

La recuperación del peso de forma rápida es consecuencia de la disminución del metabolismo corporal, si la bajada de peso se hace exclusivamente con dietas restrictivas. Además en el organismo se producen aumento de la grelina y del GIP que estimulan el apetito, y simultáneamente disminuyen los péptidos u hormonas anorexigénicos (GLP-1, amilina, insulina, CCK, PYY y leptina). El resultado es un aumento de la ingesta que, si se produce, colabora en la recuperación del peso, con la disminución del metabolismo basal explicado anteriormente.

Para mantener la pérdida de peso, ésta se tiene que conseguir de forma gradual y no bruscamente. Esta forma de disminución del peso permite que el gasto energético sea aportado por la dieta y por las grasas almacenadas en el tejido adiposo, evitando la utilización como fuente energética de las proteínas estructurales. El aporte de energía a partir de las grasas mantiene la pérdida de peso durante mucho más tiempo que si el aporte energético se hace a partir de las proteínas. La razón de esta diferencia radica en la proporción de agua y en el aporte energético de cada una de ellas. Las grasas almacenadas tienen el 85% de triglicéridos y 15% de agua y el poder energético es mayor que el de las proteínas. Por lo tanto con poca pérdida de peso se pierden muchas calorías. Mientras que el consumo energético de las proteínas, implica una mayor pérdida de peso con poca pérdida de calorías, ya que el 72% es agua y sólo el 28% son proteínas. Además el poder calórico de las proteínas es menos de la mitad que el de las grasas. Esto explica la recuperación rápida del peso corporal cuando se somete a una restricción muy severa y el organismo consume gran cantidad de proteínas. Además la restricción severa de la dieta disminuye el consumo energético de los alimentos. Esto explica que personas

que reducen la dieta de forma muy severa consigan una disminución mínima de peso corporal.

La reducción de dieta no tiene que ser severa y debe acompañarse, siempre que sea posible, de ejercicio. Mientras se hace ejercicio aumenta el metabolismo basal y este aumento se mantiene durante horas después de haber finalizado. Además el ejercicio favorece el desarrollo muscular a la vez que se pierde grasa. El músculo tiene una tasa metabólica mayor que la grasa y al aumento del metabolismo basal, producido durante el ejercicio y las horas siguientes, se suma el aumento del consumo energético por el aumento de la masa muscular. Este aumento se mantiene mientras no se produzca una pérdida muscular.

Mantener un horario de comidas es fundamental, ya que la alteración del patrón de las comidas produce cambios en el ritmo circadiano del metabolismo. La alteración circadiana produce cambios en el ritmo de secreción de las hormonas y enzimas que regulan el metabolismo y estas alteraciones favorecen el depósito de grasas.

Además las adaptaciones fisiológicas compensatorias a la pérdida de peso, comentadas durante la revisión, promueven la ganancia de peso de nuevo. Actualmente hay varias líneas que parecen prometedoras; una de ellas es el papel que puede ejercer la transformación de algunos adipocitos del tejido adiposo blanco en adipocitos beis, cuya función es la liberación de energía en forma de calor. La transformación de estos adipocitos produce un aumento de la tasa metabólica.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- Aguilar-Roblero R, Granados-Fuentes D, Caldelas I, Salazar-Juárez A, Escobar C. Bases neurales de la cronobiología humana: el sistema circadiano distribuido. En: Golombek D, compilador. *Cronobiología Humana; ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de Quilmes Ediciones; 2002: 67-83.
- Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2005;16307-16313.
- Almanza-Pérez J.C., Gerardo Blancas-Flores, Rebeca García-Macedo, Francisco Javier Alarcón-Aguilar y Miguel Cruza. *Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2*. 2008
- Ariel C. Aspirasa, Nicolas Rohnera, Brian Martineau, Richard L. Borowsky, and Clifford J. Tabina. *Melanocortin 4 receptor mutations contribute to the adaptation of cavefish to nutrient-poor conditions*. 2015.
- Aschoff J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects, in: D.T. Krieger (Ed.), *Endocrine Rhythms*, Raven Press, New York, 1979, pp. 1–61.
- Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:20-39
- Balsalobre A, Brown S, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt H, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-7.
- 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 PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
- Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res* 2014; 84: 1–11.
- Bodosi B., Gardi J., Hajdu I., Szentirmai E., Obal F. Jr., Krueger J.M. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1071-R1079.
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* (2012) 481(7382):463–8. doi:10.1038/nature10777
- Brabant G, Müller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H. Hepatic leptin signaling in obesity. *FASEB J* 2005;19:1048-1050.

- Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000;59:373-384.
- Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of proinflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002;190:91-99.
- Carroll, T.B., Findling, J.W., 2010. The diagnosis of Cushing's syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord* 11, 147-153
- Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-1188.
- Coll AP, Challis BG, O'Rahilly. Peptide YY3-36 and satiety: Clarity or confusion. *Endocrinology* 2004; 145: 2582-2584.
- Corbalan MS(a), Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Beta(2)-adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: effect modification by gender and HDL-cholesterol. *Eur J Nutr.* 2002;41:114-8.
- Corbalan MS(b), Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor: effect modification by age. *Ann Nutr Metab.* 2002;46:152-8.
- Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira MC, Martinez JA et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5037–5044.
- Davidson AJ, Stephan FK. Feeding-entrained circadian rhythms in hypophysectomized rats with suprachiasmatic nucleus lesions. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1999; 277: R1376-R1384.
- Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012; 307: 2627–2634
- Eggecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 141–151.
- English PJ, Ghatel MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JPH. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2984-2987.
- Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* (2008) 27(6):793–9. doi:10.1016/j.clnu.2008.06.013
- FL Greenway .Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain.2010

- Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28: 61-71.
- Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS (2004). Energy homeostasis, obesity and eating disorders: Recent advances in endocrinology. *J. Nutr.* 134:295-298
- Garaulet M. and Madrid J.A. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62(9-10):967-78. doi: 10.1016/j.addr.2010.05.005. Epub 2010 May 24.
- Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2838-43.
- GC Major, E Doucet, P Trayhurn, A Astrup and A Tremblay. Clinical significance of adaptive thermogenesis. *International Journal of Obesity* (2007) 31, 204–212
- George WM Millington. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour 2007
- Giménez O. & Caixàs A. Ghrelin: de la secreción de hormona de crecimiento a la regulación del equilibrio energético. *Endocrinol nutr* 2004;51(8):464-72.
- Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 2008; 134: 728-742.
- Harwood HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology.* 2012.
- Henry ML, Davidson LB, Wilson JE, McKenna BK, Scott SA, McDonagh PF, et al. Whole blood aggregation and coagulation in db/db and ob/ob mouse models of type 2 diabetes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:124-134.
- Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis – a critical update. *Peptides* (2014) 54:89–100. doi:10.1016/j.peptides.2014.01.016
- Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* (2015). doi:10.1016/j.cmet.2015.08.001
- Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-388.
- Johnston J.D. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutrition Research Reviews* (2014), 27, 107–118
- Jun Wu, Heejin Jun, and Joseph R. McDermott. Formation and Activation of Thermogenic Fat Life Sciences Institute, Department of Molecular & Integrative

Physiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, 48109, United States. Trends Genet. 2015 May ; 31(5): 232–238. doi:10.1016/j.tig.2015.03.003.

- Karatsoreos IN, Thaler JP, Borgland SL, Champagne FA, Hurd YL, Hill MN. Food fortought: hormonal, experiential, and neural influences on feeding and obesity. J Neurosci 2013; 33: 17610–17616.

- Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. Cell Metab (2014) 19(2):302–9. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.017

- Lenard N.R., Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. Obesity (Silver Spring) 2008; 16: S11–S22.

- LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. Proc Natl Acad Sci (USA) 2009; 106:13582-13587.

- Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. J Nutr Biochem. 2003;14:426-51.

- M. Perello, I. Sakata, S. Birnbaum, J.C. Chuang, S. Osborne-Lawrence, S.A. Rovinsky, J. Woloszyn, M. Yanagisawa, M. Lutter, J.M. Zigman Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner Biol. Psychiatry, 67 (2010), pp. 880–886

- Macho-Azcarate T, Marti A, Gonzalez A, Martinez JA, Ibanez J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:1434-41

- Maclean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011; 301: R581–R600.

- MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC, Fleming-Elder BK, Peters JC, Hill JO. Metabolic adjustments with the development, treatment, and recurrence of obesity in obesity-prone rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 287: R288–R297.

- Martínez JA, Aguado M, Frühbeck G. Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue. J Physiol Biochem 2000;56:1-8.

- Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. J Med Genet. 2003;40:773-80.

- Meghan M. JaKa, Nancy E. Sherwood, Shirley W. Flatt, Carly R. Pacanowski, Bilgé Pakiz, Cynthia A. Thomson, and Cheryl L. Rock. Mediation of Weight Loss

and Weight Loss Maintenance through Dietary Disinhibition and Restraint.. Author manuscript; available in PMC 2016 May 02.

- Olivia M. Farr , Chiang-shan R. Li, Christos S. Mantzoros. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism*. 2016; 65, 699-715.

- Palomer X. , Antonio Pérez , Francisco Blanco-Vaca. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. Institut de Recerca.Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.2005

- Paul Cohen and Bruce M. Spiegelman. Brown and Beige Fat: Molecular Parts of a Thermogenic Machine *Diabetes* 2015;64:2346–2351 | DOI: 10.2337/db15-0318

- R. L. Araujo, B. M. Andrade, A. S. Padrón, M. P. Gaidhu, R. L. S. Perry, D. P. Carvalho, and R. B. Ceddia. High-Fat Diet Increases Thyrotropin and Oxygen Consumption without Altering Circulating 3,5,3'-Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and Thyroxine in Rats: The Role of Iodothyronine Deiodinases, Reverse T<sub>3</sub> Production, and Whole-Body Fat Oxidation. 2010

- Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorinlike is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* (2014) 157(6):1279–91. doi:10.1016/j.cell.2014.03.065

- Razquin.C., Amelia Marti and Jose Alfredo Martinez. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARc. Approaches for personalized nutrition.

- Reinehr T., Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316: (165-171) 2010.

- Reppert S, Weaver D. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-41.

- Ricardo Orozco-Solis, Lorena Aguilar-Arnal, Mari Murakami, Rita Peruquetti, Giorgio Ramadori, Roberto Coppari, Paolo Sassone-Corsi. The Circadian Clock in the Ventromedial Hypothalamus Controls Cyclic Energy Expenditure. doi:10.1016/j.cmet.2016.02.003

- Rogerson D., Hora Soltani and Robert Copeland. The weight-loss experience: a qualitative exploration.2016

- Rosenbaum M. and Leibel.R. Adaptive thermogenesis in humans Michael Columbia University, College of Physicians & Surgeons, Departments of Pediatrics and Medicine, Division of Molecular Genetics, New York, NY, 10032. 2010

- Rosenbaum M., Jules Hirsch, Dymna A Gallagher, and Rudolph L Leibel. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight.2008.

- S. N. Dankel, E. M. Degerud, K. Borkowski, E. Fjære, L. K. Midtbø, C. Haugen, M. H. Solsvik, A. M. Lavigne, B. Liaset, J. V. Sagen, K. Kristiansen, G. Mellgren and L. Madsen. Weight cycling promotes fat gain and altered clock gene expression in adipose tissue in C57BL/6J mice. 2013: E210-E224.
- Sanne P.M. Verhoef \*, Stefan G.J.A. Camps, Freek G. Bouwman, Edwin C.M. Mariman, Klaas R. Westerterp. Genetic predisposition, dietary restraint and disinhibition in relation to short and long-term weight loss
- Santos J.L. Melanocortin-4 receptor: relevance in eating behaviour and body fat accumulation. 2013
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365: 1597–1604.
- Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 231–241.
- Szekely M, Petervari E, Balasko M. Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 1009-46.
- Tao YX (2010) The melanocortin-4 receptor: Physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 31(4):506–543.
- Tébar FJ, Garaulet M, García MD. Regulación del apetito: nuevos conceptos, *Rev. Esp. Obstet.* 2003;1, seedo.es.
- Trujillo ME, Lee MJ, Sullivan S, Feng J, Schneider SH, Greenberg AS, et al. Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: Role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1484-1490.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
- Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;159(1):S59-66.
- Vera LM, De Pedro N, Gómez-Milán E, Delgado MJ, Sánchez-Muros MJ, Madrid JA, Sánchez-Vázquez FJ. Feeding entrainment of locomotor activity rhythms, digestive enzymes and neuroendocrine factors in goldfish. *Physiol Behav.* 2007;90(2-3):518-24.
- Wadden T.A., Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012; 125: 1157–1170.
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354–357.

- Wang Y, Ziogas DC, Biddinger S, Kokkotou E. You deserve what you eat: lessons learned from the study of the melanin-concentrating hormone (MCH)-deficient mice. *Gut* 2010; 59 (12): 1625-34.
- Wen D, Ma CL, Zhang YJ, Meng YX, Ni ZY, Li SJ, Cong B. Cholecystokinin receptor-1 mediates the inhibitory effects of exogenous cholecystokinin octapeptide on cellular morphine dependence. *BMC Neurosci* 2012; 13 (1): 63.
- Xiaoyong Yang and Hai-Bin Ruan. Neuronal control of adaptive thermogenesis. published: 25 September 2015 doi: 10.3389/fendo.2015.00149
- Yang X, Downes M, Yu R, Bookout A, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126: 801-10.
- Yannick Jeanson, Audrey Carrière and Louis Casteilla. A New Role for Browning as a Redox and Stress Adaptive Mechanism?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 158. Published online 2015 Oct 9. doi: 10.3389/fendo.2015.00158 PMID: PMC4598589.
- Yeo GSH, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S: A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998, 20:111-112.
- Zurbano R., Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Marti A. Estudios sobre obesidad monogénica en humanos. *Revista Española de Obesidad*. 2004;122:542-51.