

La alteración hipotalámica en la obesidad: hormonas y circuitos neuronales

Haydee Torres-Guerrero,¹ Ramírez-Carreto Ricardo Jair,²
Yesica María Rodríguez Cortés,³ Anahí Chavarría⁴

The hypothalamic disturbances during obesity: hormones and neuronal circuits

Recibido: 7 de octubre de 2022
Aceptado: 17 de diciembre de 2022

Resumen

El hipotálamo es el centro de regulación neuroendocrina de la homeostasis energética y del apetito. El mal desarrollo o el daño a los núcleos hipotalámicos involucrados alteran el equilibrio entre ingesta y gasto de energía, lo que conduce a un rápido aumento de peso. Distintas poblaciones neuronales, particularmente del núcleo arqueado del hipotálamo, detectan el estado nutricional del organismo e integran señales de hormonas periféricas, incluidas la insulina producida en el páncreas y la leptina, derivada de los adipocitos para regular la ingesta de calorías, el metabolismo de la glucosa y el gasto de energía. En México los niveles de obesidad se han incrementado de forma alarmante en las últimas décadas y mundialmente se considera un problema de salud pública, por lo que, para dar solución a este problema se requiere de una mejor comprensión de las causas subyacentes del aumento de peso y sus comorbilidades metabólicas asociadas como la diabetes mellitus tipo 2, entre otras. Esta revisión se enfoca en la descripción general de la regulación dependiente de la homeostasis energética del sistema nervioso central ilustra cómo la desregulación de los circuitos neuronales involucrados puede conducir a la sobre nutrición y la obesidad.

PALABRAS CLAVE

Hipotálamo, homeostasis energética, neuronas NPY/AgRP, neuronas POMC, Sistema Nervioso Central.

Abstract

The hypothalamus is the primary neuroendocrine regulator center in the context of energetic balance homeostasis and hunger. Misfunction or direct damage in the hypothalamic nucleus generates energy expenditure and intake impairments, which drive accelerated weight gain. Diverse neuronal populations, particularly in the hypothalamic arcuate nucleus, detect nutritional needs and integrate peripheral hormone signaling, including pancreatic-derived insulin and adipocyte-derived leptin, to modulate calorie intake, glucose metabolism, and energy homeostasis.

In Mexico, obesity levels have increased alarmingly in recent decades, and worldwide it is considered a public health problem, so it is required a better comprehension of the major weight gain causes and its related comorbidities, such as type 2 diabetes mellitus, among others, to give a solution to this problem. This review focuses on the general description of the central nervous system-dependent energetic homeostasis regulation and illustrates how the neuronal circuits are dysregulated in obesity, driving overnutrition and energy imbalance.

KEY WORDS

Hypothalamus, energy homeostasis, NPY/AgRP neurons, POMC neurons, Central Nervous System.

¹Universidad Nacional Autónoma de México, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-0826>. haydeet@unam.mx ²Universidad Nacional Autónoma de México, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-806X>. ³Universidad Nacional Autónoma de México, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7664-8642>. ⁴Universidad Nacional Autónoma de México, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-0461>.

Introducción

La obesidad ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una epidemia mundial,¹ su avance continuo afecta actualmente a más de 2 mil millones de personas, aproximadamente 30% de la población del mundo, y se ha declarado un problema de salud pública.^{2,3} En México se ha declarado una emergencia sanitaria por el aumento de personas con obesidad y diabetes. En 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad era de 75.2%, donde las mujeres representan el 76.8% y los hombres 73%.⁴ La obesidad representa un riesgo importante de enfermedades graves no transmisibles relacionadas con la dieta como la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión, entre otros. Sus consecuencias para la salud van desde muerte prematura hasta enfermedades crónicas graves que reducen la calidad de vida en general.⁵ La obesidad se asocia con inflamación crónica de bajo grado y resistencia a la acción de la leptina y la insulina, tanto en tejidos periféricos como en el sistema nervioso central (SNC). En esta revisión se analiza la modificación asociada a la obesidad de los circuitos hipotalámicos, profundizando en el papel que el SNC desempeña en la regulación homeostática de la energía y el metabolismo energético.

Materiales y métodos

Para cumplir con el objetivo del presente trabajo, esta revisión se realizó consultando revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos, así como artículos de investigación original de revistas indizadas, cuyo idioma de publicación fueran inglés o español utilizando las bases de datos *Pubmed*, *Scencedirect*, *Scielo*, *Redalyc*, *Web of science* y *Cochrane* para su búsqueda. Se estableció que los artículos consultados y que fundamentan esta revisión tuvieran una vigencia menor a 30 años desde su publicación a la fecha de redacción de este artículo (1992 a 2022) con preferencia a la selección de los artículos más recientes que contengan la información más actualizada posible para cada tema con vigencia máxima de 12 años (2010 a 2022) que represente al menos el 50% de la bibliografía final de la revisión.

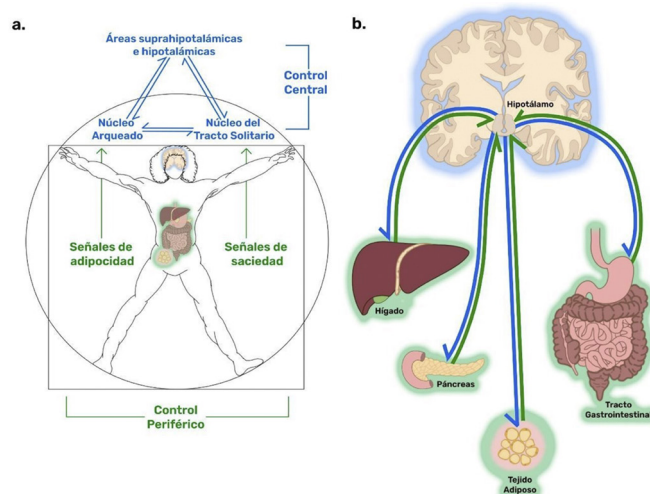
Obesidad y circuitos hipotalámicos

El peso corporal es una característica física que requiere regulación por mecanismos homeostáticos complejos, involucrando interacciones entre tejidos y órganos periféricos como el tejido adiposo blanco (TAB), el tracto gastrointestinal (TG), el páncreas y el cerebro, principal órgano del SNC, regulados a través de señales que informan a los centros cerebrales del estado nutricional y metabólico del individuo (figura 1a).⁶ El cerebro tiene un papel central en la regulación del balance y la estabilidad energética del organismo, entre otras funciones; así mismo, es el órgano con mayor demanda de nutrientes y el más susceptible al déficit energético.⁷ El cerebro detecta e integra directamente las señales energéticas que se envían desde los tejidos periféricos en forma de nutrientes y hormonas orquestando respuestas fisiológicas relacionadas con la búsqueda e ingesta de alimentos (figura 1b). Por tanto, el cerebro actúa como un regulador maestro del equilibrio energético del organismo, además de ser el órgano más susceptible al daño oxidativo.

La regulación de la homeostasis energética se lleva a cabo en doble sentido (a), ya que los órganos encargados de ingerir, digerir, absorber y transportar los nutrientes al cuerpo brindan señales que llegan al SNC para preparar todos los mecanismos necesarios para aprovecharlos (conocido como control periférico). Así mismo, el SNC está en constante comunicación con estos mismos órganos periféricos, especialmente a través del hipotálamo, donde se ejercen diversos mecanismos de control de la saciedad que envían señales a los órganos periféricos para detener los proce-

Figura 1

Mecanismos de control de la homeostasis energética



Fuente: Elaboración propia.

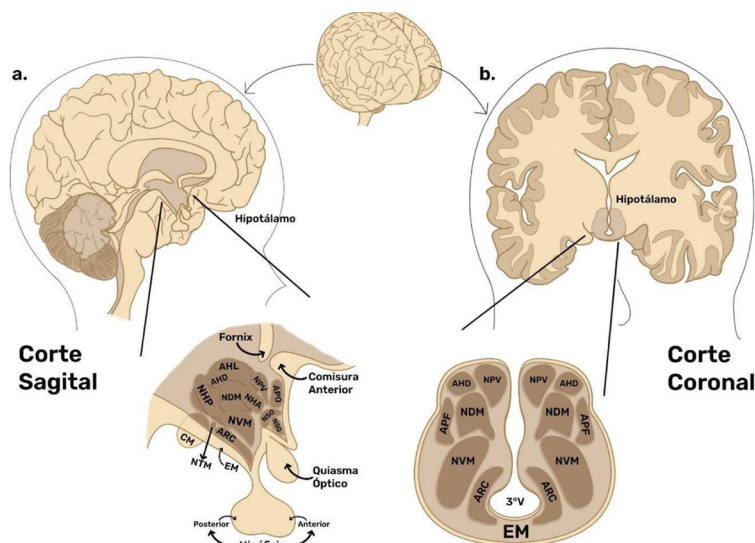
sos de ingesta alimenticia, manteniendo el balance energético y evitando una sobreacumulación de nutrientes (conocido como control central) (b).

El SNC, principalmente el hipotálamo, es el responsable de la homeostasis energética. El hipotálamo es una estructura cerebral formada por tres áreas principales: periventricular, medial y lateral (figura 2). La eminencia media (EM) se encuentra en el hipotálamo medio-basal y el lado dorsal del tercer ventrículo, además tiene vasos sanguíneos sin barrera que actúan como una ventana para liberar señales metabólicas hipotalámicas.⁸ Los núcleos que forman el hipotálamo son metabólicamente importantes y una de sus funciones es el control del apetito, además es el responsable de la homeostasis energética. El hipotálamo se encarga de monitorear, detectar y responder a los cambios de señales periféricas que incluyen hormonas como la leptina y la insulina, así como algunos nutrientes, por ejemplo, la glucosa y los ácidos grasos.^{9,10} Diferentes redes neuronales en el cerebro coordinan cambios adaptativos en la ingesta de alimentos y el gasto de energía en respuesta a la alteración de las condiciones metabólicas.

El hipotálamo se subdivide en diversos núcleos de neuronas con funciones especializadas, que pueden ser visualizados desde una perspectiva lateral o sagital (a) y frontal o coronal (b): eminencia media (EM), núcleo arqueado (ARC), núcleo dorsomedial (NDM), núcleo ventromedial (NVM), núcleo periventricular (NPV), área hipotalámica dorsal (AHD), área perifornical (APF), área hipotalámica lateral (AHL), núcleo supraquiasmático (NSQ), núcleo supraóptico (NSO), área preóptica (APO), cuerpos mamilares (CM), tercer ventrículo (3°V), núcleo del hipotálamo posterior (NHP), núcleo del hipotálamo anterior (NHA), núcleo tubero-mamilar (NTM).

Figura 2

Neuroanatomía de los núcleos hipotalámicos



Fuente: Elaboración propia.

Circuitos neuronales hipotalámicos que controlan la homeostasis energética y la conducta alimentaria

La coordinación estrecha entre múltiples poblaciones neuronales presentes en el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo, permite la detección del estado nutricional del organismo. Estas neuronas están ubicadas en el hipotálamo a lo largo del tercer ventrículo y expresan receptores para diversas moléculas circulantes como la insulina producida en el páncreas, la leptina sintetizada en los adipocitos y la ghrelin del estómago. Estas hormonas participan en la regulación de la ingesta de calorías, el metabolismo de la glucosa y el gasto energético.

Las neuronas del ARC, además de estar estrechamente conectadas a otras subpoblaciones neuronales especializadas dentro del hipotálamo, también se comunican con varias regiones extra hipotalámicas del cerebro, permitiendo una respuesta conductual coordinada. El ARC se encuentra cerca de EM, una estructura rica en capilares que facilitan el transporte de hormonas periféricas y nutrientes, permitiendo que sean identificadas por las neuronas ARC.^{11,12} De esta forma, el ARC integra las señales hormonales y nutricionales desde la circulación periférica y también de entradas neuronales centrales para generar una respuesta de retroalimentación coordinada. En el ARC hay dos tipos de neuronas funcionalmente antagónicas: las neuronas orexigénicas (estimulantes del apetito), que expresan el neuropéptido (NPY) y el péptido relacionado a agutí (AgRP); y las neuronas anorexigénicas (supresoras del apetito), que expresan proopiomelanocortina (POMC).^{11,12} Estas son neuronas de primer orden, ya que los factores de adiposidad periférica actúan directamente sobre ellas,

respondiendo a señales metabólicas periféricas, y se proyectan a neuronas de segundo orden del núcleo paraventricular (NPV) a las regiones dorsomedial (NDM), lateral (AHL) y ventromedial del hipotálamo (NVM).^{13,14} Estas neuronas de segundo orden procesan aún más la información recibida y se proyectan a múltiples circuitos neuronales fuera del hipotálamo (extrahipotalámico), lo que lleva a la integración de una respuesta, ya sea para la ingesta o para el gasto de energía.^{7,15} Las neuronas POMC producen el péptido anoréxico α -MSH, hormona estimulante de melanocitos (MSH) o melanotropina mediante el procesamiento de la proteína POMC. El péptido α -MSH se une a los receptores de melanocortina 3 y 4 (MC3R y MC4R) en neuronas de segundo orden y activa las vías catabólicas, lo que lleva a una reducción de la ingesta de alimentos y un aumento del gasto energético.¹⁶ La administración central de NPY aumenta la ingesta de alimentos a través de los receptores Y1 o Y5, que están altamente expresados en el ARC, NPV y el NVM.¹⁷

En un estudio en el 2000, Schwartz y colaboradores observaron que la administración central de AgRP induce hiperfagia y aumento de peso al inhibir la unión de α -MSH a MC3R/MC4R.¹⁸ La ablación selectiva de neuronas NPY/AgRP en ratones adultos da como resultado anorexia y pérdida de peso, lo que demuestra la participación fundamental de estas neuronas en la regulación de la homeostasis energética.¹⁹ Tanto las neuronas POMC como NPY/AgRP en el ARC alteran su actividad en respuesta al nivel de glucosa en sangre. El nivel elevado de glucosa extracelular activa las neuronas POMC, mientras que las neuronas NPY/AgRP se activan en condiciones de escasez de glucosa. Los ácidos grasos circulantes de cadena larga (AGCL) también actúan como señales de abundancia de nutrientes en el hipotálamo. La administración intraventricular de AGCL, específicamente de ácido oleico, inhibe la ingesta de alimentos al disminuir la expresión de NPY y AgRP hipotalámico.²⁰ Los niveles elevados de metabolitos de lípidos como malonil CoA y LCFA-CoA en neuronas hipotalámicas son indicativos de exceso de nutrientes y conducen a señales de reducción de la ingesta de alimentos.^{21,22} La región hipotalámica ARC es fundamental para detectar señales de adiposidad como leptina e insulina, dichas hormonas señalizan al hipotálamo el estado de las reservas de energía corporal. Ambas hormonas, leptina e insulina activan a las neuronas POMC, mientras que inhiben a las neuronas NPY/AgRP.^{23,24}

El NPV regula la función neuroendocrina mediante la liberación de neuropéptidos esenciales que incluyen a la oxitocina, la hormona liberadora de tirotrona y la hormona liberadora de corticotropina, además esta región del cerebro es importante para regular el balance energético. Las neuronas NPV están densamente innervadas por las neuronas POMC y NPY/AgRP,²⁵ y sirven como neuronas secundarias en el circuito neuronal melanocortinérgico. Las neuronas de oxitocina en el NPV median el control melanocortinérgico de la ingesta de alimentos innervando y regulando las neuronas en el núcleo del tracto solitario (NTS).²⁶ Además, el NPV es una región clave del cerebro que media las acciones del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una importante señal de saciedad derivada del intestino.²⁷ Las neuronas de la región NVM reciben principalmente impulsos neuronales del ARC y luego proyectan sus axones hacia el ARC, NPV y AHL, núcleo dorsomedial (NDM) y el NTS. La mayoría de las neuronas NVM expresan el factor esteroideogénico 1 (SF-1)²⁸ y las neuronas NVM que expresan SF-1 liberan el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). La delección selectiva de BDNF en el NVM da como resultado hiperfagia y obesidad en ratones.²⁹ Además, se han identificado mutaciones de pérdida de función en BDNF y en el receptor de BDNF, generando hiperfagia y obesidad severa en humanos y roedores, lo que indica que el BDNF es un factor de saciedad importante.^{30,31}

La información metabólica y la relacionada con la recompensa se integra en la región hipotalámica AHL. Esta información se transfiere a diferentes áreas del cerebro, lo que permite una modulación compleja. La AHL contiene dos poblaciones neuronales distintas que producen hormona concentradora de melanina (MCH) y orexina, respectivamente. La orexina activa directamente a las neuronas NPY/AgRP e indirectamente inhibe a las neuronas POMC presentes en ARC, resultando en el aumento del apetito.^{32,33} MCH también ejerce efectos orexigénicos modulando el sistema de melanocortina en ARC.³⁴ La sobreexpresión genética de MCH en ratones conduce a hiperfagia y obesidad.³⁵

En resumen, el hipotálamo juega un papel clave en la regulación del apetito y la ingesta de alimentos, tanto en humanos como en roedores.³³ Además, regiones del cerebro como la amígdala y el estriado, así como el área tegmental ventral (ATV), con sus proyecciones dopaminérgicas, están involucrados en la recompensa relacionada con los alimentos.³² Sin embargo, a diferencia de los roedores, en los seres humanos los impulsos de recompensa y de comportamiento son fuertemente influenciados y dirigidos por el razonamiento.³⁶

Mediadores hormonales y control periférico

Leptina e insulina como moduladores del control central de la alimentación

Existen otros elementos involucrados en el control de la homeostasis. Tanto las neuronas POMC como AgRP/NPY expresan receptores para hormonas periféricas que regulan el metabolismo como la leptina y la insulina. La leptina regula la ingesta de alimentos, la masa corporal y la función reproductiva y desempeña un papel en las respuestas inmunitarias proinflamatorias, la angiogénesis y la lipólisis. La leptina es el producto del gen obeso (ob), después de la síntesis y secreción de este péptido de los adipocitos en el tejido adiposo blanco se une y activa a su receptor (LEP-R). La distribución de LEP-R facilita los efectos pleiotrópicos de la leptina, desempeñando un papel crucial en la regulación de la masa corporal a través de un mecanismo de retroalimentación negativa entre el tejido adiposo y el hipotálamo. La ausencia genética de leptina o de su receptor se asocia con obesidad severa e hiperfagia.³⁷ Sin embargo, se ha observado que es más frecuente la resistencia a la leptina que se caracteriza por una saciedad reducida, el consumo excesivo de nutrientes y el aumento de la masa corporal total. A menudo esto conduce a la obesidad, lo que reduce la eficacia del uso de leptina exógena como agente terapéutico.³⁸ La leptina mantiene el control en adiposidad a largo plazo y regula los cambios metabólicos adaptativos en respuesta a los cambios nutricionales.³⁹ También es capaz de regular la ingesta de energía a corto plazo, modulando la cantidad de alimento ingerido de acuerdo con los cambios en el balance energético: con un balance energético negativo, la señal de leptina es baja, activa los circuitos anabólicos e inhibe los catabólicos. Aumentando la liberación de NPY/AgRP y bloqueando la actividad de las neuronas POMC/CART se provoca el incremento de la ingesta de alimento y la disminución del gasto energético;⁴⁰ ocurre lo contrario con el balance energético positivo.

La insulina es secretada por las células β del páncreas tras la ingesta de nutrientes,⁴¹ juega un papel importante en la regulación periférica de la energía y la homeostasis de la glucosa. Controla específicamente el metabolismo periférico de la glucosa al suprimir la producción de glucosa hepática (PGH) a través de la acción directa sobre los receptores de insulina en el hígado. Sin embargo, la insulina también es un factor importante en la regulación de la glucosa y la homeostasis energética a nivel del hipotálamo. Cuando el peso corporal se incrementa, se induce la resistencia a la insulina resultando en el aumento de secreción de insulina. La hormona entra al SNC en proporción a los niveles de la hormona circulante, contribuyendo a reducir la ingesta de energía a través de la activación de los circuitos catabólicos. La administración central de la insulina reduce de forma significativa la ingesta y el peso en modelos animales.⁴² La interrupción de la señalización de las neuronas POMC causada por la insulina, no afectan la homeostasis de la energía de la glucosa,⁴³ pero la eliminación de los receptores de la insulina y la leptina de las neuronas POMC afecta la homeostasis de la glucosa y conduce específicamente a la resistencia sistémica a la insulina y deterioro de la fertilidad en ratones.⁴⁴ De forma conjunta la insulina y leptina actúan sobre las neuronas POMC, lo que induce el pardeamiento de la grasa blanca,^{39,45} favoreciendo la actividad metabólica. La insulina también actúa sobre las neuronas POMC controlando la lipólisis del

tejido adiposo, por lo que previene la esteatosis hepática inducida por una dieta rica en grasas.⁴⁶ Las evidencias experimentales muestran que ambas señales de adiposidad (leptina e insulina) no siempre actúan de forma concertada regulando la ingesta de alimento.

Hormonas gastrointestinales

Las hormonas gastrointestinales también se han identificado como reguladores importantes en el control de energía dependiente del SNC. La ghrelina es principalmente secretada desde el estómago durante la inanición, activando las neuronas AgRP/NPY y estimulando la ingesta, lo que promueve el aumento de peso corporal y la adiposidad a través de efectos directos en las neuronas del NPV.⁴⁷ Otras hormonas, incluyendo el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido YY3-36 (PYY3-36) y la colecistoquinina (CCK), son liberadas del intestino al iniciar la ingesta de nutrientes e induce efectos anorexigénicos en varias regiones del cerebro (como el ARC, el NTS, el NDM, el NVM y el NPV), modulando además los aferentes vagales que son los componentes periféricos del eje intestino-cerebro.⁴⁸ El GLP-1 también actúa como un neurotransmisor en el cerebro, se produce en distintas poblaciones neuronales dentro del NTS e influye no sólo en la ingesta de alimentos, el peso corporal y la homeostasis de la glucosa a nivel del ARC⁹ y el núcleo para braquial,⁴⁹ sino también parece tener participación en el comportamiento de recompensa del alimento al actuar directamente sobre los núcleos del ATV y el núcleo accumbens (NAC).⁵⁰ Por lo tanto, GLP-1 reduce el comportamiento de recompensa de alimentos y reduce selectivamente la ingesta de comida rica en grasas, mientras aumenta la ingesta de comida baja en grasas.⁵¹ En general, la activación central de los receptores de GLP-1 parece influir en la ingesta de alimentos y la homeostasis energética en varios niveles dentro del SNC.

Circuitos neuronales y control central en obesidad

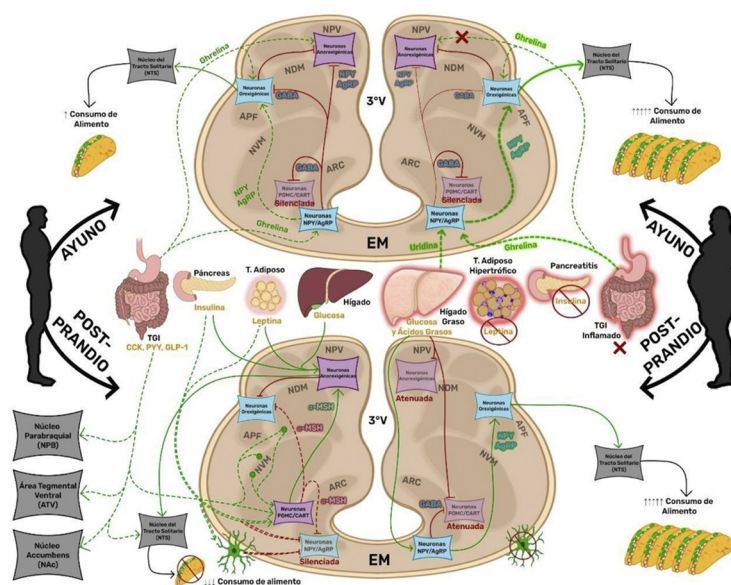
Vías hipotalámicas involucradas en la desregulación de la homeostasis energética

Como hemos analizado, la regulación de la homeostasis energética involucra múltiples componentes incluidos los circuitos neuronales, algunos con origen en el hipotálamo y el tronco encefálico, así como señales de saciedad, hambre y adiposidad, derivadas de la periferia, que modulan la actividad neuronal y regulan el comportamiento alimentario. En la obesidad inducida por exceso de grasa, la capacidad de la ghrelina para inducir la ingesta de alimento al nivel de las neuronas AgRP/NPY del ARC está alterada, quizás como un mecanismo adaptativo para prevenir la continua ingesta de alimento en individuos con obesidad. Sin embargo, la acción de la ghrelina en las neuronas del NPV se mantiene, lo que aumenta el almacenamiento de energía y adiposidad independientemente de la ingesta de alimento. Además, la UDP que se sintetiza a partir de la uridina circulante activa directamente a las neuronas AgRP/NPY y promueve la ingestión intensa de alimento en personas con obesidad. Como un evento temprano en el desarrollo de la obesidad se observó que aumentan los niveles de ácidos grasos saturados (AGS) que cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) e inducen una respuesta inflamatoria en las neuronas del hipotálamo. Esta inflamación local promueve la resistencia central a la insulina y la leptina, contribuyendo a la hiperfagia y desregulación de la homeostasis de la glucosa. Mientras que las neuronas POMC y AgRP en el núcleo ARC desarrollan resistencia a la insulina en respuesta a la dieta elevada en AGS, las neuronas que expresan SF-1 en el NVM aumentan su sensibilidad a la insulina llevando a la disfunción de las neuronas POMC. De forma similar NDM mantiene su sensibilidad a leptina, mientras que ATV y POMC mantienen resistencia a la leptina, conduciendo a un comportamiento

de hiperfagia, obesidad e hipertensión relacionada a la obesidad.⁵² También se ha observado que puede haber un componente congénito involucrado que se asocia con hiperfagia severa y obesidad, principalmente asociado con las mutaciones en los genes MC4R, POMC y los genes de leptina (tanto el receptor *LEPR* como el *FTO Fat mass and obesity associated- gene*).⁵³ En general, la obesidad se relaciona principalmente con la resistencia selectiva de insulina y leptina en los núcleos hipotalámicos, lo que produce hiperfagia, ganancia de peso y desregulación de la homeostasis energética, marcando el precedente al evento neuroinflamatorio en el SNC, especialmente en el hipotálamo, alterando la integración funcional de las vías de saciedad y necesidad de consumo de alimento (figura 3).

Los mensajeros del tubo digestivo (ghrelina, PYY, CCK, leptina), del páncreas (insulina) y del tejido adiposo (leptina), así como la glucosa y los ácidos grasos provenientes del metabolismo hepático convergen directamente en el núcleo arqueado del hipotálamo. Estos mensajes promueven la inhibición de las neuronas anorexigénicas de segundo orden del NPV y estimulan a las neuronas orexigénicas de segundo orden en el APF, lo que se traduce en un comportamiento de búsqueda de alimentos (oréxico) cuando el organismo se encuentra en estado de ayuno. Dichos mecanismos se apagan durante la recepción de las señales de adiposidad y saciedad, activando las neuronas anorexigénicas de segundo orden e inhibiendo la actividad de las neuronas orexigénicas de segundo orden. Ambos mecanismos, tanto el de ayuno como en post-prandio se ven alterados en sujetos obesos, incrementando el comportamiento oréxico para la búsqueda continua de alimento, al desarrollar resistencia a los mensajeros provenientes del control periférico, principalmente la leptina y la insulina.

Figura 2
Regulación hipotalámica de la homeostasis energética



Fuente: Elaboración propia.

Conclusiones

En los últimos años se ha hecho evidente que el hipotálamo es el principal centro integrador de señales metabólicas y hormonales entrantes, es clave en la regulación del equilibrio energético a través de la integración de señales humores e interpreta esta información para controlar el apetito y el metabolismo sistémico.

Las dietas que producen obesidad inducen efectos tempranos provocados por la inflamación en el hipotálamo, los cuales preceden a los eventos inflamatorios en tejidos periféricos. La evidencia en humanos y en modelos animales sugiere fuertemente que existe un daño estructural de los centros que regulan la homeostasis energética en el hipotálamo provocado por la inflamación inducida por la dieta. Comprender las contribuciones de diferentes tipos de mediadores hormonales y su interacción con las vías hipotalámicas de saciedad y hambre son críticos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades.

Agradecimientos

Ramírez Carreto Ricardo Jair y Rodríguez Cortés Yesica María son estudiantes de doctorado del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y reciben una beca

del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT; CVU 1020262 y 785330, respectivamente). Este trabajo se realiza gracias al CONACYT con el programa Ciencia de Frontera 2019-1783 y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM con el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IN214821. Agradecemos el apoyo técnico en lingüística y corrección de estilo del M en GAP Julio César Castiblanco Sierra.

Financiación

No se presentó financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan algún conflicto de intereses

Referencias

- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. 2017 [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Barquera S, Rivera JA. Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 de septiembre de 2020; 8(9):746-7.
- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*. 27 de agosto de 2011; 378(9793):804-14.
- Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México 2018 | CODAJIC [Internet]. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2019 [citado 11 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.codajic.org/node/4182>.
- World Health Organization (WHO). Controlling the global obesity epidemic [Internet]. Nutrition and Food Safety. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/activities/controlling-the-global-obesity-epidemic>.
- Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci*. 16 de febrero de 2018; 19(3):153-65.
- Roh E, Song DK, Kim MS. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med*. marzo de 2016; 48(3):e216-e216.
- Amigo I, Kowaltowski AJ. Dietary restriction in cerebral bioenergetics and redox state. *Redox Biol*. 2014; 2:296-304.
- Sandoval DA, Obici S, Seeley RJ. Targeting the CNS to treat type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. mayo de 2009; 8(5):386-98.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, Woods SC, Morton GJ, Myers MG, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature*. 7 de noviembre de 2013; 503(7474):59-66.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. junio de 2014; 15(6):367-78.
- Rodríguez EM, Blázquez JL, Guerra M. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides*. abril de 2010; 31(4):757-76.
- Kleinridders A, Könnner AC, Brüning JC. CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol*. diciembre de 2009; 9(6):794-804.
- Waterson MJ, Horvath TL. Neuro-nal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab*. 1 de diciembre de 2015; 22(6):962-70.
- Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. diciembre de 2016; 31(4):519-24.
- Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron*. septiembre de 1999; 24(1):155-63.
- Raposo PD, Pierroz DD, Broqua P, White RB, Pedrazzini T, Aubert ML. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 20 de diciembre de 2001; 185(1-2):195-204.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central

- nervous system control of food intake. *Nature*. 6 de abril de 2000; 404(6778):661-71.
19. Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*. 28 de octubre de 2005; 310(5748):683-5.
20. Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, Qiu J, Rubinstein M, Rønnekleiv OK, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K(ATP) channels. *Endocrinology*. 2003; 144(4):1331-40.
21. Hu Z, Cha SH, Chohnan S, Lane MD. Hypothalamic malonyl-CoA as a mediator of feeding behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 de octubre de 2003; 100(22):12624-9.
22. Obici S, Feng Z, Morgan K, Stein D, Karkanias G, Rossetti L. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*. febrero de 2002; 51(2):271-5.
23. Baskin DG, Figlewicz Lattemann D, Seeley RJ, Woods SC, Porte D, Schwartz MW. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res*. 27 de noviembre de 1999; 848(1-2):114-23.
24. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*. agosto de 1999; 23(4):775-86.
25. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. mayo de 2005; 8(5):571-8.
26. Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab*. 2009; 10(5):355-65.
27. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996; 379(6560):69-72.
28. Parker KL, Schimmer BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev*. 1997; 18(3):361-77.
29. Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-Estevés M, Rios M. Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci*. 2007; 27(52):14265-74.
30. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, Morton J, Adlam ALR, Keogh JM, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006; 55(12):3366-71.
31. Yeo GSH, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004; 7(11):1187-9.
32. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 199(3):457-80.
33. Yeo GSH, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci*. 2012; 15(10):1343-9.
34. Segal-Lieberman G, Bradley RL, Kokkotou E, Carlson M, Trombly DJ, Wang X, et al. Melanin-concentrating hormone is a critical mediator of the leptin-deficient phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(17):10085-90.
35. Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2001; 107(3):379-86.
36. Alonso-Alonso M, Woods SC, Pelchat M, Grigson PS, Stice E, Farooqi S, et al. Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutr Rev*. 2015; 73(5):296-307.
37. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(13):4531-6.
38. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:585887.
39. Kwon O, Kim KW, Kim MS. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(7):1457-77.
40. van der Heijden RA, Sheedfar F, Morrison MC, Hommelberg PPH, Kor D, Kloosterhuis NJ, et al. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. *Aging (Albany NY)*. 2015; 7(4):256-68.
41. Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SRM. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. *Cell Metab*. 2013; 18(2):162-85.
42. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(10):836-54.
43. Könnner AC, Janoschek R, Plum L, Jordan SD, Rother E, Ma X, et al. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab*. 2007; 5(6):438-49.
44. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab*. 2010; 11(4):286-97.

45. Dodd G, Descherf S, Loh K, Simonds SE, Wiede F, Balland E, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*. 2015; 160(0):88-104.
46. Shin AC, Filatova N, Lindtner C, Chi T, Degann S, Oberlin D, et al. Insulin Receptor Signaling in POMC, but Not AgRP, Neurons Controls Adipose Tissue Insulin Action. *Diabetes*. 2017; 66(6):1560-71.
47. Andrews ZB. Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides*. 2011; 32(11):2248-55.
48. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L, Barrios V, Arilla Ferreiro E. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5:58.
49. Richard JE, Farkas I, Anesten F, Anderberg RH, Dickson SL, Gribble FM, et al. GLP-1 receptor stimulation of the lateral parabrachial nucleus reduces food intake: neuroanatomical, electrophysiological, and behavioral evidence. *Endocrinology*. 2014; 155(11):4356-67.
50. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci*. 2013; 7:181.
51. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology*. 2012; 153(2):647-58.
52. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7:30.
53. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*. 2014; 14(5):486.