



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA OBESIDAD: ESTUDIOS RECIENTES.

Alumno/a: Carmen Zapata González

Tutor/a: Prof. Dña. Ángeles Agüero Zapata

Dpto.: Psicología

Junio 2020

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL.....	7
3. CIRCUITOS NEURONALES RELACIONADOS CON LA CONDUCTA DE INGESTA.....	10
4. MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA OBESIDAD.	
4.1 La Resonancia Magnética Cerebral en el Estudio de la Obesidad.....	11
4.1.1 Estudios con Resonancia Magnética Funcional.....	11
4.1.2 Estudios con Resonancia Magnética Estructural.....	21
5. CONCLUSIÓN.....	26
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
7. ANEXOS.....	35

RESUMEN

Cada vez son más las personas que padecen obesidad y sobrepeso en el mundo, ya que no solo se encuentra ahora en los países desarrollados, sino también en los países de rentas menores.

Se ha demostrado que existen algunos tratamientos farmacológicos y otros no farmacológicos para combatirlas. Uno de los más eficientes dentro del segundo grupo, es la cirugía bariátrica, pero es urgente el uso de tratamientos no quirúrgicos que también lo sean. Para ello es necesario entender los circuitos neuronales relacionados con la conducta de ingesta, la regulación del peso corporal y los mecanismos neurobiológicos de la obesidad.

Por consiguiente para recabar datos al respecto, se está haciendo uso de técnicas tales como: Resonancia Magnética Estructural, Resonancia Magnética Funcional, entre otras, que nos permitirán ver los cambios estructurales que sufre nuestro cerebro relacionados con la obesidad, a través de estos estudios de neuroimagen que se están llevando a cabo.

ABSTRACT

More and more people are obese and overweight in the world, as they are not only now in developed countries, but also in lower-income countries.

Some pharmacological and other non-pharmacological treatments have been shown to combat them. One of the most efficient within the second group is bariatric surgery, but it is urgent to use non-surgical treatments that are also. This requires understanding the neural circuits related to ingestion behavior, body weight regulation and the neurobiological mechanisms of obesity.

Therefore, to collect data in this regard, techniques such as: Structural Magnetic Resonance, Functional Magnetic Resonance, among others, are being used that will allow us to see the structural changes that our brain suffers related to obesity, through these neuroimaging studies that are being carried out.

Palabras clave/ Keywords:

Resonancia Magnética Funcional, Resonancia Magnética Estructural, Alteraciones Neurobiológicas y Obesidad.

Functional Magnetic Resonance, Structural Magnetic Resonance, Neurobiological Alterations and Obesity.

INTRODUCCIÓN.

La tasa mundial de sobrepeso y obesidad en el ser humano no deja de aumentar año tras año. Tomando como referencia el año 1975 podemos asegurar que la obesidad casi se ha triplicado, según datos de 2016 el número de personas obesas alcanzaba en todo el mundo los 650 millones de individuos (Organización Mundial de la Salud, 2020). Concretamente más de 1.900 millones de personas mayores de 18 años, tenían sobrepeso. Estas preocupantes cifras suponen el 39% de adultos con sobrepeso y el 13% de obesos. Por paradójico que pueda resultar, la mayor parte del planeta muere más por el exceso de peso que por bajo peso. En la actualidad, más de 40 millones de niños menores de 5 años sufren obesidad o sobrepeso. Así mismo se puede afirmar que alrededor de 350 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años, tenían sobrepeso u obesidad en 2018 (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Como vemos las cifras no son nada alentadoras, pero la buena noticia es que podemos decir, sin faltar a la verdad, que la obesidad es prevenible y por consiguiente evitable.

A modo de introducción en el tema que nos ocupa: ¿Qué son la obesidad y el sobrepeso? El sobrepeso y la obesidad se definen como acumulación anormal o excesiva de grasa que puede afectar la salud. (Organización Mundial de la Salud, 2020) El índice de masa corporal (IMC) es un índice simple de peso por estatura, que se utiliza comúnmente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos (Organización Mundial de la Salud, 2020). Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros (kg/m^2). Según la Organización Mundial de la Salud, en los adultos el sobrepeso se sitúa en un IMC mayor o igual a 25, mientras que la obesidad se fija en un IMC mayor o igual a 30. El IMC proporciona la medida más útil a nivel de población de sobrepeso y obesidad, ya que es la misma para ambos sexos y para todos los adultos, tengan la edad que tengan. En el caso de los niños, la edad debe tenerse en cuenta a la hora de definir el sobrepeso y la obesidad. El sobrepeso y la obesidad se definen de la siguiente manera para niños de entre 5 y 19 años: el sobrepeso es una desviación estándar de 1 IMC, para la edad, superior a 1 por encima de la mediana de la Referencia de Crecimiento de la OMS; y la obesidad es superior a 2 desviaciones estándar por encima de la mediana de la referencia de Crecimiento de la OMS.

En el segmento de la infancia podemos también señalar que en la actualidad se estima que cerca de 42 millones de niños menores de 5 años, tienen sobrepeso u obesidad (Organización Mundial de la Salud, 2020). Si bien este problema se ha venido considerando propio de los países con rentas altas, últimamente se está incrementando de forma ostensible en los países con ingresos bajos y medios, en particular en ambientes urbanos. Tanto en África como en Asia el aumento de la obesidad y sobrepeso infantil (menores de 5 años) ha sido ostensible en los últimos años. En la primera el sobrepeso ha aumentado en un 50% desde 2000 y en el continente asiático casi la mitad de los niños sufren sobrepeso u obesidad. En 1975 a nivel mundial eran menos del 1% de los niños y adolescentes y en 2016 las cifras se situaban en el 6% en el caso de las niñas y el 8% en el de los niños.

Todas estas cifras, cuando menos nos llevan a plantearnos varios interrogantes como por ejemplo: ¿Cuál es la causa de la obesidad y el sobrepeso? El causante principal es el desequilibrio energético que se produce entre las calorías obtenidas y las que se gastan (Organización Mundial de la Salud, 2020). En la actualidad se ha producido un aumento de sedentarismo y un aumento en el consumo de alimentos altos en grasas, todo esto debido al modo de transporte, cambios en la actividad física y dietética, como resultado de los cambios en la sociedad donde hay una carencia en dar apoyo a los sectores de salud, educación, agricultura, entre otros, y los cambios ambientales. En Reino Unido, en 2016, el 63,7% de la población presentaba sobrepeso. Esto iría en aumento de la mano de un incremento en la morbilidad asociada (diabetes tipo 2, cánceres, enfermedades cardiovasculares...) y la mortalidad (Makaronidis, y Batterham, 2018). Un índice de masa corporal alto se establece como un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares (las cuales en 2012 fueron la principal causa de muerte), así como para trastornos musculoesqueléticos, diabetes, y algunos tipos de cánceres como se ha citado con anterioridad. (Organización Mundial de la Salud, 2020). Es decir, el incremento del IMC conlleva un aumento en el riesgo de padecer enfermedades no transmisibles como las anteriores. La obesidad en la infancia, está fuertemente asociada con discapacidades en la edad adulta e incluso con una muerte prematura. Los niños con obesidad infantil suelen padecer problemas respiratorios, mayor riesgo de tener hipertensión, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares entre otras patologías (Organización Mundial de la Salud, 2020). Por todo esto, la epidemia de obesidad es un desafío importante y en el que se debe intervenir con urgencia.

REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL.

La regulación del peso corporal es un proceso complejo que implica la integración de información de vías homeostáticas y relacionadas con la recompensa (Makaronidis, y Batterham, 2018). Existen toda una serie de factores que determinan la decisión de comer: señales fisiológicas de disponibilidad de energía, respuestas relacionadas con la recompensa, señales sensoriales, aspectos sociales y emocionales, así como procesos cognitivos (Shin, Townsend, Patterson, Berthoud, 2011). Resulta interesante destacar que existen señales metabólicas del tracto gastrointestinal (GI) que modulan la actividad en centros cerebrales homeostáticos y hedónicos que a su vez controlan el comportamiento alimentario (Shin et al., 2011). La disponibilidad de energía a largo plazo indica información de retroalimentación sobre las reservas energéticas relacionadas con la adiposidad a través de la insulina y la secreción de leptina (Dokken, y Tsao, 2007). En individuos sanos, los niveles de insulina aumentan después de una comida. La insulina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para entrar en el sistema nervioso central y unirse a los receptores ubicados en el hipotálamo, el área del cerebro que controla el comportamiento de alimentación y la homeostasis energética (Loch, Breer, Strotmann, 2015). Además la insulina inhibe la ingesta de alimentos disminuyendo la expresión del neurotransmisor orexigénico neuropéptido Y (Simon, Wetzel, Sinno, Skunde, Bendszus, Preissl, et al, 2017).

Estos hallazgos científicos están en contraste con una serie de recomendaciones de nutrición recientes que sugieren el aumento de la insulina plasmática endógena durante el período postprandial, la cual correlacionaría con un aumento en el apetito posterior. Esta hipótesis ha sido estudiada por un número de investigadores, tanto en humanos delgados como en humanos obesos (Giuliani, Mann, Tomiyama, Berkman, 2014). En general, los resultados de estos estudios no apoyan un papel directo de la insulina como estimulante del apetito en los seres humanos. La insulina tiene profundos efectos metabólicos en la determinación del peso corporal que son independientes de su acción neuroendocrina en el sistema nervioso central.

Cabe destacar que las personas que padecen de diabetes, a causa de la escasez de insulina que contienen, poseen los niveles de glucosa en sangre desproporcionados, llevándolas a perder peso, ya que la insulina, que es la que se encarga de inhibir la lipasa, al no hacer su función, las reservas de triglicéridos en adipocitos son hidrolizados en glicerol y ácidos

grasos, vertiéndose seguidamente al torrente sanguíneo y convirtiendo la sangre en lipémica, dando finalmente a esta una apariencia turbia (Dokken, Tsu-Shuen, 2007). Con ello, las personas que son diabéticas van perdiendo peso a medida que se van consumiendo sus reservas de triglicéridos.

Se conocen experimentos que indican el papel de la leptina y su receptor como un bucle de control de retroalimentación que regula el peso corporal en roedores. Además de los adipocitos, los niveles de leptina suben o bajan dependiendo del tamaño del depósito adiposo (García-García, Jurado, Garolera, Segura, Marqués-Iturria, Pueyo, et al. 2013). Cuando la cantidad de tejido adiposo en el depósito es suficiente, se producen niveles elevados de leptina que viajan al hipotálamo ventromedial, donde el receptor de la leptina es bastante abundante, y se inicia una serie de eventos que resultan en la aversión a la ingestión (Raji, Ho, Parikshak, Becker, Lopez, Kuller, et al, 2010). Ambos péptidos (insulina y leptina) tienen un papel establecido en la homeostasis energética, con efectos supresores del apetito. Además las señales a corto plazo de disponibilidad de energía originadas en el tracto gastrointestinal, se relacionan con la disponibilidad de energía derivada de nutrientes y comidas y regulan las percepciones de hambre y saciedad (Shin et al., 2011).

Por otro lado también se conoce que la ingestión de nutrientes altera la secreción de péptidos en el tracto gastrointestinal (Müller, Nogueiras, Andermann, Andrews, Anker, Argente, et al, 2015). Los niveles circulantes de grelina, una hormona orexígena secretada principalmente en el fondo gástrico, provoca en el estado de ayuno, un aumento en la generación de percepciones de hambre y la promoción de la iniciación de la comida (Müller, et al., 2015). En respuesta a la ingesta de nutrientes, los niveles de grelina disminuyen rápidamente, mientras que las células L, células GLP-1 o células PYY que son células enteroendócrinas que producen y segregan varios polipéptidos, y se encuentran distribuidas de manera dispersa a lo largo del sistema gastroentérico, predominando en el íleon y el colon, secretan otras hormonas de carácter peptídico como el péptido YY3-36 (PYY), el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y la oxintomodulina. Una vez que se satisfacen las necesidades nutricionales, estos factores generan señales de saciedad en el SNC (Brighton, Rievaj, Kuhre, Glass, Schoonjans, Holst, et al, 2015).

El microbioma intestinal, compuesto por un gran número de células microbianas diversas y simbióticas, también parece contribuir a la absorción de nutrientes mediante su

influencia en la permeabilidad intestinal (Seeley, Chambers, Sandoval, 2015). Sin embargo, el deseo de comer puede persistir más allá de cumplir con los requisitos nutricionales, impulsado por respuestas hedónicas y factores emocionales. En un entorno de alta disponibilidad de energía, la decisión de comer, la ingesta posterior de calorías y, en última instancia, el peso corporal, están determinados por factores que van más allá de la homeostasis (Organización Mundial de la Salud, 2020). El aumento de peso se genera cuando se ingiere más energía de la que se necesita.

Por otro lado, hay estudios que sugieren que la obesidad se asocia a una respuesta postprandial contundente de inhibición de factores de saciedad como GLP-1 y PYY, CCK, así como a la reducción de la supresión postprandial de la grelina, y a algún tipo de resistencia a la leptina central. La pérdida de peso inducida por la restricción calórica causa cambios persistentes en las hormonas periféricas que tienden a aumentar el apetito y promover la recuperación de peso, mientras que los programas de cirugía bariátrica y ejercicio, modifican las respuestas en una dirección esperada para mejorar la saciedad y permitir la pérdida de peso y / o mantenimiento (Makaronidis y Batterham, 2018). Esta sugestiva relación causal entre la pérdida de peso después de la restricción calórica, el ejercicio y la cirugía de bypass gástrico así como las alteraciones de las hormonas periféricas, no se encontró en todos los estudios. La investigación sobre la regulación del apetito y el peso corporal ha experimentado un aumento dramático en los últimos 20-30 años, a medida que ha surgido la epidemia de obesidad, y el reconocimiento del tejido adiposo como órgano endocrino activo es uno de los cambios de paradigma más notables de los últimos 100 años. Las investigaciones futuras deben centrarse claramente entre los factores causales en el proceso de la enfermedad de la obesidad y los cambios fisiológicos y las adaptaciones al estado de la obesidad. Además la simple medición de las diferencias entre individuos obesos y no obesos puede ser engañosa.

Para desentrañar y comenzar a corregir las causas de la epidemia de obesidad es necesario realizar más estudios sobre los cambios longitudinales y sobre las interacciones entre los factores potenciales en esta compleja enfermedad multifactorial. Los principales impulsores de la epidemia parecen ser claramente sociales, con una menor actividad física y una mayor provisión y promoción de alimentos hipercalóricos. Sin duda los factores endocrinos participan, pero no se sabe hasta qué punto sus funciones son la definición de necesidades causales (Lean, Malkova, 2016).

Resaltar que las hormonas intestinales del eje intestino-cerebro, actúan sobre los circuitos centrales que regulan el comportamiento alimentario (Tabla 1).

Brain area	Role in eating behaviour
Hypothalamus	Homeostatic control
Hippocampus	Learning and memory Links energy balance to incentive behaviour
Amygdala	Emotional learning, assigning of value Encodes palatability of foods Link between homeostatic and hedonic interactions
Insula	“ingestive” and “gustatory” cortex Encodes sensory information of taste, integrated with sensory cues to form flavour Responds to food cues and gut hormones
Nucleus of the solitary tract	Afferent target for vagus nerve
Ventral tegmental area	Dopaminergic neurons Encodes nutritional and reward values of food Generated value and motivational signals
Cerebellum	Integrates and coordinates somatic–visceral responses to food
Striatum: Caudate nucleus Putamen Nucleus accumbens	Encodes motivational and incentive properties of food Anticipatory reward Connected to all other brain regions of eating behaviour Links motivation to action
Orbitofrontal cortex	Reward encoding Integration of sensory, cognitive and reward aspects
Cingulate cortex	Decision-making
Prefrontal cortex	Translation of internal and external cues to behaviour

Tabla 1. Áreas del Sistema Nervioso envueltas en el control del apetito y la ingesta. Extraído de Makaronidis et al., 2018

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA OBESIDAD.

La Resonancia Magnética Cerebral en el estudio de la obesidad.

Estudios con Resonancia Magnética Funcional.

Los estudios que utilizan la resonancia magnética funcional (IRMf) en investigaciones sobre la obesidad, nos han proporcionado información sobre los efectos de la obesidad, el sobrepeso y la pérdida de peso en la capacidad de respuesta del sistema nervioso central (Neseliler, Han, Dagher, 2017). El grado de contraste dependiente del nivel de oxígeno, señala un cambio relacionado con la actividad neuronal, con lo que la IRMf posibilita la

detección de la actividad neuronal transitoria relacionada con eventos (Neseliler et al., 2017). Las señales de respuesta a la ingesta de alimentos actúan como estímulos condicionados los cuales se han empleado con la IRMf, para detectar las respuestas centrales de consumo de alimentos.

Están surgiendo datos sobre los efectos de la cirugía bariátrica sobre la estructura cerebral y la conectividad (Tuulari, Karlsson, Antikainen, Hirvonen, Pham, Salminen, 2016). Emocionantemente, un estudio sobre la estructura cerebral antes y después de la cirugía bariátrica, sugirió una recuperación neuroplástica un mes después de la cirugía (Zhang, Ji, Xu, Cai, Zhu, Qian, 2016). Además, un estudio longitudinal mostró una conectividad debilitada entre las áreas que controlan la ingesta de alimentos y las regiones de recompensa después de un año de la cirugía y mostró que la conectividad en áreas de control emocional e interacción social produjo la pérdida de peso (Olivo, Zhou, Sundbom, Zhukovsky, Hogenkamp, Nikontovic, 2017). En conjunto estos hallazgos implican que la cirugía bariátrica restaura las anomalías estructurales y de conectividad, relacionadas con la obesidad, que pueden estar relacionadas con los cambios en el comportamiento alimentario y las respuestas cerebrales alteradas a los alimentos después de la cirugía bariátrica.

Resulta así mismo interesante expresar que actualmente los conocimientos que se tienen sobre la fisiopatología de la obesidad y las modificaciones tras la cirugía bariátrica de los estudios de fMRI, son aún insuficientes, ya que se sigue sin entender la interacción entre las señales metabólicas y neuronales y la influencia que ejercen sobre el peso y la conducta alimentaria. (Neseliler, et al., 2017). Igualmente, muchos de los estudios que se han llevado a cabo de fMRI, han hecho uso de diversas hormonas intestinales para conocer cuáles son las partes del cerebro implicadas en la conducta de ingesta. (Makaronidis y Batterham, 2018) Y se ha visto que hay una relación directa entre los niveles de la hormona intestinal circulante y los cambios de la actividad de neuronas en aquellas regiones del cerebro que controlan el apetito (Makaronidis, et al., 2018). Cabe destacar el uso de las técnicas de neuroimagen como imprescindibles en las investigaciones realizadas en los últimos años para conocer la interacción existente entre el intestino y el cerebro. Estos estudios que hacen tanto uso de la resonancia magnética funcional como de los análisis de las hormonas en sangre, han reflejado esa relación directa entre las modificaciones resultantes en el plasma de esas hormonas y en las zonas del cerebro encargadas del apetito. Concretamente, hablan de cambios en la corteza

orbitofrontal, en la corteza cingulada anterior, en la sensoriomotora y el hipotálamo, relacionados con los cambios en los niveles plasmáticos de insulina. Resaltar que la grelina, actúa a través del hipotálamo influyendo en la vía de la recompensa alimentaria, modulando así áreas del cerebro como la amígdala, el hipocampo, el núcleo accumbens, y el área tegmental ventral. Además diversos pépticos intestinales, influyen en la activación de los diferentes circuitos neurales que controla el apetito, de modo que pueden regular el comportamiento alimentario.

La conducta de ingesta está influenciada por estímulos visuales de los alimentos. Esta respuesta, en el caso de los animales, se mide a través de las neuronas que se encuentran en la corteza orbitofrontal (OFC), estriado y amígdala (Holland y Gallagher, 2004), las cuales forman parte de un sistema de recompensas mesolímbicos implicados en comportamientos motivados (Cardinal, Parkinson y Everit, 2002). Se ha propuesto que el hipotálamo regula fundamentalmente el impulso homeostático de comer, mientras que otros circuitos neurales incluyen factores emocionales y ambientales para controlar el impulso “hedónico”. Sin embargo, para influir en el comportamiento, las señales homeostáticas pueden acceder a áreas cerebrales relacionadas con la recompensa.

La grelina como se ha comentado anteriormente, es un péptido de 28 aminoácidos sintetizado en el tracto gastrointestinal que actúa como una señal homeostática implicada en la regulación cerebro-intestino de la alimentación (Kojima, Hosoda, Date, Nakazato, Matsuo, Kangawa, 1999). La administración de grelina aumenta la ingesta de alimentos y la adiposidad en animales (Nakazato et al., 2001). El aumento preprandial y la caída postprandial en los niveles plasmáticos de ghrelina en humanos sugieren que es una señal de hambre que promueve la iniciación de las comidas (Cummings et al., 2001). En general, estados nutricionales agudos y crónicos parecen influir en los niveles endógenos del péptido.

Está bien establecido que la grelina activa la vía orexigénica hipotalámica del neuropéptido Y/ proteína r-agouti (NPY/AgRP) (Nakazato et al., 2001), donde los receptores de ghrelina están densamente concentrados. Sin embargo, la grelina también tiene efectos específicos en muchas regiones cerebrales implicadas en la recompensa y motivación, incluyendo el área tegmental ventral (VTA), núcleo accumbens, amígdala, y el hipocampo (Abi- zaid et al., 2006). La VTA y el hipocampo expresan los receptores de grelina (Zigman et al., 2006), y las inyecciones directas en estas regiones, así como la

amígdala conducen a cambios medibles a nivel neuronal y conductual. Por lo tanto, es posible que, además de su papel como señal metabólica para la ingesta de nutrientes, la grelina puede modular el incentivo y los aspectos hedónicos del comportamiento ingestivo.

Aquí, encontramos evidencia de que la grelina influye en la responsabilidad de las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de señales de alimentos en humanos. Utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), se mide la respuesta cerebral a imágenes de alimentos y no alimentarios (paisajes) después de infusiones de grelina. La grelina aumentó la respuesta a las imágenes de alimentos en amígdala, OFC, insula, áreas visuales y estrías.

Estas regiones codifican la importancia y el valor hedónico e incentivo de las señales visuales. Este efecto probablemente explica la capacidad de grelina para desencadenar y promover la alimentación. No obstante siguen existiendo discrepancias que dificulta la generalización de estos resultados. Algunas de ellas son el hecho de que se han usado distintos paradigmas durante la resonancia magnética nuclear, y que se han estimulado los distintos péptidos intestinales con unos diseños de estudio variables según los alimentos ingeridos, (Maliphol, Garth, Medler, 2013) por consiguiente, es vital el tener una visión general de los distintos estudios y metodologías empleadas.

Encontramos otro estudio en el que se observan imágenes cerebrales funcionales y neuroquímicas, que muestran cómo la insulina, la glucosa y los péptidos intestinales como la grelina, PYY, leptina, GLP-1 y CCK, influyen en las zonas del cerebro encargadas del apetito y la saciedad tanto en personas de peso normal y con sobrepeso (Shin et al., 2011). Algunos resultados muestran cómo la administración de grelina en la periferia de las áreas cerebrales involucradas en el circuito de recompensa alimentaria (ínsula, corteza cingulada anterior e hipotálamo), produce un aumento en las respuestas neuronales a las señales alimentarias; además, la activación de la amígdala, la ínsula anterior, la corteza orbitofrontal y el cuerpo estriado, correlacionan con los niveles de grelina en adultos sanos. Esa administración tras una comida, beneficia a la actividad neuronal y da las respuestas a las señales alimentarias de forma similar a las de una persona sana (Grosshans, Vollmert, Vollstädt- Klein, Tost, Leber, Bach, et al., 2012). El papel de la glucosa y la insulina en los circuitos de apetito también está establecido, de modo que cuando se administra insulina dando lugar a la hipoglucemia, se activa el hipotálamo, el

núcleo caudado, putamen y la ínsula, desencadenando el deseo de comer; por el contrario, la hiperglucemia activa la corteza prefrontal media.

Algunos estudios de fMRI reflejan como los niveles de insulina correlacionan negativamente con el nivel de oxígeno en sangre en el tálamo, hipotálamo, ínsula, sistema límbico y amígdala (Grosshans, et al., 2012). En otros, se ha investigado la reactividad de la leptina y de las señales de alimento, resultados que muestran que, con la visualización de imágenes de comida, hay una correlación entre los niveles de leptina y los niveles de oxígeno en sangre en el área tegmental ventral. (Grosshans, et al., 2012). Ya que se ha acumulado evidencia de que la leptina peptídica reguladora del apetito está involucrada en mecanismos de recompensa relacionados con los alimentos. Se ha sugerido que la leptina, que es secretada por adipocitos blancos, actúa como un mensajero que señala la saciedad a nivel hipotalámico, disminuyendo así la ingesta de alimentos. Sin embargo, se demostró además que la leptina se une a receptores específicos en las neuronas dopaminérgicas en el área ventralteórica (VTA), inhibiendo la señalización de dopamina en el núcleo accumbens. Debido a que afecta a las vías hipotalámicas y mesolímbicas, la leptina podría proporcionar un vínculo entre la homeostasis energética y el comportamiento relacionado con la recompensa. Además, hay evidencia de que una concentración elevada de leptina está asociada con un comportamiento adictivo, fortaleciendo la hipótesis de que la leptina interactúa con las vías de recompensa mesolímbicas. La primera evidencia de la posible influencia de la leptina en la reactividad de la señal de fMRI en los estímulos visuales de los alimentos fue encontrada en estudios en pacientes con síndrome de deficiencia de leptina (LDS), una afección poco frecuente que causa hiperfagia y obesidad grave. El estudio presenta datos de fMRI de 2 adolescentes de 7 días, antes y después del primer tratamiento con la leptina administrada. Los 2 participantes se sometieron a escaneos mientras se les presentaban imágenes de alimentos después de haber ayunado y también después de haber comido. Sus niveles de hambre y saciedad y el grado en que las imágenes de alimentos les atraeron fueron evaluados con el uso de escalas analógicas visuales.

Cuando los participantes estaban en un estado deficiente de leptina, las imágenes de alimentos causaron una activación marcada en el estriado anteromedialventral y el estriado posterolateralventral y se correlacionaron positivamente con su calificación del atractivo de los alimentos tanto en los estados de ayuno como alimentados. Después del tratamiento con leptina, su hambre disminuyó y su saciedad aumentó después de las

comidas. La activación en regiones estriadas también se redujo, correlacionando sólo con las calificaciones de la apelación alimentaria después de haber ayunado. Esos hallazgos proporcionaron la primera evidencia de que la leptina actúa sobre los circuitos de recompensa neuronal que rigen las señales visuales de los alimentos. (Grosshans et al., 2012).

Por otro lado, las señales bioquímicas generadas en respuesta a la ingestión de nutrientes, generan mecanismos de retroalimentación hacia los centros cerebrales homeostáticos, con una reducción posterior de la recompensa relacionada con los alimentos (Kroemer, Krebs, Kobiella, Grimm, Vollstädt-Klein, Wolfensteller, 2013). Por ejemplo, en individuos de peso normal, la reactividad cerebral a las imágenes de los alimentos disminuye después de la administración de glucosa, es decir, los aumentos plasmáticos de glucosa se asociaron con la disminución de la activación en el sistema límbico derecho también, por otro lado la administración de glucosa condujo a una reducción de la activación de los alimentos en los ganglios basales derecho (globus pallidus y núcleo caudado), el giro frontal medial derecho, el giro temporal medio izquierdo y la corteza cingulada anterior izquierda. El efecto de la administración de glucosa y su interacción en las clasificaciones subjetivas del apetito se hizo utilizando medidas repetidas ANOVA. Este estudio permitió investigar simultáneamente la compleja interacción del apetito inducido y la reactividad de la señal de alimentos con el hambre homeostática y el aumento de los niveles de plasma sanguíneo de glucosa e insulina en respuesta a una OGTT (test de tolerancia oral a la glucosa). Los resultados sugieren que la reactividad de la glucosa está relacionada principalmente con la regulación homeostática. Además, la hormona intestinal de la saciedad PYY media sus efectos anorécticos actuando sobre circuitos centrales reguladores del apetito (Figura 3) (Makaronidis y Batterham, 2018).

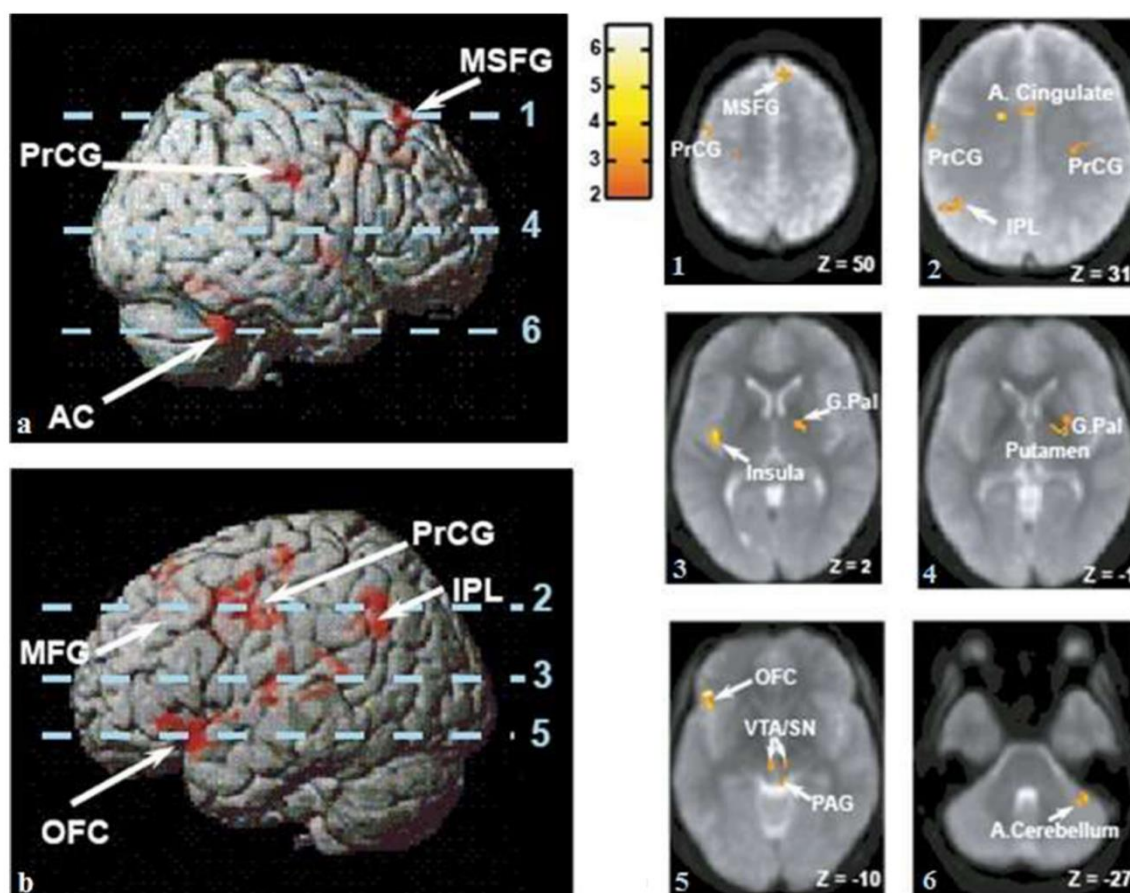


Figura 3. Activación Cerebral por Hormona Intestinal PYY. Abreviaturas: cerebelo anterior (AC), cíngulo anterior (A. cíngulo), glóbulo pálido (G.Pal), lóbulo parietal inferior (IPL), giro frontal medio (MFG), giro frontal superior medial (MSFG), corteza orbitofrontal caudolateral (OFC)), péptido YY3-36 (PYY), gris peri-aqueductal (PAG), giro precentral (PrCG), sustancia negra (SN), área tegmental ventral (VTA). Extraído de Makaronidis y Batterham, 2018.

Para comprender los efectos anorécticos de la hormona PYY sobre la activación cerebral, se llevó a cabo un estudio cruzado que investiga los efectos de la perfusión de PYY versus placebo (salina) en voluntarios sanos en ayunas, la infusión de PYY dio lugar a la activación del OFC caudolateral, así como del núcleo parabraquial del tallo cerebral, área tegmental ventral (VTA), ínsula, córtex de cíngulo anterior y estriado ventral. (Batterham, Ffytche, Rosenthal, Zelaya, Barker, Withers, et al, 2007) Los niveles plasmáticos de PYY correlacionan negativamente con la actividad en el giro frontal medio derecho y el giro angular derecho, mientras que la actividad en estas áreas aumentó con la perfusión salina (Batterham et al., 2007). Además, la administración de PYY condujo a una disminución del 24,8 al 4,1% en la ingesta de energía y una reducción significativa de los niveles de grelina acilado. Durante la perfusión salina, cuando los niveles de PYY eran bajos, la actividad hipotalámica correlacionaba con la ingesta de energía posterior. En

cambio, después de la perfusión de PYY en condiciones que imitaban el estado alimentado, la actividad de OFC predijo la ingesta de energía, lo que indica que PYY cambia el control del comportamiento alimentario (Makaronidis y Batterham, 2018). También se ha demostrado una relación negativa entre la amígdala, el hipocampo y el aumento de los niveles circulante de PYY (Leidy, Ortinau, Douglas, Hoertel, 2013). En ese trabajo se indica que la ingesta de 350 kcal en el desayuno conlleva una reducción diaria del hambre, del deseo de comer y del consumo de alimentos, y un aumento diario de la plenitud percibida, así como también una reducción de la actividad neuronal en determinadas regiones cerebrales corticolímbicas, que se encargan de la motivación/recompensa de los alimentos en adolescentes con obesidad o sobrepeso (Leidy, et al., 2013). Se perciben beneficios adicionales si se consume en el desayuno carne de vacuno y huevos HP (altas proteínas), en lugar de cereales NP (proteínas normales). El desayuno HP implica un aumento en la plenitud diaria percibida y reducciones en la activación cortical en comparación con un desayuno NP, además el desayuno HP produce reducciones diarias de la hormona grelina, que estimula el hambre, aumentos en la hormona de saciedad (péptido YY) y reducciones de alimentos ricos en grasa en la merienda (Leidy, et al., 2013). Por lo tanto, la adición de un desayuno rico en proteínas, puede ser una importante estrategia dietética para mejorar la saciedad, reducir la recompensa de los alimentos y mejorar la calidad de las dietas de los adolescentes con obesidad o sobrepeso (Leidy, et al., 2013). Es interesante destacar otro estudio que revela que el PYY y el GLP-1 producen cambios en la actividad cerebral y reducen la ingesta de energía en comparación con una comida (De Silva, Salem, Long, Makwana, Newbould, Rabiner, 2011). Douglas y colaboradores (2015) demostraron que el consumo de una comida alta en proteínas conlleva aumentos en los niveles de PYY y GLP-1 y reducen la actividad insular y el cíngulo anterior. Todos estos trabajos demostraron que el PYY y el GLP-1 aumentan sinérgicamente la red cerebral apetitiva y reducen el valor de recompensa de los alimentos.

Dentro de este marco, comentar que la conectividad cerebral global (GBC), es una medida de la integridad de la red cerebral, medida por el número de conexiones entre unidades funcionales dentro de las redes cerebrales. La GBC se asocia con la función cognitiva y el metabolismo cerebral. La GBC se ha asociado con la función cognitiva y el metabolismo cerebral, ya que hay estudios fMRI que demuestran una relación entre las reducciones de GBC y el aumento del índice de masa corporal (IMC) (Doornweerd, Van Duinkerken, De

Geus, Arbab-Zadeh, Veltman, IJzerman, 2017). Un estudio de Geha y colaboradores (2017), comparó GBC en reposo y durante el consumo de batido en 15 individuos sanos de peso saludable y 15 personas obesas. La GBC disminuye en la corteza prefrontal ventromedial y ventrolateral, ínsula y núcleo caudado y aumenta en áreas premotoras, lóbulo parietal superior y corteza visual en individuos obesos en reposo y durante el consumo de batidos. Esto sugiere una alteración independiente del estado en el equilibrio de la GBC entre las regiones que monitorean el valor orosensorial y la recompensa de los alimentos, y las regiones relacionadas con la orientación hacia estos estímulos en el entorno externo. Los autores concluyen que el GBC en la obesidad se ve afectado entre las áreas que monitorean el medio ambiente interno y el medio ambiente externo (Geha, et al., 2017). Además, la reducción de la activación estriada en respuesta a la exposición al batido se asoció con la obesidad y el aumento de peso futuro. Acumulativamente, estos hallazgos sugieren que la obesidad conduce a la reorganización de la conectividad cerebral. Aunque la direccionalidad de este efecto aún está por establecerse, GBC alterada puede influir en la elección de alimentos, motivación para comer y, en última instancia, contribuir al aumento de peso (Makaronidis y Batterham, 2018).

Cuando aumentamos de peso de forma progresiva, el apetito y la conducta de ingesta se separan de la saciedad y el hambre, haciendo así que las personas con sobrepeso, tengan una predisposición a seguir aumentando de peso como consecuencia a la alteración de las respuestas tanto neurológicas como metabólicas. El patrón de consumo de una persona, es decir, las decisiones de qué, cuánto y cuándo comer, es probable que esté determinado por una interacción entre la susceptibilidad a las presiones del ambiente y sus propensiones biológicas. Algunas personas con obesidad afirman que su alimentación está relacionada con sensaciones de hambre o plenitud, mientras que otras dicen lo contrario. Dichas diferencias podrían deberse a las diferencias existentes en los perfiles post-prandiales o niveles de ayuno, de péptidos que son conocidos por llevar a cabo un papel clave en la regulación del apetito. Los datos mostraron una clara oscilación del hambre (y la plenitud) que reflejaba el impacto esperado de los alimentos consumidos en los mecanismos de señalización de la saciedad. No parecía haber diferencia aparente en los perfiles generales de las sensaciones de hambre y plenitud entre los sujetos. Sin embargo, una inspección más detallada de los datos reveló diferencias de grupo. Aquellos individuos que no reportaron ninguna relación entre las experiencias de hambre/plenitud y su comportamiento alimenticio habitual, mostraron un cambio significativamente menor en

toda la comida, que aquellos individuos que normalmente sienten que las sensaciones de hambre y plenitud tienen un problema con su alimentación. Esta diferencia, aunque pequeña, se ha detectado en condiciones experimentales controladas y debe considerarse funcional. Puede considerarse como un biomarcador que indica una respuesta algo contundente de las señales de saciación en respuesta a comidas de dimensiones fijas. Curiosamente, aquellos sujetos que informaron ninguna relación entre la experiencia del hambre y comer puntuaron significativamente más alto en los factores TFEQ (Three-Factor-Eating-Questionary) de desinhibición y hambre. Numerosos informes indican que una alta puntuación de desinhibición está relacionada con el peso corporal o con los cambios en el peso corporal a lo largo del tiempo medido (Barkeling, King, Näslund, Blundell, 2007).

Resulta asimismo interesante el papel de las imágenes cerebrales en la obesidad subyacente. Una serie de estudios de fMRI cerebrales han proporcionado información sobre los cambios relacionados con la obesidad en las respuestas cerebrales a las señales de alimentos y han mejorado nuestra comprensión de los sustratos biológicos y conductuales que predisponen a la alimentación excesiva y la obesidad. Una mayor actividad de BOLD, es decir, de nivel de oxígeno en sangre, en respuesta a las señales de alimentos, tanto en las respuestas emocionales como fisiológicas, suele detectarse en este tipo de estudios de obesidad, según la zona cerebral (García-García, Jurado, Garolera, Marqués-Iturria, Horstmann, Segura, et al. 2015). Además de la evidencia anterior que demuestra una mayor salivación, liberación de insulina, apetito e ingesta de energía, un número de estudios que muestran imágenes de alimentos durante la exploración de fMRI han demostrado consistentemente una mayor activación en respuesta a imágenes de alimentos con alto contenido calórico en áreas relacionadas con la recompensa (estriatum, hipocampo, ínsula y OFC) en personas obesas, en comparación con individuos no obesos (Pursey, Stanwell, Callister, Brain, Collins, Burrows, 2014). En personas obesas, este efecto se ve aumentado por el consumo de glucosa (Connolly, Coveleskie, Kilpatrick, Labus, Ebrat, Stains, 2013). Además, el grado de activación de BOLD en las regiones cerebrales afectadas es independiente del apetito y el hambre, y correlaciona positivamente con el aumento del IMC (Filbey, Myers, Dewitt, 2012).

En otro orden de contenidos, el campo de las señales que llegan de los sentidos como son el gusto y el olfato, cada vez está siendo más investigado con estudios de fMRI, ya que se han visto más respuestas de recompensa ante el gusto en la obesidad (Sun, Veldhuizen,

Babbs, Sinha, Small, 2016). En este sentido, hay estudios que muestran cómo, en los individuos a los que se ofrece un batido de glucosa y quinina, se observa una activación más resaltante en la corteza cingulada anterior, cortezas insulares, amígdala, putamen y pallidum, frente a los que no lo tomaron. (Sun, et al., 2016).

En otro estudio sobre 26 individuos con obesidad se obtuvieron respuestas elevadas en relación a la recompensa en la entrega de una bebida alta en calorías y correlacionando con un número de síntomas de atracones, en comparación a los no obesos (Sun, et al., 2016). Por otro lado, un estudio de fMRI en el cual se investigaba los olores, reflejó que las personas con sobrepeso percibía olores más fuertes cuando tenían ganas de comer, correlacionando así con los altos niveles de oxígeno en sangre y grelina en el cerebro (Sun, et al., 2016).

En definitiva, los datos obtenidos reflejan que las personas que padecen sobrepeso, presentan mayor reactividad ante los alimentos por lo que puede llevar a una mayor ingesta de energía. Los estudios de fMRI han abarcado también el control sobre las conductas típicas en la obesidad, viendo que tienen un deterioro de la función ejecutiva y el autocontrol. La corteza prefrontal se ha establecido como el centro de control del comportamiento motivado.

Tras las revisiones que se han hecho a estudios que investigan la función ejecutiva de personas con sobrepeso, parece ser que las personas con obesidad presentan problemas a la hora de tomar decisiones, planificar y resolución de problemas, sugiriendo que la reducción de la función de la corteza prefrontal compromete la función de autocontrol, y genera un impulso a comer en exceso (Makaronidis, Batterham, 2018).

Estudios con Resonancia Magnética Estructural.

Se ha visto que el aumento de peso conduce a cambios en la conectividad en el sistema nervioso central e incluso cambios estructurales como reducción de la sustancia gris, blanca y del volumen del hipocampo, relacionándose con un peor funcionamiento en el metabolismo de la glucosa y la insulina en comparación con individuos sanos (Shott, Cornier, Mittal, Pryor, Orr, Brown, et al. 2015).

En la obesidad, las respuestas inflamatorias en el sistema nervioso central con activación sutil de las células gliales, comúnmente conocida como neuroinflamación sin células inmunes periféricas, se han descrito en diferentes estructuras como el hipotálamo

(Lumeng, Saltiel, 2011). Estas observaciones han sido respaldadas por estudios preclínicos en animales que relacionan la dieta alta en grasas y azúcar, con cambios neuroinflamatorios en el cerebro (Guillemot-Legris, Muccioli, 2017); y estudios postmortem han mostrado concentraciones más altas de marcadores hipocampales asociados a la enfermedad de Alzheimer (amiloide β y T) en pacientes ancianos obesos en comparación con pacientes no obesos (Mrak, 2009).

Las posibles influencias perjudiciales de la obesidad en la estructura cerebral pueden evaluarse a gran escala en estudios de imagen basados en la población. Las métricas cerebrales volumétricas tridimensionales basadas en RMI de alto campo, permiten la evaluación de diferencias volumétricas en los volúmenes cerebrales regionales, y las imágenes por tensor de difusión (DTI) permiten la evaluación de la integridad global y específica de la materia blanca por anisotropía fraccional (FA; coherencia direccional de la difusión de las moléculas de agua) y difusividad media (MD; magnitud de la difusión de las moléculas de agua) (Cox, Ritchie, Tucker-Drob, et al., 2016).

Estudios previos de imágenes en obesidad han relacionado el índice de masa corporal (IMC) con la disminución del volumen de materia gris y la integridad de la materia blanca (Raji, et al., 2010), y con la manifestación de gliosis hipotalámica en resistencia a la insulina (Schur, Melhorn, Oh S-K, et al, 2015). Sin embargo, las diferencias cerebrales estructurales en regiones que han sido implicadas para desempeñar un papel en la regulación del comportamiento alimentario (por ejemplo, circuitos de recompensa alimentaria) también se han descrito en la obesidad humana (Pannacciulli, Del Parigi, Chen, Le DSNT, Reiman, Tataranni, 2006). Los estudios realizados hasta ahora se han centrado exclusivamente en el IMC como medida de la obesidad, y fueron limitados por el pequeño tamaño de las muestras. El porcentaje de grasa corporal total (TBF) evaluado por bioimpedancia, es una medida más precisa de la obesidad en comparación con mediciones indirectas, como el IMC y la relación cintura-cadera, que pueden introducir una clasificación errónea y sesgo al estimar (Rothman, 2008). Utilizando imágenes multiparamétricas a gran escala de 12 087 participantes del estudio del Biobank del Reino Unido, se ha examinado si la obesidad estaba asociada con la estructura morfológica cerebral y la integridad microestructural (Ilona, et al., 2019). En ese estudio, se muestra que las diferencias sexuales se manifiestan con respecto a las asociaciones negativas del porcentaje de grasa corporal total (TBF), con los volúmenes regionales subcorticales de materia gris, incluyendo el globo pálido y núcleo caudado que se han asociado con el

circuito de recompensa de alimentos-estímulos (Volkow, Wise, Baler, 2017). Las estimaciones de efecto se proporcionan como valores β estandarizados, lo que significa que por ejemplo 5,5% (o una desviación estándar [SD]) mayor TBF, se asoció con 13 SD inferior al volumen del globo pálido (correspondiente a 27,2 mm³) en los hombres. Para las mujeres, 6,6% mayor TBF se asoció 0,06 SD inferior al volumen del globo pálido (correspondiente a 11,2 mm³). Una posible explicación de las asociaciones descritas anteriormente entre obesidad y menor volumen de materia gris (Medic, Ziauddeen, Ersche, et al, 2016) podría basarse en los posibles efectos adversos de la inflamación sistémica de grado bajo en la obesidad, afectando preferentemente al volumen de materia gris sobre el volumen de materia blanca (Vachharajani y Granger, 2009). Esto se ha visto respaldado por los hallazgos previos del estudio Framingham Heart, que mostró que varios biomarcadores inflamatorios relacionados con la obesidad también se han asociado con la disminución del volumen cerebral (Jefferson, Massaro, Wolf PA, et al., 2007) y pruebas preclínicas que vinculan dieta grasa a cambios neuroinflamatorios y neurodegeneración (Jefferson, et al., 2007). Además, la resistencia a la insulina se ha implicado como una posible vía de deterioro cognitivo y hallazgos de neuroimágenes en la diabetes tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer (Granholt, Bimonte-Nelson, Moore, Nelson, Freeman, Sambamurti, 2008). Aparte de la obesidad que influye en la estructura cerebral, una dirección inversa de las asociaciones también podría ser posible por una influencia neuronal en la regulación del peso corporal y el comportamiento alimentario. El menor volumen de materia gris de las áreas cerebrales principalmente frontales y límbicas en la obesidad, sugiere que la regulación del comportamiento alimenticio podría estar influenciada por un control inhibitorio alterado por un menor volumen de materia gris en estas áreas y que afectó las vías de señalización del tracto corticolímbico (Yokum, Ng, Stice, 2012). El control inhibitorio alterado en la obesidad comparte la superposición clínica y la vulnerabilidad con la adicción a sustancias (Volkow, et al., 2017), que ha sido apoyada por imágenes funcionales que muestran niveles más bajos de receptores dopaminérgicos estriales en individuos obesos (similar a la adicción) (Volkow, Wang, Fowler, Telang, 2008), y diferentes respuestas cerebrales a los estímulos relacionados con los alimentos en individuos que son obesos en comparación con individuos que no lo son (Volkow, et al., 2008). En el estudio, de Ziauddeen y colaboradores, 2012, no se encontraron asociaciones para el volumen de TBF y amígdala, y en estudios de imagen funcional tampoco mostraron diferencias en las respuestas cerebrales a los estímulos alimentarios entre los individuos que eran obesos versus los que no lo eran.

Se supone que el porcentaje de grasa corporal total (TBF) se asocia de forma negativa con la integridad microestructural y el volumen cerebral. Esto podría deberse a la inflamación sistémica subyacente. Alternativamente, menor volumen de regiones cerebrales o disminución de la integridad microestructural de los tractos involucrados en la regulación neuronal del circuito de recompensa alimentaria también podría estar asociado con la obesidad. En este estudio, se investigan las asociaciones entre la arquitectura cerebral (volúmenes cerebrales generales y regionales, y microestructura de materia blanca) y la obesidad, evaluadas por la RMN en una gran muestra de la población general. El volumen de materia gris inferior, de las áreas cerebrales frontales y límbicas, principalmente en la obesidad, sugiere que la regulación del comportamiento alimentario podría verse influenciada por el control inhibitorio alterado, por un menor volumen de materia gris, en estas áreas y las de señalización, afectadas en el distrito cortico límbico. El control inhibitorio alterado en la obesidad comparte superposición clínica y vulnerabilidad con la adicción a las sustancias, que ha sido apoyada por imágenes funcionales que muestran niveles más bajos de receptores de dopamina estriacional en individuos que son obesos (similares a y diferentes respuestas cerebrales a estímulos relacionados con los alimentos en individuos que son obesos en comparación con individuos que no lo son (Ilona et al., 2019). La integridad microestructural inferior de varios tractos de materia blanca, como los tractos callosos y límbico, se ha descrito anteriormente (Xu, Li, Lin, Sinha, 2013). Sin embargo, se detecta que los mayores porcentajes de TBF están vinculados a mayores niveles de microestructura de materia blanca evaluada por FA. Además, se han encontrado asociaciones negativas entre la grasa corporal y MD. Esto significa que el porcentaje de grasa corporal, como medida de la obesidad general, se asoció con una mayor coherencia y con una menor magnitud de difusión del agua.

Los resultados anteriores sugieren que las asociaciones entre la obesidad y la integridad microestructural de la materia blanca son opuestas a los hallazgos descritos anteriormente en el envejecimiento (Cox, y cols., 2016). Mientras que otros estudios mostraron asociaciones negativas entre IMC alto y FA (Kullmann, Schweizer, Veit, Fritsche, Preissl, 2015). Las diferencias pueden ser debido al método (por ejemplo, enfoque basado en voxel, mayor resolución de exploración). En estudios anteriores se compararon individuos con peso saludable versus obesos, mientras que en el estudio de Ilona y cols., 2019, se evaluó el porcentaje de TBF como variable continua.

Sin embargo, las anteriores diferencias significativas notificadas en las métricas de DTI en obesidad, también podrían derivarse de resultados falsos positivos debido a la menor potencia estadística de estos estudios (tamaños de muestra que oscilan entre 15 y 499 individuos (Kullmann, Schweizer, Veit, Fritsche, Preissl, 2015) aumenta la probabilidad de sobreestimar los tamaños del efecto, lo que conduce a una menor reproducibilidad de los resultados (Button, Ioannidis, Mokrysz, 2013). Se ha sugerido (Elias, Elias, Sullivan, Wolf, D'Agostino, 2005) que los hombres obesos son más susceptibles a una deficiencia cognitiva leve que las mujeres obesas, lo que ha sido respaldado por observaciones anteriores que indican una mayor atrofia cerebral en hombres obesos en comparación con mujeres obesas (Taki, Kinomura, Sato, 2008). En el estudio, se ha encontrado una interacción significativa entre el TBF y el sexo, y asociaciones negativas más fuertes entre los volúmenes de las estructuras subcorticales de materia gris para el TBF en los hombres en comparación con las mujeres (Mauvais-Jarvis, 2015). Una posible explicación de estos hallazgos podría ser un efecto protector relativo del estrógeno sobre el síndrome metabólico (Mauvais-Jarvis, 2015). Las diferencias de sexo para las asociaciones entre TBF y DTI fueron menos pronunciadas, pero también presentes para las estimaciones de efecto de medidas globales y tracto específicas que mostraron las mismas direcciones en hombres y mujeres, pero diferentes puntos fuertes de las asociaciones (Ilona et al., 2019).

Aunque la evidencia creciente indica que la obesidad afecta negativamente el sistema nervioso central y el funcionamiento cognitivo, el diseño observacional transversal excluye la inferencia causal.

Se necesita más investigación para evaluar los cambios en la arquitectura cerebral de la obesidad con el tiempo, e influencias metabólicas como la resistencia a la insulina (Arnold, Arvanitakis, Macauley-Rambach, 2018) y las respuestas metabólicas al ayuno y al ejercicio, y las condiciones de alimentación y descanso (Mattson, Moehl, Ghena, Schmaedick, Cheng, 2018). También se necesitan más estudios para investigar en qué medida una mayor cantidad de tejido visceral adiposo (por una inflamación metabólica sistémica de bajo grado) produce efectos perjudiciales sobre la estructura cerebral y el funcionamiento cognitivo por encima y más allá de las medidas de obesidad general (Klötting y Blüher, 2014). Además, más estudios de imágenes cerebrales funcionales (por ejemplo, estudios metabólicos nucleares y etiquetaje de giro arterial) se justifican porque el metabolismo cerebral alterado y la hipoperfusión cerebral, son posibles vías patofisiológicas subyacentes de los efectos adversos de la obesidad en el funcionamiento

cognitivo (Ilona et al., 2019). Los hallazgos de dichos estudios proporcionan una evidencia adicional de que la obesidad está asociada con volúmenes de materia gris subcortical más pequeños. Además, la obesidad se asoció con una mayor coherencia pero menor magnitud de la microestructura de la materia blanca en el estudio (Ilona et al., 2019) que proporciona información sobre las posibles influencias de la obesidad en la organización geométrica de la microestructura de la materia blanca.

CONCLUSIÓN.

En los últimos años, se ha demostrado que la conducta de ingesta a través de los estudios de neuroimagen, está controlada por una amplia cantidad de regiones cerebrales de recompensa, homeostáticas y de control ejecutivo que están interrelacionadas, y que están mediatizadas por las señales periféricas de equilibrio energético, el entorno externo y por la genética. No obstante, actualmente se requieren más estudios, con el objetivo de crear estrategias eficaces para el control del peso, centrados en diseñar los efectos de la obesidad, el sobrepeso, la pérdida de peso y la cirugía bariátrica en las zonas del SNC que coordinan el comportamiento alimentario, así como los mediadores biológicos de dichos cambios.

Los hallazgos de RMI proporcionan evidencia de que la obesidad está asociada con volúmenes de materia gris subcortical. Además, la obesidad se asoció con una mayor coherencia pero menor magnitud de la microestructura de la materia blanca, lo que sugiere influencias diferenciales de la obesidad en la organización geométrica de la microestructura de la materia blanca.

Los estudios que han utilizado tanto la fMRI y análisis de hormonas en sangre, nos muestran que se producen cambios en la corteza orbitofrontal, cíngulo anterior, sensoriomotor y hipotálamo, relacionados con los cambios en los niveles plasmáticos de insulina.

La hipótesis de que el incremento de la insulina plasmática correlaciona con un aumento en el apetito, ha sido muy estudiada y los resultados nos llevan a una relación indirecta, es decir, no apoyan un papel directo de la insulina con la estimulación del apetito en las personas. Esta tendría efectos metabólicos con respecto al peso corporal, que son independientes a la acción neuroendocrina que lleva a cabo en el SNC.

Se ha encontrado evidencia de que la grelina influye en las regiones del cerebro involucradas en el procesamiento de señales de alimentos en humanos. Con la fMRI, se ve cómo aumentó la respuesta en el cerebro tras infusiones de grelina, al ver alimentos, en la amígdala, OFC, ínsula, áreas visuales y estrías. Este efecto explica como la grelina desencadena y promueve la alimentación.

Por otro lado la leptina actuaría sobre los circuitos de recompensa neuronal que rigen las señales visuales de los alimentos, según los resultados de los experimentos que se han realizado.

Se ha visto también que cuando la comida tiene un contenido protéico alto, produce un incremento en los niveles de PYY y GLP-1, reduciendo la actividad insular y el cíngulo anterior. Demostrando así que el PYY y GLP-1, aumentan la red cerebral apetitiva y disminuyen el valor de recompensa de los alimentos.

Otros hallazgos sugerían que la obesidad nos lleva a la reorganización de la conectividad cerebral, aunque todavía está por establecerse, se ha visto que GBC alterada puede influir en la motivación para comer, la elección de los alimentos y contribuir al aumento de peso.

Finalmente se ha visto que la cirugía bariátrica restaura las anomalías estructurales y de conectividad, relacionadas con la obesidad, lo que puede relacionarse con los cambios en el comportamiento alimentario después de llevar a cabo este tipo de cirugía.

Concluyendo, a pesar de todos los estudios llevados a cabo, se necesitan investigaciones futuras para evaluar si la reducción estricta de peso y el tratamiento de los trastornos metabólicos relacionados con la obesidad también benefician las posibles consecuencias neurológicas de la obesidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschop MH, et al. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J. Clin. Invest*, 116, 3229-3239.
- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*, 14(3), 168–181
- Barkeling B, King NA, Näslund E, Blundell JE. (2007). Characterization of obese individuals who claim to detect no relationship between their eating pattern and sensations of hunger or fullness. *Int J Obes*, 31, 435–9.
- Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. (2007). PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 450, 106–9.
- Brighton CA, Rievaj J, Kuhre RE, Glass LL, Schoonjans K, Holst JJ, et al. (2015). Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors. *Endocrinology*, 156, 3961–70
- Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, et al. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 14(5), 365–376.
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. (2002). Emotion and motivation: the role of amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 26, 321-352.
- Connolly L, Coveleskie K, Kilpatrick LA, Labus JS, Ebrat B, Stains J, et al. (2013). Differences in brain responses between lean and obese women to a sweetened drink. *Neurogastroenterol Motil*, 25, 579–460.
- Cox SR, Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, et al. (2016). Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nat Commun*, 7(1), 13629.

- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE and Weigle DS. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 1714-1719.
- De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, et al. (2011). The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metal*, 14, 700–6.
- Dokken BB, Tsao T-S. (2007). The physiology of body weight regulation: are we too efficient for our own good? *Diabetes Spectrum*, 20, 166–70.
- Doornweerd S, van Duinkerken E, de Geus EJ, Arbab-Zadeh P, Veltman DJ, IJzerman RG. (2017). Overweight is associated with lower resting state functional connectivity in females after eliminating genetic effects: a twin study. *Hum Brain Mapp*, 38, 5069–81.
- Douglas SM, Lasley TR, Leidy HJ. (2015). Consuming beef vs. Soy protein has little effect on appetite, satiety, and food intake in healthy adults. *J Nutr*, 145, 1010–6.
- Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D’Agostino RB.(2005). Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*, 26(1 Suppl 1),11–16.
- Filbey, F. M., Dunlop, J., Ketcherside, A., Baine, J., Rhinehardt, T., Kuhn, B., Alvi, Talha. (2016). fMRI Study of Neural Sensitization to Hedonic Stimuli in Long-Term, Daily Cannabis Users. *Center for BrainHealth, School of Behavioral and Brain Sciences, University of Texas at Dallas, Dallas, Texas*, 37(Wiley Online Library), 3431-3443.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al.(2007) A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316, 889–94.
- García-García I, Jurado MÁ, Garolera M, Marqués-Iturria I, Horstmann A, Segura B, et al. (2015). Functional network centrality in obesity: a resting-state and task fMRI study. *Psychiatry Res*, 233, 331–8.
- García-García I, Jurado MA, Garolera M, Segura B, Marqués-Iturria I, Pueyo R, et al. (2013). Functional connectivity in obesity during reward processing. *Neuroimage*, 66, 232–9.

- Geha P, Cecchi G, Todd Constable R, Abdallah C, Small DM. (2017). Reorganization of brain connectivity in obesity. *Hum Brain Mapp*, 38, 1403–20.
- Giuliani NR, Mann T, Tomiyama AJ, Berkman ET. (2014). Neural systems underlying the reappraisal of personally craved foods. *J Cogn Neurosci*, 26, 1390–402.
- Granholm A-C, Bimonte-Nelson HA, Moore AB, Nelson ME, Freeman LR, Sambamurti K. (2008). Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. *J Alzheimers Dis*, 14(2), 133–145.
- Grosshans M, Vollmert C, Vollstädt- Klein S, Tost H, Leber S, Bach P, et al. (2012) Association of leptin with food cue-induced activation in human reward pathways. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 529–37.
- Guillemot-Legris O, Muccioli GG. (2017). Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. *Trends Neurosci*, 40(4), 237–253.
- Holland, P.C., and Gallagher, M. (2004). Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Cur. Opin. Neurobiol*, 14, 148-155.
- Ilona A Dekkers, Philip R Jansen, Hildo J. Lamb. (2019). Obesity, Brain Volume, and White Matter Microstructure at MRI: A Cross-sectional UK Biobank Study.,1-9.
- Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA, et al. (2007). Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology*, 68(13), 1032–1038
- Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, et al. (2013) A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest*, 123, 3539–51.
- Klötting N, Blüher M. (2014). Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 15(4), 277–287.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656-660.
- Kroemer NB, Krebs L, Kobiella A, Grimm O, Vollstädt-Klein S, Wolfensteller U, et al. (2013). (Still) longing for food: insulin reactivity modulates response to food pictures. *Hum Brain Mapp*, 34, 2367–80.

- Kullmann S, Schweizer F, Veit R, Fritsche A, Preissl H. (2015). Compromised white matter integrity in obesity. *Obes Rev*, 16(4), 273–281.
- Lean MEJ, Malkova D. (2016). Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int J Obes*, 40, 622–32.
- Leidy HJ, Ortinau LC, Douglas SM, Hoertel HA. (2013). Beneficial effects of a higher-protein breakfast on the appetitive, hormonal, and neural signals controlling energy intake regulation in overweight/ obese, "breakfast-skipping," late-adolescent girls. *Am J Clin Nutr*, 97, 677–88.
- Loch D, Breer H, Strotmann J. (2015). Endocrine modulation of olfactory responsiveness: effects of the orexigenic hormone ghrelin. *Chem Senses*, 40, 469–79.
- Lumeng CN, Saltiel AR. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 121(6), 2111–2117.
- Makaronidis JM, Batterham RL. (2018). Obesity, body weight regulation and the brain: insights from fMRI. *Br J Radiol*, 91, 20170910.
- Maliphol AB, Garth DJ, Medler KF. (2013). Dietinduced obesity reduces the responsiveness of the peripheral taste receptor cells. *PLoS One*, 8, 79403.
- Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*, 19(2), 63–80.
- Mauvais-Jarvis F. (2015). Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol Sex Differ*, 6(1), 14.
- Medic N, Ziauddeen H, Ersche KD, et al. (2016). Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *Int J Obes*, 40(7), 1177–1182.
- Mrak RE. (2009). Alzheimer-type neuropathological changes in morbidly obese elderly individuals. *Clin Neuropathol*, 28(1), 40–45.
- Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. (2015) *Ghrelin*. *Mol Metab*, 4, 437–60.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409, 194-198.

- Neseliler S, Han JE, Dagher A. (2017). The use of functional magnetic resonance imaging in the study of appetite and obesity. In: Harris RBS, ed. *Appetite and food intake: central control*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis.
- Olivo G, Zhou W, Sundbom M, Zhukovsky C, Hogenkamp P, Nikontovic L, et al. (2017). Resting-state brain connectivity changes in obese women after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a longitudinal study. *Sci Rep*, 7, 6616.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020.
- Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DSNT, Reiman EM, Tataranni PA. (2006). Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 31(4), 1419–1425.
- Pursey KM, Stanwell P, Callister RJ, Brain K, Collins CE, Burrows TL. (2014). Neural responses to visual food cues according to weight status: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Front Nutr*, 1, 7.
- Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. (2010). Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*, 31, 353–64.
- Rothman KJ. (2008). BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes*, 32(Suppl 3), S56–S59.
- Schur EA, Melhorn SJ, Oh S-K, et al. (2015). Radiologic evidence that hypothalamic gliosis is associated with obesity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring)*, 23(11), 2142–2148.
- Seeley RJ, Chambers AP, Sandoval DA. (2015). The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metab*, 21, 369–78.
- Shin AC, Townsend RL, Patterson LM, Berthoud HR. (2011). "Liking" and "wanting" of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 301, R1267–R1280.
- Shott ME, Cornier MA, Mittal VA, Pryor TL, Orr JM, Brown MS, et al. (2015). Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *Int J Obes*, 39, 214–21.

- Simon JJ, Wetzel A, Sinno MH, Skunde M, Bendszus M, Preissl H, et al. (2017). Integration of homeostatic signaling and food reward processing in the human brain. *JCI Insight*, 2. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92970>
- Sun X, Veldhuizen MG, Wray AE, de Araujo IE, Sherwin RS, Sinha R, et al. (2014). The neural signature of satiation is associated with ghrelin response and triglyceride metabolism. *Physiol Behav*, 136, 63–73.
- Taki Y, Kinomura S, Sato K, et al. (2008). Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity (Silver Spring)*, 16(1), 119–124.
- Tuulari JJ, Karlsson HK, Antikainen O, Hirvonen J, Pham T, Salminen P, et al. (2016). Bariatric surgery induces white and grey matter density recovery in the morbidly obese: a voxel-based morphometric study. *Hum Brain Mapp*, 37, 3745–56.
- Vachharajani V, Granger DN. (2009). Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. *IUBMB Life*, 61(4), 424–430
- Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, (2015). Members of EpiSCOPE. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes*, 39, 85–97.
- Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Telang F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1507), 3191–3200
- Volkow ND, Wise RA, Baler R. (2017). The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*, 18(12), 741–752.
- Xu J, Li Y, Lin H, Sinha R, Potenza MN. (2013). Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: a diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp*, 34(5), 1044–1052.
- Yokum S, Ng J, Stice E. (2012). Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *Int J Obes*, 36(5), 656–664.
- Zhang Y, Ji G, Xu M, Cai W, Zhu Q, Qian L, et al. (2016). Recovery of brain structural abnormalities in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Int J Obes*, 40, 1558–65.

Ziauddeen H, Farooqi IS, Fletcher PC. (2012). Obesity and the brain: how convincing is the addiction model? *Nat Rev Neurosci*, 13(4), 279–286.

Zigman JM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. (2006). Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J. Comp. Neurol.*, 494, 528-548.

ANEXOS.

1. AgRP (proteína r-agouti)
2. BOLD (Nivel de oxígeno en sangre)
3. DTI (Imágenes por tensor de difusión)
4. FA (Anisotropía fraccional)
5. fMRI (Resonancia Magnética Funcional)
6. GBC (Conectividad cerebral global)
7. GI (Tracto gastrointestinal)
8. HP (Alto en proteínas)
9. LDS (Síndrome de deficiencia de Leptina)
10. MD (Difusión media)
11. NP (Normal en proteínas)
12. NPY (Neuropéptido Y).
13. OFC (Corteza Orbitofrontal)
14. OGTT (Test de tolerancia oral a la Glucosa)
15. OMS (Organización Mundial de la Salud)
16. SD (Desviación estándar)
17. TBF (Porcentaje de grasa corporal total)
18. TFEQ (Three-Factor-Eating-Questionary)
19. VTA (Área Tegmental Ventral)