

Mecanismos reguladores del metabolismo energético

G.A. Martos-Moreno, V. Barrios y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN

El balance entre el ingreso y gasto energético está regulado a través de un complejo sistema de señales aferentes y eferentes que conectan bidireccionalmente al sistema nervioso central con el resto del organismo. La convergencia e integración de estas señales, así como la puesta en marcha de respuestas fisiológicas está coordinada por el hipotálamo.

Las señales periféricas que informan sobre el ingreso de nuevos aportes calóricos, así como sobre el estado de disponibilidad y reserva energética proceden, fundamentalmente, de dos fuentes, el aparato digestivo y el tejido adiposo. Además, todas las células disponen de sus propios sensores energéticos, que interactúan con el resto de señales centrales y periféricas.

En esta revisión actualizaremos el conocimiento actual del complejo engranaje de control neuroendocrinológico de la homeostasis energética.

ABSTRACT

Body energy balance is regulated through a complex network of afferent and efferent signals connecting the central nervous system and the entire body bidirectionally. The hypothalamus is the key point where these signals converge and are integrated, generating coordinated physiological responses.

Peripheral signals informing about caloric intake and energy availability and stores are generated preferently from two sources, the gastrointestinal

system and adipose tissue. Moreover, every cell has its own energy sensors, interacting with central and peripheral signals.

This review is an update of the current knowledge about complex neuroendocrinological control of energy homeostasis.

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos encargados de la regulación del metabolismo energético en el ser humano son complejos y su conocimiento, impreciso. A pesar de ello, los estudios en dos áreas fundamentales han permitido forjar, paulatinamente, un modelo fisiológico del control de la homeostasis energética. La primera de estas áreas comprende el conocimiento de la disposición anatómica de las principales estructuras centrales implicadas, los núcleos hipotalámicos, así como de sus relaciones funcionales. El segundo campo consiste en la caracterización de señales aferentes a estas estructuras centrales que proceden de toda la economía corporal y, particularmente, del aparato digestivo (estómago, intestino y páncreas) y del tejido adiposo, como los principales encargados del ingreso y almacenamiento de la energía respectivamente.

A lo largo de esta revisión intentaremos aunar los progresos acontecidos en ambos campos de estudio, para ofrecer una perspectiva integral del conocimiento actual referente a la homeostasis energética en el ser humano.

ESTRUCTURAS CENTRALES.

INTEGRACIÓN Y COORDINACIÓN

El conocimiento de las estructuras centrales implicadas en la regulación de la homeostasis energética se ha obtenido por medio de dos tipos de aproximaciones;

Correspondencia: Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: gabrielangelmartos@yahoo.es

el estudio de modelos de lesión inducida experimentalmente en animales y las observaciones clínicas en humanos. Así, se considera que el hipotálamo es la estructura esencial para el control del balance energético en el sistema nervioso central (SNC), si bien el núcleo del tracto solitario (NTS), localizado en el troncoencéfalo, desempeña, asimismo, una labor esencial. Por otra parte, múltiples regiones del SNC, como la amígdala, la corteza prefrontal o el área postrema, se han implicado en la generación de los trastornos de la alimentación o el almacenamiento de la energía.

Hipotálamo

El hipotálamo, localizado en la región diencefálica caudal, posee los mecanismos integradores responsables de diversas actividades autonómicas y neuroendocrinas. Como el resto de regiones del sistema nervioso central, no constituye una estructura aislada, sino que se encuentra integrado en múltiples circuitos, no totalmente conocidos, de señalización y modulación bidireccional, que lo conectan, entre otras, con la corteza cerebral, el sistema límbico y la formación reticular del troncoencéfalo, constituyendo una compleja red de estímulos aferentes y eferentes.

Estructuralmente, de un modo más funcional que anatómico, está constituido por más de una docena de núcleos, entendidos como grupos de cuerpos neuronales en la sustancia gris, con un papel funcional y que se distribuyen a ambos lados del tercer ventrículo. Si bien, esta definición del término núcleo es especialmente inexacta en el caso del hipotálamo, por cuanto en muchos de ellos coexisten más de una estirpe neuronal y sus axones y dendritas sobrepasan, con mucho, los teóricos límites anatómicos de dichos núcleos.

Los modelos experimentales iniciales de lesión generaron la "hipótesis de los dos centros", postulando que la región hipotalámica ventromedial era la encargada de la sensación de saciedad, mientras que el área hipotalámica lateral lo era de la sensación de hambre. Esta hipótesis sugería la existencia de una activación constitutiva de las regiones laterales que sólo era inhibida transitoriamente por los impulsos de la región ventromedial tras la ingesta alimentaria.

El progreso de los conocimientos histológicos y neurofisiológicos ha permitido una caracterización más detallada de estas regiones hipotalámicas, revelando la existencia de los diferentes núcleos hipotalámicos. Entre ellos, hoy sabemos que son especialmente importantes para la homeostasis energética los núcleos *arcuato* y paraventricular, de localización ventromedial por un lado y el núcleo lateral, por otro. Además, otros núcleos, como el dorsomedial, también parecen implicados.

En el núcleo *arcuato* existen dos estirpes neuronales funcionalmente antagonicas, por un lado las que pro-

ducen neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína agouti (AGRP); por otro lado, las neuronas productoras del transcrito endógeno relacionado con cocaína y anfetaminas (CART) y de proopiomelanocortina (POMC), de la cual deriva, entre otras, la fracción α de la hormona estimulante melanocitaria (α -MSH). El primer grupo de neuronas (NPY/AGRP) genera los estímulos orexigénicos, inhibiendo directamente, a través de su receptor Y_1 al segundo grupo (POMC/CART), encargado de las señales anorexigénicas. La ausencia de barrera hemato-encefálica (BHE) en la vecina eminencia media, permite el acceso directo de péptidos desde el torrente circulatorio, que junto con la expresión de múltiples receptores hormonales en la membrana de estas neuronas, determina la actividad de señales endocrinológicas periféricas, fundamentalmente procedentes del aparato digestivo y del tejido adiposo.

El destino fundamental, aunque no exclusivo, de los axones de ambas poblaciones neuronales es el núcleo paraventricular, activando los receptores $Y_{1,3,5,6}$ mediante el NPY y el receptor de melanocortina número 4 (MC4R) mediante el α -MSH, respectivamente; sin embargo, el AGRP parece ejercer un potente efecto inhibitor sobre los receptores MC4R. Por otra parte, se sabe que dos de los receptores de la familia Y (Y_2 e Y_4) tienen una localización presináptica e inhiben la liberación de NPY; mientras que el papel del receptor MC3R en la vía melatoninérgica, aunque parece probado, no está completamente caracterizado.

El hipotálamo lateral es el otro gran objetivo de las señales de ambos grupos neuronales del núcleo *arcuato*. En él se conoce la existencia de dos proteínas precursoras de neuropéptidos implicados en la sensación de hambre; estas son la hormona concentradora de melanina (MCH) y la hipocretina, también denominada orexina (H/O). Una propiedad interesante del hipotálamo lateral son sus abundantes proyecciones hacia la corteza cerebral, por lo que se ha especulado con su posible papel en la traducción de las señales de deficiencia energética en la sensación consciente de hambre.

Los núcleos paraventricular y lateral juegan un papel esencial en la coordinación de la homeostasis energética a través de sus conexiones con el sistema endocrino (en especial con los ejes tirotrópico y adrenal) y con el sistema nervioso autónomo. Así, conducen los impulsos orexigénicos y anorexigénicos procedentes del núcleo *arcuato* modulando la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), a través del *locus coeruleus* de las neuronas preganglionares del fascículo intermedio-lateral medular, las cuales promueven el consumo de energía; así como la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNP), por medio del nervio vago, que promueve el almacenamiento energético.

Adicionalmente, los neurotransmisores clásicos, como el glutamato o el ácido-gamma-amino-butírico (GABA), son actualmente objeto de atención como posibles moduladores de la transmisión sináptica de los grupos neuronales de NPY o POMC.

Troncoencéfalo

La importancia del troncoencéfalo en el control del balance energético se ha conocido a través de los experimentos realizados en modelos animales decerebrados, en los que los núcleos del troncoencéfalo han demostrado su función en la integración y respuesta a las señales procedentes del aparato digestivo. Entre ellos, el núcleo del tracto solitario (NTS) ha acaparado el máximo protagonismo por ser el principal receptor de las aferencias viscerosensoriales de la región orofaríngea, por medio del nervio trigémino, y del aparato digestivo, por medio del nervio vago, éste último también proyectado hacia el área postrema, a su vez, desprovista de BHE. Estos estímulos de distensión o presencia de nutrientes específicos, como la grasa, en el aparato digestivo, se suponen implicados en la regulación a corto plazo de la ingesta energética. Los neurotransmisores encargados de la transmisión de estas señales son el glutamato y los péptidos relacionados con el CART.

Por otra parte, los centros autonómicos y somatoes-tésicos del tallo cerebral son el destino de un importante contingente de fibras procedentes del hipotálamo, el fascículo longitudinal dorsal o fascículo de Schutz, que es una de las vías eferentes mayores del hipotálamo.

Circuitos de recompensa

El papel de la ingesta alimentaria como recompensa parece estar implicado en la génesis del apetito. Pese a ello, ésta sensación subjetiva está subordinada a los estados de ayuno o ingesta, así como a las reservas energéticas. Los circuitos neurológicos implicados son complejos y los neurotransmisores implicados diversos (opioides, dopamina, serotonina, entre otros), si bien merecen ser destacados la corteza prefrontal, la amígdala y el núcleo *accumbens*, por sus relaciones con el hipotálamo lateral, y los receptores de endocannabinoides, que colocalizan con CART, MCH y orexinas y cuyos antagonistas sintéticos constituyen un importante grupo terapéutico actualmente en desarrollo.

Vías efectoras

El SNC dispone de tres vías efectoras para regular el balance energético: el comportamiento (ingesta alimentaria), el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo (SNS y SNP).

La activación del SNS determina un incremento de la termogénesis a nivel adiposo y muscular, ocasionando un incremento de la oxidación de glucosa y ácidos gra-

dos. Estos efectos se desencadenan mediante la activación de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 , el último descrito en los roedores, lo que ocasiona la activación de la proteín-kinasa A (PKA) y, secundariamente, de la lipasa sensible a hormonas (HSL) y de las proteínas des-acopladoras 1 y 2 (UCP 1 y 2), responsables del incremento de la lipólisis y de la termogénesis respectivamente. Asimismo, la activación simpática ejerce un efecto negativo sobre la expresión de la leptina que, como veremos, es la señal periférica más importante de suficiencia energética.

El efecto del SNP, por medio del nervio vago desde su núcleo motor dorsal (DNV), es antagónico al del SNS. Determina una disminución de la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno, promoviendo, a su vez el peristaltismo y la absorción de nutrientes. Por otra parte, estimula directamente la secreción de insulina por las células β pancreáticas, mediante la activación de sus receptores ν_3 , así como la sensibilidad del adipocito a la misma, la captación de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres por el tejido adiposo y la activación de la lipoproteín-lipasa, mediante la activación de sus receptores μ_1 .

FUENTES PERIFÉRICAS DE INFORMACIÓN

Las estructuras centrales previamente mencionadas reciben señales que informan sobre el estado energético del organismo remitidas desde toda la economía corporal. Estas señales llegan al SNC por dos vías fundamentales, la vía neural, principalmente por medio de las fibras aferentes del nervio vago, y la vía humoral, constituida por las secreciones hormonales que el aparato digestivo y el tejido adiposo vierten al medio interno.

Sensores celulares del estado energético

El equilibrio entre las actividades que desempeña una célula y la energía disponible, constituye una prioridad para la propia célula y para todo el organismo. Paulatinamente, se han ido conociendo los sensores energéticos celulares y, lo que es más importante, la influencia de los mismos en la homeostasis energética corporal.

Las hipótesis iniciales se dirigieron hacia la capacidad de determinados grupos neuronales para detectar las fluctuaciones de la disponibilidad de glucosa, su combustible principal, y conducirlos hacia los circuitos encargados del control de la ingesta. Aunque las variaciones en la glucosa del SNC ocurren en unos márgenes muy estrechos, este mecanismo parece importante en las neuronas de los núcleos hipotalámicos, aunque no es el único disponible, ya que estas neuronas parecen integrar información referente a otros principios inmediatos que no constituyen sus sustratos principales (por ejemplo los ácidos grasos) y, por otra parte, otros mecanismos sensores se encuentran en células de órganos periféricos.

Entre ellos, el más conocido es la proteína-quinasa activada por AMP (AMPK), localizada en una gran variedad de células e implicada en su respuesta ante cualquier alteración en la disponibilidad de glucosa y lípidos. La AMPK es activada ante cualquier situación en la que aumente el cociente AMP/ATP (adenosín mono y trifosfato respectivamente), ya sea por una interferencia en la producción de ATP (como la falta de sustratos) o por un incremento en su consumo; más aún, su activación puede ser secundaria a estímulos hormonales, como veremos con posterioridad. Una vez activada, la AMPK activa las vías catabólicas para generar ATP e inactiva cualquier proceso que implique el consumo de ATP y no sea imprescindible para la supervivencia celular. Se ha comprobado que este mecanismo es igualmente activo en el hipotálamo y ejerce una influencia directa sobre la ingesta calórica.

Recientemente se han descrito otras proteínas, como la denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin*), o la LKB1, reguladas por el estado energético de la célula y que, a su vez, modulan la actividad de la AMPK.

Aparato digestivo

El aparato digestivo, como fuente de ingreso de la energía corporal, está profusamente implicado en los mecanismos de control de la homeostasis energética por medio de los dos mecanismos descritos, las aferencias neurales a través del nervio vago y la secreción de péptidos activos a nivel central.

Ya hemos referido con anterioridad como la distensión gástrica e intestinal, así como la presencia de nutrientes específicos en el tubo digestivo estimula a los mecano- y quimiorreceptores, que transmiten la señal por el nervio vago hacia el NTS para su posterior integración central. Pero esta vía de señalización es, además, empleada por varios de los péptidos digestivos implicados en el control del apetito, especialmente la colecistokinina (CCK).

La CCK se produce en duodeno y yeyuno, liberándose localmente y a la circulación, en respuesta a la presencia del bolo alimenticio. Está implicada en la secreción pancreática y en la contracción de la vesícula biliar pero, además, también lo está en la génesis de la sensación de saciedad postprandial. Este efecto anorexigénico lo ejerce por medio de sus receptores CCK_A y CCK_B situados en las neuronas aferentes del nervio vago, como se ha podido comprobar en animales vagotomizados, aunque también parece posible un efecto directo en el SNC, tras atravesar la BHE.

El péptido orexigénico ghrelin, de producción preferente en las células oxínticas de la mucosa gástrica, en menor medida en el intestino, parece implicado en la regulación a corto plazo del apetito mediante la estimulación directa en el núcleo *arcuato* de las hormo-

nas productoras de NPY y de AGRP por medio de su receptor específico (GHS-R 1a), expresado en la membrana de estas neuronas, así como en las fibras aferentes del nervio vago y en otros núcleos hipotalámicos. En condiciones fisiológicas normales, sus niveles plasmáticos se encuentran elevados en fase postprandial, reduciéndose significativamente tras la ingesta alimentaria. Además, las células productoras de ghrelin parecen sensibles al estado energético general del organismo, con una secreción aumentada o disminuida, en situaciones de defecto o exceso de depósitos grasos respectivamente. Recientemente, se ha caracterizado un nuevo péptido, la obestatina, codificado por el mismo gen y resultante de una modificación post-traduccional del precursor pre-proghrelin. Este péptido, que actúa por medio de un receptor específico acoplado a proteína G (GPR39), parece ejercer el efecto opuesto, suprimiendo la ingesta alimentaria tanto tras su administración periférica como intracerebroventricular, si bien sus vías de señalización no están suficientemente caracterizadas.

En las células L del intestino delgado y del colon, al igual que en el SNC, en respuesta a la ingesta alimentaria, se producen y liberan a la circulación el péptido similar a glucagón número 1 (GLP-1) y la oxintomodulina (Oxm). Ambos proceden de la modificación post-traduccional del gen del preproglucagón y actúan como señales de saciedad. Aunque los dos péptidos ejercen efectos locales sobre el vaciado y la secreción ácida gástricos, hasta la fecha se han localizado receptores del GLP-1 en los núcleos hipotalámicos y en el NTS y no se conoce un receptor específico de la Oxm, pese a que ésta puede estimular al receptor de GLP-1. En cambio se ha comprobado que la administración de Oxm en humanos reduce los niveles circulantes de ghrelin, lo que podría explicar, al menos en parte, su efecto anorexigénico.

En el aparato digestivo también se producen, de forma proporcional a las calorías contenidas en la comida ingerida, dos péptidos emparentados con el NPY, el péptido YY (cuya forma activa es YY₃₋₃₆) y el polipéptido pancreático (PP) que ejercen un efecto anorexigénico y comparten con aquel la familia de receptores sobre la que actúan, los receptores Y. El péptido YY se segrega a la circulación por las células L de íleon y colon. Debido a su capacidad de unión a los receptores Y₂ presinápticos, con efecto inhibitorio, en las neuronas hipotalámicas productoras de neuropéptido Y, contribuye a la inhibición de la ingesta alimentaria. En cambio, el PP, que actúa sobre los receptores Y₄ e Y₅ parece ejercer sus acciones anorexigénicas a través de la disminución de la motilidad intestinal y, por tanto, del vaciado gástrico, ya que no atraviesa la BHE y, además, su administración central en modelos experimentales ha demostrado efectos orexigénicos (a través del receptor

Y₅). Por otro lado, el PP parece ejercer parte de su efecto por medio de las aferencias vagales y, junto con el PYY, inhibiendo la expresión de ghrelin.

La insulina, también producida y liberada por el páncreas, atraviesa la BHE por un mecanismo de transporte saturable y modula las dos estirpes neuronales del núcleo *arcuato*, NPY y POMC, puesto que ambas expresan receptores específicos para la misma, ocasionando un neto efecto anorexigénico. Este efecto se produce tanto a corto plazo, con el incremento de secreción postprandial, como a largo plazo, incrementándose los niveles circulantes de insulina en situación de ayuno conforme aumentan los depósitos grasos del organismo y disminuye la sensibilidad a la misma, constituyendo la primera señal de adiposidad descrita.

Además de los enumerados, existen muchos otros péptidos originados en el aparato digestivo, como la amilina o la enterostatina que, por sus efectos centrales o periféricos, parecen desempeñar un papel relevante en este complejo sistema de señalización.

Tejido adiposo

Este tejido, tradicionalmente considerado como un almacén pasivo de energía, ha pasado a considerarse un órgano de extraordinaria actividad metabólica que se comunica bidireccionalmente con los centros encargados del control del balance energético, recibiendo señales nerviosas y hormonales por medio de receptores específicos y generando sus eferencias mediante la liberación de numerosos péptidos denominados adipokinas.

Entre ellas, la leptina es la señal aferente fundamental que, entre las conocidas, informa del estado de nutrición como reflejo del contenido corporal de grasa y de los triglicéridos adipocitarios. Se produce mayoritariamente en el adipocito y pese a que sus niveles no varían de forma inmediata a la ingesta o privación de alimento, sí lo hacen cuando esta se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado, por lo que parece implicada en un control a largo plazo. Este péptido circula en su mayor parte ligado a su transportador específico y atraviesa la BHE por medio de un transporte saturable, hallándose en el líquido cefalorraquídeo exclusivamente en su forma libre. Sus receptores efectores se encuentran en alta concentración en el hipotálamo y especialmente en el núcleo *arcuato*, expresados tanto por las neuronas productoras del NPY, sobre las que ejerce efecto inhibitorio, como por las neuronas productoras de POMC, a las que estimula, en un definido efecto anorexigénico. Además, sus acciones centrales, por medio de las neuronas productoras de NPY, se amplían, inhibiéndose los ejes tireotrópico y gonadotrópico en situaciones de deficiencia de leptina.

Estos mecanismos adaptativos son muy eficientes en situaciones de ayuno, pero no lo son tanto en situaciones de exceso de leptina, como es el caso de la

obesidad, dando lugar a una situación de resistencia a su acción. Para explicarla se ha sugerido la existencia de alteraciones anatómicas que limiten el acceso de este péptido al núcleo *arcuato*, así como interferencias en su vía de señalización hipotalámica (STAT3) mediante inhibidores como SOCS-3 (signalling of cytokine suppressor 3) o PTP1B (protein-tyrosine phosphatase 1B).

Además de sus efectos centrales, la leptina provoca un incremento de la termogénesis y de la oxidación de ácidos grasos en los tejidos periféricos, por medio de la estimulación de la AMPK, anteriormente mencionada.

En los últimos años se han descubierto múltiples péptidos de producción exclusiva o mayoritariamente adipocitaria y, por lo tanto, relacionados con la cantidad de tejido adiposo acumulado por el individuo. Tales son los casos de la adiponectina, resistina, interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa o, más recientemente, la visfatina. Aunque parecen tener un papel más relevante en los mecanismos de resistencia o sensibilización a la acción de la insulina, que en el propio balance energético, en algunos de ellos, como la adiponectina o la IL-6 ya se ha demostrado un efecto termogénico tras su administración central.

Siendo esto cierto, lo que resulta más interesante es que, al igual que la leptina, la mayor parte de estas adipokinas ejercen sus efectos periféricos por medio de la AMPK. Además, se ha comprobado recientemente que los niveles hipotalámicos de AMPK activada se encuentran elevados en situaciones de balance energético negativo, mientras que la disminución de la activación de AMPK hipotalámica, como la ocasionada por la leptina, conlleva una reducción de la ingesta alimentaria.

Estos datos, en conjunto, potencian la idea de que la AMPK no es solamente un sensor periférico, sino una pieza clave en la homeostasis energética, no ya de la célula, sino del organismo en general.

CONCLUSIÓN

A pesar del avance en los conocimientos anatómicos, histológicos, hormonales y moleculares referentes a la homeostasis energética acontecidos en los últimos años, estamos aún lejos de comprender, de una manera precisa, sus mecanismos reguladores. La constatación del importante papel desempeñado por los órganos periféricos y de sus mecanismos de comunicación con el hipotálamo y entre ellos mismos, abren un amplio campo de investigación. El objetivo futuro debe ir encaminado hacia un mejor entendimiento de los mismos, que permita actuaciones orientadas hacia una adecuación de ese balance energético al modelo de vida actual, con el fin de prevenir y/o solucionar problemas como la obesidad o los trastornos del comportamiento alimentario, cada vez más prevalentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16:307-13.
- Arch JR. Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance. *Proc Nutr Soc.* 2005;64:39-46.
- Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science.* 2005;307:1909-9114.
- Broberger C, Hokfelt T. Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. *Physiol Behav.* 2001;74:669-82.
- Broberger C. Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med.* 2005;258:301-27.
- Foufelle F, Ferre P. Role of adenosine monophosphate-activated protein kinase in the control of energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8:355-60.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307:426-30.
- Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003; 144: 5179-5183.
- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005;1:15-25.
- Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek PC. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56 S6:5-25.
- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:525-46.
- Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med.* 2003;349:926-8.
- Lee WJ, Koh EH, Won JC, Kim MS, Park JY, Lee KU. Obesity: the role of hypothalamic AMP-activated protein kinase in body weight regulation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:2254-9.
- Lustig RH. Pediatric endocrine disorders of energy balance. *Rev Endocr Metab Disord.* 2005;6:245-60.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50:1511-25.
- Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol.* 2004;89:507-16.
- Seeley RJ, York DA. Fuel sensing and the central nervous system (CNS): implications for the regulation of energy balance and the treatment for obesity. *Obes Rev.* 2005;6:259-65.
- Woods SC. Signals that influence food intake and body weight. *Physiol Behav.* 2005;86:709-16.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005;184:291-318.
- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 2005;310:996-9.