

REGULACIÓN DE LA INGESTA Y DE LA SACIEDAD

Echave Álvarez, A., Panebianco Barreiro, J.,
Rafael Vidal, C.

e- mail: carlos_balic@hotmail.com

Trabajo Alumnos

de 3º de

Grado en

Biología.

Facultad de Biología

Universidad de Vigo.

Resumen

A lo largo de este trabajo bibliográfico se analizarán los principales factores y mecanismos regulatorios que intervienen en la regulación de la ingesta y la saciedad. Asimismo, se explicarán las rutas metabólicas y procesos para obtener el estado de homeostasis energética en el organismo, así como la regulación de éstas en casos de ingesta, ayuno y saciedad. Por último, se hará énfasis en la regulación a nivel hipotalámico, además de, por otro lado, analizar dicha estructura cerebral para una mayor comprensión.

Introducción

La homeostasis, la propiedad de los organismos para mantener una condición interna estable, es un proceso complejo asociado con mecanismos metabólicos, endocrinos y neuronales.

Mediante la alimentación ingerimos nutrientes indispensables para el funcionamiento del organismo. A pesar de las fluctuaciones en la cantidad de alimentos consumidos diariamente, el rango de peso corporal es relativamente estrecho, gracias a los mecanismos de regulación homeostática. Además, factores no homeostáticos (estrés, situación social, etc) influyen en la regulación de la ingesta de alimentos. Esto hace que la complejidad de las interacciones entre factores y el gran número de ellos dificulte la comprensión de este tema. Nos centraremos en explicar la regulación de la ingesta de alimentos por factores homeostáticos en vertebrados mamíferos.

Regulación de la ingesta de alimentos y el balance energético

Los conocimientos acerca de la regulación de la ingesta a lo largo de los años han ido cambiando y se han modificado los factores y áreas centrales que se creía que estaban implicadas en dicha regulación. El modelo que se considera actualmente es uno compuesto por redes complejas de vías y receptores que reciben estímulos desde la periferia. En este trabajo nos centraremos en explicar la regulación de la ingesta de alimentos con un modelo actual que, como todos, podrá ser en un futuro mejorado por nuevos hallazgos.

El modelo que explicaremos de regulación fisiológica de la ingesta de alimentos (Fig. 1) propone que las células enteroendocrinas secretoras de hormona intestinal del estómago, del intestino delgado y del intestino grueso, junto con las señales neurales y los factores adipostáticos orquestan la ingesta de alimentos en relación con la alimentación o el ayuno y el equilibrio energético (Elliott et al., 2016).

Antes de comenzar a explicar cómo influyen los distintos factores en la regulación de la ingesta de alimentos en las diferentes zonas del cuerpo deberemos explicar los sistemas efectores centrales a través de los cuales se sabe que actúan.

La homeostasis energética está regulada centralmente por el hipotálamo, el núcleo tracto solitario (NTS) y el área postrema. Estas regiones integran señales humORALES y neurales aferentes que

comunican el balance energético a largo plazo y a corto plazo. Algunas señales actúan a corto plazo como determinantes de la saciedad para limitar el tamaño de las comidas individuales. Las señales a largo plazo se activan según las reservas del cuerpo adiposo y a la cantidad de energía consumida durante un periodo de tiempo más prolongado. Las señales a largo y corto plazo se regulan con mecanismos distintos pero interactuantes. Cabe destacar que las señales a corto plazo no son determinantes primarios de la adiposidad corporal, ya que pueden ser anuladas por señales reguladoras a largo plazo. Las señales a largo plazo regulan el gasto energético y la ingesta de alimentos para asegurar que la homeostasis energética se mantenga y que el peso corporal y la adiposidad permanezcan relativamente constantes (Elliott et al., 2016).

El núcleo arqueado hipotalámico (ARC) presenta unas poblaciones de neuronas que inhiben el apetito llamadas proopiomelanocortinas (POMC) y cocaína-anfetamina (CART). El POMC (molécula precursora) se divide para dar diversas hormonas peptídicas cabiendo destacar α -melanocitos (α -MSH). Dicha molécula tiene un efecto anorexigénico que funciona a través de los receptores melanocortina 3 (MC3) y 4 (MC4), que se encuentran en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN). Los seres humanos que carecen del gen POMC o que presentan mutaciones en el receptor MC3 son obesos o hiperfágicos. CART está mediada por la liberación central de GLP-1, ya que el bloqueo de los receptores GLP-1 inhibe la hipogafia inducida por CART (Elliott et al., 2016).

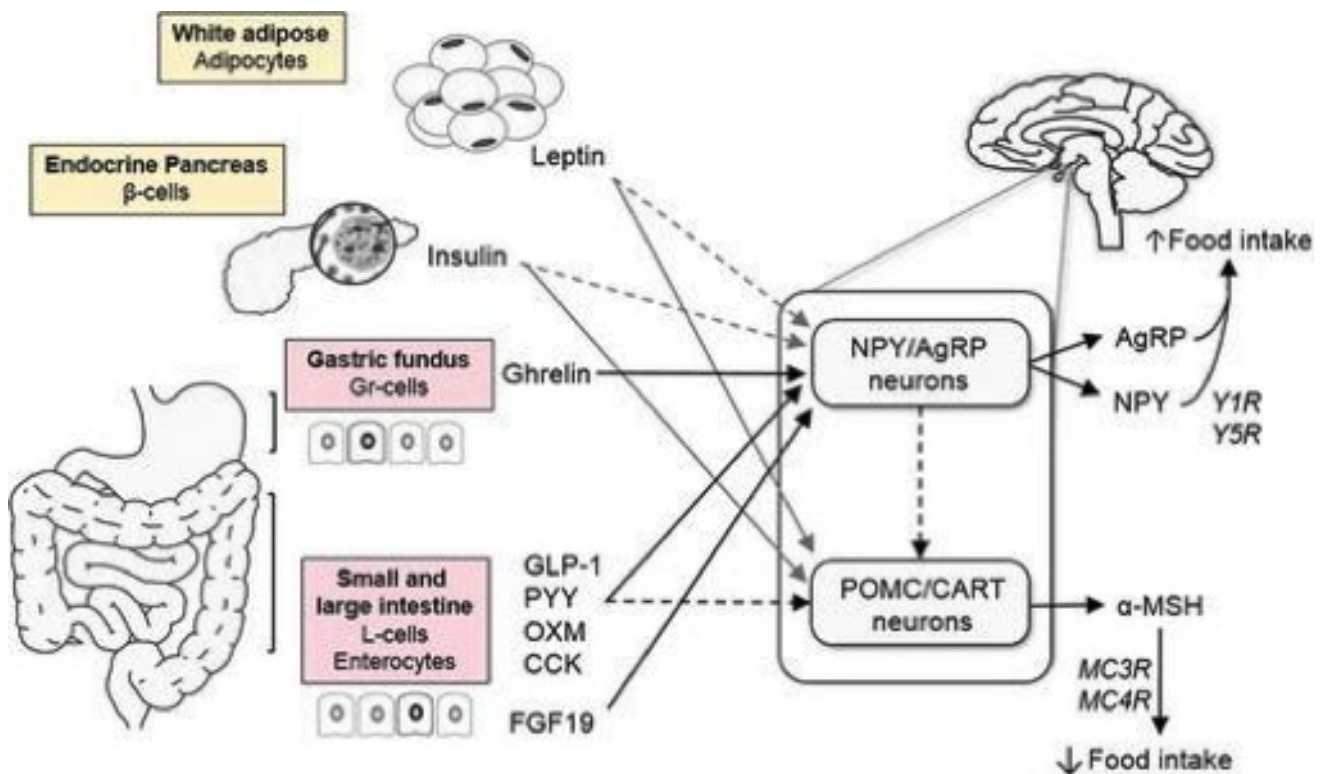


Figura 1: Rutas de regulación de la ingesta de alimentos. Las líneas sólidas representan efectos estimulantes, las líneas discontinuas representan efectos inhibitorios (Elliott et al., 2016).

Una población adyacente a la mencionada anteriormente pero distinta es la formada por el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agouti (AgRP). El AgRP, constituida por 132 aminoácidos, actúa de forma contraria que el α -MSH. La inyección de AgRP en la zona intracerebroventricular (ICV) aumenta la ingesta de alimentos. De la misma manera, NPY estimula la alimentación gracias a la unión y activación de receptores Y1 e Y5. El NPY se expresa en los sistemas nerviosos central y periférico en todos los niveles del eje intestinal. Además de esto, esta población formada por NPY y AgRP tiene un efecto sobre POMC de inhibición con la ayuda del inhibidor neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA) (Elliott et al., 2016).

El ARC presenta regiones permeables a la barrera hematoencefálica permitiendo la detección humoral directa del medio metabólico en la circulación sistémica. Todas las poblaciones neuronales mencionadas anteriormente presentan receptores para hormonas que están implicadas en la regulación de la ingesta de alimentos (GLP-1, PYY, grelina, etc.(fig.1)). Además las neuronas NPY y AgRP pueden detectar la glucosa y los ácidos grasos libres (Elliott *et al.*, 2016).

En el tronco encefálico se encuentra el NTS que recibe señales aferentes viscerales a través del nervio vago y actúa como un concentrador, ya que dirige las señales periféricas derivadas a los centros cerebrales superiores. Se sabe que estimular eléctricamente el nervio vago en roedores tiene efectos anorexigénicos, tanto inhibiendo la ingesta de alimentos como reduciendo los lípidos séricos. En el NTS terminan las fibras de sabor aferente que, posteriormente, se procesan y se transmiten a otras regiones del cerebro involucradas en la recompensa, como el núcleo accumbens (NAc). Además, el NTS es sensible a factores humorales, como GLP-1, leptina y CCK, y nutrientes que son proyectados a regiones hipotalámicas ya mencionadas (Elliott *et al.*, 2016).

Las neuronas de primer orden en el ARC se conectan con neuronas de segundo orden en la regulación del apetito y el balance energético, procedemos a explicar aquellas activaciones o inhibiciones que, a su vez, dichos complejos producen apoyándonos en la figura 2. Estas neuronas de segundo orden están localizadas en varios núcleos hipotalámicos: el núcleo paraventricular (PVN), el núcleo hipotalámico dorsomedial (DMH), el núcleo ventromedial (VMH), el hipotálamo lateral (LHA) y el área perifornical (PFA). A diferencia de las neuronas de primer orden en el ARC, estas neuronas de segundo orden no son fácilmente accesibles a las hormonas (Khandekar *et al.*, 2015).

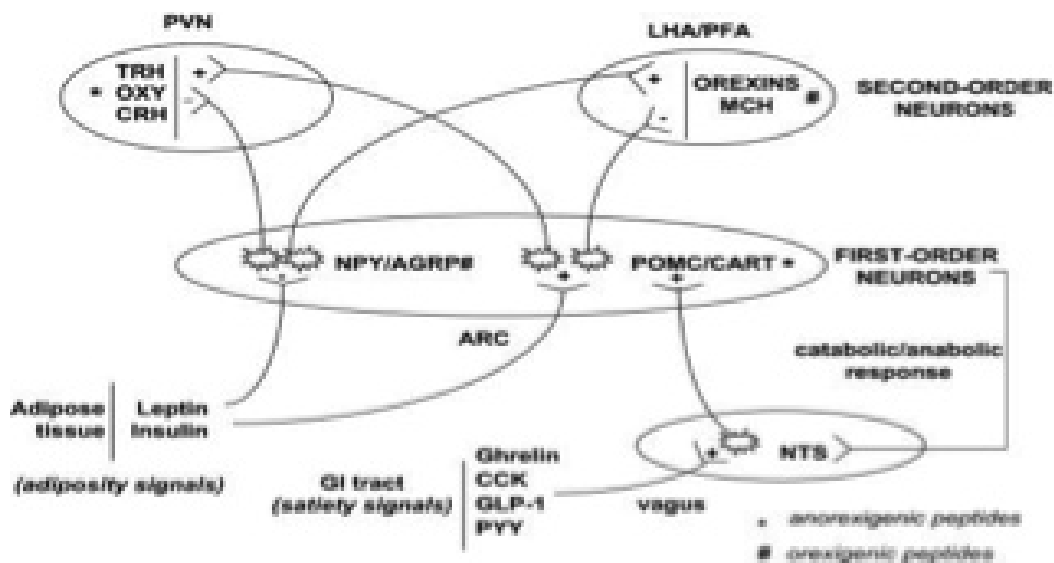


Figura 2: rutas en la regulación del apetito y la saciedad (Valassi *et al.*, 2008).

La activación de hormonas en el tracto gastrointestinal como CCK, el péptido YY o el GLP1 producen la estimulación de los neuropéptidos de primer orden POMC/CART, que provocan un aumento de saciedad. Es reseñable que la CCK, el GLP1 y la PYY realizan dicha función mediante un paso previo en el tracto solitario nuclear a través del nervio vago.

Una vez activado el complejo neuronal POMC/CART, estos neuropéptidos inhibirán la síntesis de orexinas y MCH en el LHA (área lateral hipotalámica) y PFA (área perifornical). Por otro lado, se estimulará la síntesis y secreción de TRH, oxitocina y CRH en el PVN (McMinn *et al.*, 2000).

La activación de la grelina en el tubo digestivo (en condiciones de ayuno prolongado) hace llegar la señal hasta el tracto solitario nuclear a través del nervio vago para, finalmente, producir la estimulación de los neuropéptidos de primer orden POMC/CART. Presenta un efecto contrario de las demás hormonas gastrointestinales mencionadas anteriormente (McMinn *et al.*, 2000).

La leptina, secretada por el tejido adiposo subcutáneo, y la insulina de los islotes pancreáticos parecen entrar en el SNC a través de un mecanismo saturable de absorción en la barrera hematoencefálica. Estas hormonas activan el complejo POMC/CART, que activará la secreción de oxitocina, CRH y TRH en el PVN. Asimismo, dicha activación de POMC/CART por leptina e insulina inhibirá la secreción de orexinas y MCH en el LHA y PFA, inhibiendo la ingesta. Por otra parte, inhiben las poblaciones neurales NPY-AgRP (Devaskar, 2001).

Las hormonas de segundo orden orexigénicas, hormonas estimulantes del apetito, que se encontraba en el LHA y PFA son: orexina y MCH. Las orexinas (orexina A, OXA, y orexina B) activan dos receptores acoplados a proteína G estrechamente relacionados conocidos como OX1 y OX2. OXA, que parece ejercer un efecto orexigénico. El MCH se expresa en una discreta subpoblación de neuronas situadas en el área hipotalámica lateral.

Las hormonas anorexigénicas, hormonas supresoras del apetito, se encuentran en el PVN y son la CRH, oxitocina y TRH. La CRH (hormona liberadora de corticotropina) es sintetizada por el hipotálamo (neurohipófisis) y viaja hasta las células productoras de ACTH a través del sistema portalhipofisario. La ACTH circula y se une de forma específica a receptores con alta afinidad en la superficie de la corteza suprarrenal para estimular la síntesis y secreción de cortisol. La CRH reduce la expresión de NPY y la ingesta de alimentos ocasionada por éste. Por otro lado, la leptina reduce la expresión de CRH en el núcleo paraventricular. La oxitocina es un péptido de nueve aminoácidos, que tiene una función neuromoduladora, producida en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Tiene efectos periféricos mediante su liberación en el torrente sanguíneo a través del lóbulo posterior de la glándula pituitaria. Tiene efectos centrales en el cerebro debido a su transporte por las fibras nerviosas. La oxitocina puede estimular los autorreceptores en las neuronas magnocelulares (que producen hormonas neurohipofisarias como la oxitocina) (Kim *et al.*, 2015). La oxitocina parece estar particularmente implicada en la inhibición del apetito por azúcar y carbohidratos (Kim *et al.*, 2015). La hormona liberadora de tirotrina (TRH) es producida en el área hipotalámica, en el núcleo paraventricular. TRH controla la síntesis y liberación de tirotrina, que activa la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas regulan muchas funciones, incluida la homeostasis energética. La TRH se ha propuesto como agente anorexigénico (Bravo *et al.*, 2016).

Una vez explicadas las regulaciones en el ARC y cómo influyen en otras áreas procederemos a explicar los factores que influyen en el hipotálamo de una manera detallada pasando por las señales adiposas, nutrientes y señales gastrointestinales.

Señales adiposas

Insulina. La insulina, producida por el páncreas, es una hormona que funciona como una señal de adiposidad implicada en la modulación del balance energético. Los niveles de ésta están positivamente correlacionados con la lipogénesis. Por tanto, la grasa visceral es importante para la sensibilidad a la insulina y también para los niveles circundantes de insulina. Dichos niveles aumentan rápidamente después de la comida. La administración de insulina al cerebro reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, y se ha demostrado que los ratones con una delección genética de los receptores neuronales de insulina son hiperfágicos y obesos (Smith & Ferguson, 2008).

Leptina. El tejido adiposo genera leptina cuando éste está sin necesidades energéticas, es decir, cuando el organismo está bien alimentado. La leptina puede llegar al cerebro afectando a dos tipos de neuronas: orexigénicas y anorexigénicas. Las anorexigénicas van a producir la sensación de saciedad, por lo que se debe reducir la ingesta. Cuando estas neuronas se activan se libera melanocortina, que afecta al hipotálamo (al núcleo arcuato) y hace que se pare la ingesta. La leptina también puede inhibir a las neuronas orexigénicas. Éstas, cuando son activadas, liberan el neuropéptido Y, que se dirige al núcleo arcuato y aumenta la sensación de necesidad de ingesta (hambre). Por tanto, hay dos clases de neuronas que explican la sensibilidad a la leptina en el cerebro: las activadas (despolarizadas) para liberar péptidos

anorexígenos; y las inhibidas (hiperpolarizadas) con una consiguiente reducción en la liberación de péptidos orexigénicos (Cowley *et al.*, 2001).

Nutrientes

Glucosa. La inhibición del metabolismo de la glucosa con el análogo de glucosa 2 desoxi-D-glucosa produce un aumento en la ingesta de alimentos en los animales y seres humanos (en humanos también aumenta las sensaciones de hambre).

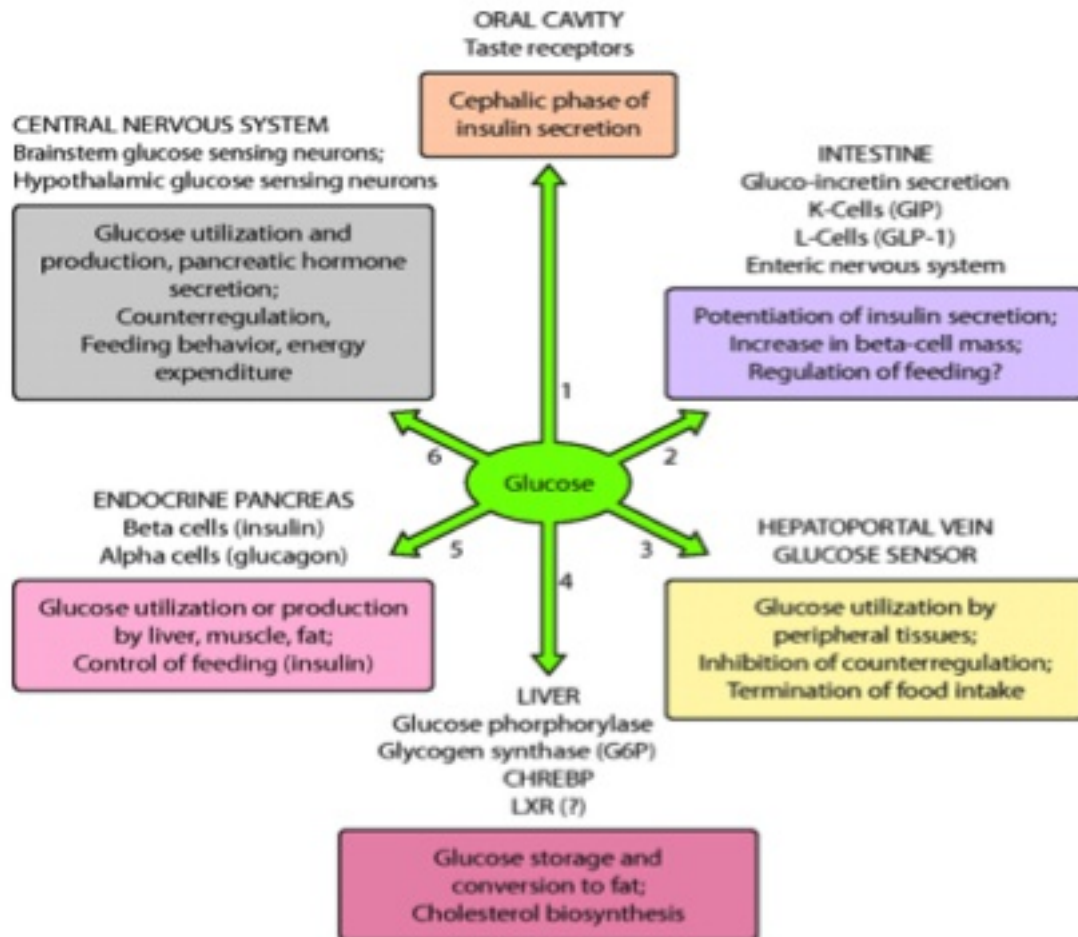


Figura 3: esquema de los receptores de glucosa que intervienen en la regulación de la ingesta (Marty *et al.*, 2007).

A continuación analizaremos, siguiendo la figura 3, los distintos puntos de recepción de niveles de glucosa que intervienen en la regulación de la ingesta y saciedad. En el apartado 1 encontramos los receptores del gusto, que se activan por glucosa y estimulan la secreción de insulina, proceso en el que intervienen el tronco cerebral y el hipotálamo. En el apartado 2 vemos la recepción de glucosa en el intestino, que desencadena la liberación de las hormonas GIP y GLP-1 por las células K y L, respectivamente (Marty *et al.*, 2007).

Las neuronas de los sistemas nerviosos autónomos o entéricos presentes en la pared intestinal están reguladas por la glucosa a través de mecanismos que requieren las subunidades de canales K dependientes de ATP Kir6.2 y Sur1 o el cotransportador SGLT3 de Na⁺/Glucosa, que interviene en la detección de glucosa (Marty *et al.*, 2007).

En el apartado 3 la entrada de glucosa en la vena hepatoportal activa un sensor de glucosa que está ligado a nervios vagales que se proyectan al tronco cerebral y al hipotálamo y que controla la utilización de glucosa por varios tejidos, la contrarregulación de la glucosa y la primera fase de secreción de insulina (Marty *et al.*, 2007).

En el apartado 4 encontramos los receptores de glucosa en el hígado, donde la glucosa inhibe la glucógeno fosforilasa por regulación alostérica. Además, la glucosa también activa el receptor nuclear LXR (Marty *et al.*, 2007).

En el apartado 5 vemos como el aumento de la glucemia sistémica conduce a la estimulación de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y la supresión de la secreción de glucagón por las células alfa (Marty *et al.*, 2007).

Por último, en el apartado 6 vemos cómo en el sistema nervioso central, la glucosa regula las neuronas hipotálamicas y neuronas sensibles a la glucosa (que explicaremos más en profundidad a continuación) que controlan la contrarregulación, la alimentación y el gasto energético a través, principalmente, de la vía de la melanocortina hipotalámica (mediante el complejo de neuropéptidos POMC/CART) (Marty *et al.*, 2007).

Proteínas

El consumo de dietas deficientes en proteínas conduce a un mayor apetito por alimentos que contienen proteínas. La administración de aminoácidos como la fenilalanina y el triptófano, precursores de los neurotransmisores de monoamina, suprimen la ingesta de alimentos en humanos. El triptófano puede influir en los niveles de serotonina cerebral, la cual causa inhibición en la ingesta de alimentos. Los aminoácidos actúan a través del SNC o de receptores localizados en el hígado o la vena porta (Havel, 2002).

Los cambios en la actividad de mTOR en el hipotálamo alteran la ingesta de alimentos. Se ha determinado que la actividad de mTOR es sensible a los niveles de cadenas ramificadas de aminoácidos, especialmente a L-leucina. La administración en ratas de L-leucina intracerebroventricular, concretamente en el núcleo arcuato, produce efectos anorexigénicos a través de la inhibición del complejo de neuropéptidos NPY/AGRP, resultando en una disminución de la ingesta de alimentos y del peso corporal (Cota *et al.*, 2006).

En la detección hipotalámica de la leucina también actúa la activación de la vía Erk1 / 2, así como el metabolismo intracelular de la leucina. Por último es destacable que la leucina también tiene una vía de señalización y recepción hipotalámica por la vía KIC (intermediario generado a partir de la leucina cuando pierde el grupo amino) (Schwartz & Blouet, 2009).

Grasas

Otro factor regulador de la ingesta de alimentos es la grasa. Los inhibidores de la oxidación de las grasas mercaptoacetato o palmoxirato de metilo son capaces de reducir la utilización de ácidos grasos y estimular la ingesta de alimentos en animales. La inhibición del metabolismo de los lípidos aumenta la expresión de la hormona concentradora de melanina (MCH), neuropéptido orexigénico en el hipotálamo lateral. Los mecanismos de transporte y las enzimas para la oxidación de grasas y la síntesis de grasas también están presentes en el cerebro, y la administración de inhibidores de la síntesis de grasa produce una inhibición mediada centralmente de la ingesta de alimentos en roedores. Otro producto relacionado con los lípidos implicados en la regulación de la ingesta de alimentos es la apolipoproteína Apo AIV. La producción de Apo AIV en el intestino es estimulada por la absorción de grasa, y la administración de Apo AIV inhibe la ingesta de alimentos (Havel, 2002).

Señales del Tracto gastrointestinal

Numerosas hormonas gastrointestinales han sido implicadas en la regulación de la ingesta de alimentos. Con la excepción de la grelina estos péptidos inhiben uniformemente la ingesta de alimentos. Es importante considerar que muchos de estos péptidos gastrointestinales y sus receptores están también presentes en regiones del SNC implicadas en la regulación del comportamiento alimenticio. La mayoría de los péptidos gastrointestinales que inhiben la alimentación cuando se administran periféricamente también lo hacen, pero a dosis mucho más bajas, cuando se administran directamente al cerebro. Por lo tanto, a menudo no está claro si el objetivo primario para estos péptidos gastrointestinales está en la periferia, en el SNC, o en ambos (Havel, 2002).

Colecistocinina. La colecistocinina (CCK) produce la reducción del apetito. Derivado de un precursor de 115 aminoácidos, la CCK es secretada por las células I del intestino delgado en la circulación en relación con el patrón propio. Se han identificado dos receptores para CCK (los receptores CCK-1 y CCK-2) (Chaudhri *et al.*, 2008). Cuando los nutrientes entran en el lumen se une a sus receptores específicos localizados en terminales sensoriales vagales que proporcionan a NTS (núcleo solitario del tracto) una sensación de plenitud (Valassi *et al.*, 2008). Los efectos producidos por CCK sobre la contractilidad de la vesícula biliar y la secreción y motilidad del tracto gastrointestinal están mediados predominantemente por el receptor CCK-1 (Chaudhri *et al.*, 2008).

Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) El GLP-1 procedente de las células L del tracto gastrointestinal (GI) es cosecretado con PYY3-36 y oxintomoludina a la circulación. La presencia de GLP1 en el núcleo paraventricular disminuye la ingesta de alimentos, apoyando por tanto que el núcleo paraventricular media en los efectos centrales de GLP1. Se ha demostrado que GLP1 disminuye la alimentación inducida por el neuropéptido Y y se ha sugerido que GLP1 puede actuar a nivel del núcleo paraventricular para alterar la señalización del neuropéptido Y, causando una disminución de la liberación del neuropéptido Y y, por tanto, inhibiendo la ingesta (se inhibe NPY/AGRP) (Smith & Ferguson, 2008).

Grelina. La grelina se produce principalmente en el estómago, aunque también se produce en el núcleo arqueado del hipotálamo, en el pulmón y en el riñón. El péptido activo solo contiene 28 aminoácidos (Hita *et al.*, 2006). El receptor de la grelina (GHS-R) pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, localizado en el hipotálamo (núcleo paraventricular y núcleo arcuato, mencionados anteriormente) y también en la hipófisis (Hita *et al.*, 2006). La secreción de grelina se activa por ayuno, la realimentación y por la ingesta de carbohidratos en personas delgadas. Por el contrario, se inhibe por la presencia de nutrientes en el estómago en personas obesas. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de grelina aumentan durante el ayuno y disminuyen rápidamente cuando el estómago recibe alimentos, por lo que se ha sugerido que esta hormona determina el momento de iniciar la ingesta (por tanto dependiente del aumento de glucosa plasmática y de la secreción de insulina) lo que determina la disminución de su producción (Hita *et al.*, 2006).

Mecanorreceptores y quimiorreceptores

Los quimiorreceptores gastrointestinales responden a los productos nutrientes de la digestión (azúcares, ácidos grasos, aminoácidos y péptidos). Además, la entrada de alimentos en el estómago y el intestino delgado proximal activa el estiramiento y los mecanorreceptores. Las señales de estos receptores gastrointestinales se transmiten a través de nervios vagales aferentes al cerebro posterior donde se produce la integración de esta entrada visceral. Esto proporciona un camino por el cual las propiedades físicas y químicas de los alimentos pueden tener un papel importante en la regulación a corto plazo de la ingesta de alimentos limitando el tamaño de una sola comida. Estos tipos de señales también pueden afectar el consumo de energía en una comida subsiguiente (Havel, 2002).

Conclusión

Los conceptos sobre las áreas cerebrales y los mecanismos implicados en la regulación del consumo de alimentos han evolucionado notablemente en los últimos años y se han descrito nuevos caminos a la ya compleja red de mensajes centrales y periféricos que controlan el comportamiento alimentario y el estado nutricional.

Como hemos visto a lo largo de este trabajo la regulación de la ingesta y saciedad no reside en un punto sino que son muchos los centros reguladores y factores que influyen en dicha red. Sin duda, el conocimiento de este área es de gran utilidad tanto a nivel clínico, científico y de producción animal, por lo que se debe seguir investigando para llegar a tener una comprensión total de todos estos mecanismos.

Bibliografía

- Bravo J, Hoy J. & Charli, J. (2016) Advances in TRH signaling. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-016-9375-y>
- Chaudhri O.B., Salem V., Murphy K.G. & Bloom R. (2008) Gastrointestinal Satiety Signals. *The Annual Review of Physiology*.
- Cota D., Proulx K., Smith K.A.B., Kozma S.C., Thomas G., Woods S.C. & Seeley R.J. (2006) Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake. *Science*. doi:<https://doi.org/10.1126/science.1124147>
- Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M., Cerdán M.G., Diano S., Horvath T.L., Cone R.D. & Low M.J. (2001) Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Oregon Health Sciences University*. doi:10.1038/35078085
- Devaskar S.U. (2001) Neurohumoral regulation of body weight gain. *Pediatric diabetes*. UCLA School of Medicine. Los Angeles. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2001.002003131.x>
- Elliott, J., Reynolds, J., le Roux, C. & Docherty, N. (2016) Physiology, pathophysiology and therapeutic implications of enteroendocrine control of food intake. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. doi:<http://dx.doi.org/10.1080/17446651.2016.1245140>
- Havel P. (2002) Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake. *Experimental Biology and Medicine*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743131>
- Hita M.E.G., Macías K.G.A. & Enríquez S.S. (2006) Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Mediagraphic*.
- Khandekar N., Berning B., Sainsbury A. & Lin S. (2015) The role of pancreatic polypeptide in the regulation of energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.028>
- Kim Y., Kim J., Kim C., Shin J. & Treasure J. (2015) Association between the Oxytocin Receptor Gene Polymorphism (rs53576) and Bulimia Nervosa. *European Eating Disorders Review*. doi:10.1002/erv.2354
- Marty N., Dallaporta M. & Thorens B. (2007) Brain Glucose Sensing, Counterregulation and Energy Homeostasis. *American Physiological Society*. <https://doi.org/10.1152/physiol.00010.2007>
- McMinn J.E., Baskin D.G. & Schwartz M.W. (2000) Neuroendocrine mechanism regulating food intake and body weight. *Program in Nutritional Sciences*. University of Washington. doi:10.1046/j.1467-789x.2000.00007.x
- Smith P.M. & Ferguson A.V. (2008) Neurophysiology of Hunger and Satiety. *Developmental Disabilities*. <https://doi.org/10.1002/ddrr.13>
- Schwartz G.J. & Blouet C. (2009) Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behavioural Brain Research*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.024>
- Valassi E., Scacchi M. & Cavagnini F. (2008) Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004> .