



7. Microbiota y adicción a la comida

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

Introducción.....	¡Error! Marcador no definido.
¿De qué depende el control de la ingesta?	¡Error! Marcador no definido.
Componente homeostático.....	3
Componenete hedónico	3
Circuito de recompensa cerebral	4
Sistema límbico.....	5
¿Existe la adicción a la comida?.....	7
Microbiota y adicción a la comida	8
Interacciones entre los alimentos, la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal en la regulación de la ingesta.....	8
Papel de la microbiota en los sistemas homeostático y hedónico que conducen a la adicción a la comida.....	9

Introducción

La adicción a la comida se caracteriza por mostrar alteraciones conductuales del comportamiento y alteraciones del cerebro que conducen a una pérdida del control de la ingesta de alimentos. Este concepto se hizo popular en la segunda mitad del siglo XX, cuando la obesidad se convirtió en un problema de salud pública. Las personas con obesidad a menudo tienen dificultad para controlar la ingesta de alimentos, lo que les lleva a comer en exceso. De hecho, la obesidad se asocia con frecuencia con trastornos alimentarios, por ejemplo, ingesta por atracón y/o adicción a la comida.



El concepto de adicción a la comida se basa en la evidencia de que los mecanismos de recompensa que regulan tanto el abuso/adicción de sustancias como el consumo excesivo de alimentos apetecibles son esencialmente los mismos, la activación del circuito de recompensa, incluyendo las vías mesolímbicas de la dopamina, vías opioides y cannabinoides. Sin embargo, la adicción a la comida difiere de la adicción a las drogas en que la comida es esencial para la vida y no existe un síndrome de abstinencia químico, de hecho no está reconocida como enfermedad en el Manual Diagnóstico y Manual Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

¿De qué depende el control de la ingesta?

El control de la ingesta de alimentos depende tanto de aspectos homeostáticos relacionados con las necesidades energéticas del organismo como de aspectos hedónicos que son los relacionados con el placer de comer.

Componente homeostático

El objetivo principal del componente homeostático es satisfacer las necesidades energéticas para mantener las funciones corporales. En este contexto, el hipotálamo es una de las áreas cerebrales más importantes que regulan la ingesta dietética, que está mediada por la síntesis y liberación de hormonas anorexigénicas como péptido YY (PYY), GLP-1, neuropéptido inhibitorio gástrico (GIP), colecistoquinina (CCK), insulina, leptina, glucagón y péptidos anorexigénicos como la proopiomelanocortina (POMC) y Transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART).

Componente hedónico

El apetito y la ingesta de alimentos también dependen del componente hedónico, que es el que proporciona placer. El componente hedónico está regulado por mecanismos centrales de recompensa que a menudo “pasan por encima” de los sistemas homeostáticos de saciedad. Es decir, que esta componente ignora las necesidades energéticas para atender al deseo de comer algo apetecible. Normalmente este neurocircuito se activa con comida alta en grasa y/o azúcar. De modo que el deseo y ansia de comer compulsivamente es independiente del hambre y las necesidades energéticas, esto ocurre a menudo en la ingesta por atracón típica de trastornos alimentarios como la bulimia nerviosa o la adicción a la comida.

Circuito de recompensa cerebral

El circuito de recompensa cerebral que participa en la adicción a la comida, como ya se ha dicho es el mismo que se activa en las adicciones a drogas. La adicción se define como una enfermedad crónica y recurrente del cerebro que se caracteriza por la búsqueda y el consumo compulsivo de drogas, a pesar de sus consecuencias nocivas. Se considera una enfermedad del cerebro porque las drogas son capaces de modificar este órgano tanto a nivel estructural como a nivel de funcionamiento. Estos cambios producidos en el cerebro pueden ser de larga duración, y pueden conducir a comportamientos peligrosos que se observan en las personas que abusan del consumo de drogas.



El principal neurotransmisor asociado a la respuesta de recompensa es la dopamina, que es clave en el "deseo" de comer. Las neuronas dopaminérgicas se proyectan al estriado, la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico, incluido el núcleo accumbens (NAc), y regulan diferentes funciones fisiológicas, como la secreción de hormonas y el comportamiento emocional y motivacional. El circuito de recompensa se ha investigado en profundidad, ya que el consumo de la mayoría de las drogas de abuso provoca la liberación de dopamina en el NAc. Curiosamente, esto también ocurre en modelos animales después de consumir alimentos muy apetecibles ricos en azúcar y/o grasa.

Sistema límbico

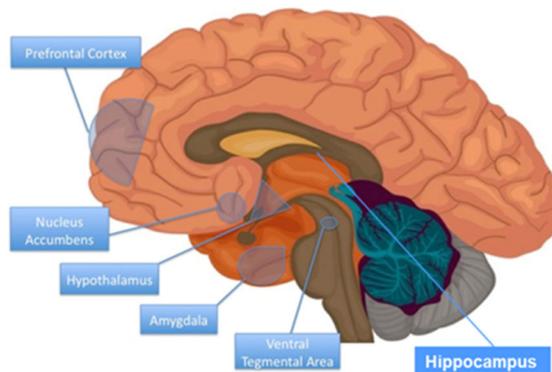
Las áreas que participan en este circuito forman parte de lo que se conoce como sistema límbico. El sistema límbico lo configuran diferentes áreas cerebrales y tiene funciones esenciales para el ser humano, principalmente controlar las respuestas relacionadas con la preservación de uno mismo y la de la especie, es decir la supervivencia del propio individuo y de la especie. Controla las respuestas emocionales, sexuales, de motivación, miedo, etc.

Las áreas que forman parte del sistema límbico son:

- Hipocampo,
- Área Ventral Tegmental (VTA)
- Amígdala
- Hipotálamo
- Nucleus accumbens
- Corteza Prefrontal

Para que se desarrolle una adicción primero tiene que haber una respuesta de recompensa. Esta respuesta consiste en recibir placer, gracias a la liberación de dopamina (el principal neurotransmisor asociado al placer) durante una experiencia. Este circuito es esencial para la supervivencia del ser humano. Por ejemplo, sentir placer comiendo o con el sexo es necesario para sobrevivir y que la especie se perpetúe.

La dopamina se libera en la VTA que se sitúa en el tronco del encéfalo y presenta vías dopaminérgicas encargadas de producir sensaciones agradables o de placer. Por eso participa en diversas funciones en el sistema de recompensa, motivación, cognición, adicción a las drogas, y puede ser foco de varios trastornos psiquiátricos



Liberación **DOPAMINA**
por la VTA



Pondremos un ejemplo para explicar cómo funciona la respuesta de recompensa. Supongamos que nos estamos comiendo un pastel delicioso ¿Qué ocurre en este circuito?

1. Vemos un pastel y comemos un trozo, en ese momento se libera dopamina desde la VTA hacia diferentes áreas del sistema límbico.
2. La dopamina se une a sus receptores en la amígdala y la estimula, se genera una emoción (¡oh qué bueno, me gusta!). La amígdala, es una de las principales áreas relacionadas con las emociones.
3. Cuando la dopamina llega al hipocampo este cumple con su función de memorizar la experiencia como algo placentero que hay que repetir. El hipocampo está en la parte media del lóbulo temporal y se conecta con diferentes áreas como la corteza prefrontal, el hipotálamo, la amígdala, etc. Su función principal es consolidar la memoria y el aprendizaje. Cuando se daña el hipocampo no puedes aprender nada nuevo, sin embargo, tus recuerdos antiguos permanecen intactos puesto que el almacenaje de recuerdos se realiza en la corteza. El hipocampo forma parte del sistema límbico/emocional porque existe un importante vínculo entre memoria y emociones. La consolidación de la memoria o de recuerdos se realiza de forma más sólida si está asociada a una emoción.
4. Cuando la dopamina llega al NAcc se une a sus receptores y envía señales motoras para realizar la acción, en este caso, de coger otro trozo de pastel. El NAcc pertenece a los ganglios basales y está involucrado en el control motor. ES un área fundamental en las adicciones y por tanto en el circuito de recompensa. De hecho, los niveles de dopamina en el NAcc nos indican el funcionamiento de la vía de recompensa asociada a las adicciones.
5. El hipotálamo es la región del cerebro más importante para la coordinación de conductas esenciales, vinculadas al mantenimiento de la especie. Regula

la liberación de hormonas de la hipófisis, mantiene la temperatura corporal, y organiza conductas, como la alimentación, ingesta de líquidos, apareamiento y agresiones. Es el regulador central de las funciones viscerales autónomas y endocrinas y recoge información visceral y endocrina.

6. Cuando la dopamina se une a los receptores de la corteza prefrontal se activa la parte racional del cerebro. En este caso nos ayudaría a prestar más atención a lo que está sucediendo y al objeto que nos está proporcionando placer en ese momento.

¿Existe la adicción a la comida?

Como se ha demostrado en varios estudios la liberación de dopamina en el NAcc cada vez que se consume una droga de abuso está más que demostrado. Se piensa que los impulsos dopaminérgicos de la VTA modulan la actividad de las neuronas del NAcc. Estas terminales dopaminérgicas provenientes de la VTA son el sitio de acción de drogas altamente adictivas como la cocaína y la anfetamina, las cuales provocan un aumento en la liberación de dopamina en el NAcc. Además de la cocaína y la anfetamina, se ha visto que casi todas las drogas de uso recreativo (heroína, morfina, nicotina) son capaces de incrementar los niveles de dopamina en el NAcc.

Diferentes estudios han demostrado que la comida sabrosa también hace que se libere dopamina en el NAcc, sin embargo esta liberación disminuye al contrario que con las drogas con la exposición repetida. Otro equipo de investigadores demostró que ratas que beben agua azucarada de forma continuada siguen liberando dopamina en NAcc tras 21 días de ingesta. Se ha visto además que la sacarina también es capaz de liberar dopamina en NAcc.

Por lo tanto sí se puede hablar de adicción a la comida.

Microbiota y adicción a la comida

El papel de la microbiota intestinal en la adicción a la comida está muy relacionado con las alteraciones que se producen en la regulación del metabolismo debido fundamentalmente a la ingesta de alimentos ricos en grasa y azúcar. Como ya hemos estudiado este tipo de dietas conduce con facilidad a la disbiosis desencadenando una serie de procesos como el “leaky gut” y la endotoxemia. Por otro lado veremos que la regulación de la ingesta mediada por mecanismos hedónicos también puede verse afectado por la exposición repetida a este tipo de dieta.

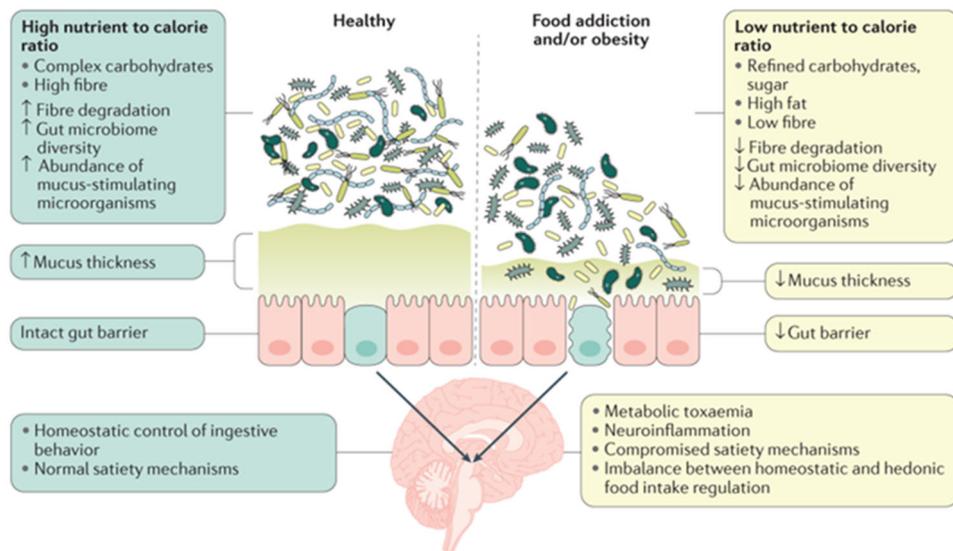
Interacciones entre los alimentos, la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal en la regulación de la ingesta

Existe una compleja relación entre la dieta, la microbiota y la ingesta. Esta depende de la secreción de diferentes hormonas metabólicamente activas por parte de las células enterocromafines. La secreción de estas hormonas genera una respuesta en el SNC: ingesta o no ingesta.

Como se ve en la siguiente figura, una dieta saludable (rica en fibra y baja en grasas y azúcares) se asocia a una alta diversidad de la microbiota intestinal, incluida la abundancia de taxones que estimulan el moco (mucus) en humanos y modelos animales. La combinación de una capa de moco intacta y un epitelio intestinal hermético da como resultado una barrera intestinal intacta o íntegra.

Una dieta poco saludable (rica en grasas y azúcares y baja en fibra) se asocia a una menor diversidad microbiana, una reducción de los microorganismos que estimulan el moco, una reducción del grosor de la capa de moco y un aumento la filtración epitelial. Este proceso da lugar a una reducción de la función de barrera intestinal (síndrome del intestino permeable o leaky gut) y la activación del sistema

inmunitario asociado al intestino por productos microbianos, como el lipopolisacárido (LPS). La combinación de un intestino permeable y una sobreabundancia de productos bacterianos inflamatorios da lugar a niveles plasmáticos elevados de LPS y citoquinas proinflamatorias. Este estado de endotoxemia metabólica ha demostrado que reduce los mecanismos centrales de saciedad al reducir la secreción enteroendocrina de las hormonas de la saciedad PYY, colecistoquinina y serotonina (5-HT), y reduciendo la expresión de los receptores de péptidos anorexigénicos y de la leptina en las aferencias vagales y en el hipotálamo, respectivamente, lo que conduce a una desinhibición de los mecanismos de saciedad y por tanto a un aumento de la ingesta.



Papel de la microbiota en los sistemas homeostático y hedónico que conducen a la adicción a la comida

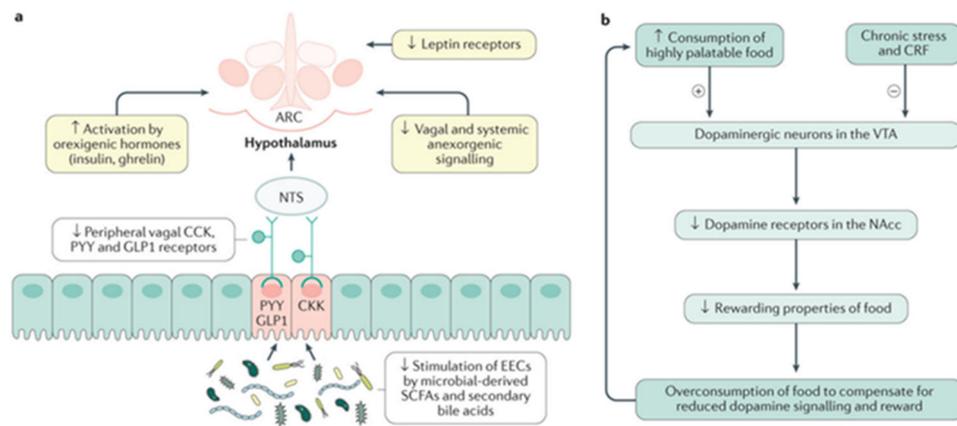
Desinhibición de los mecanismos de saciedad vagales e hipotalámicos inducida por la dieta.

Como se observa en la siguiente figura, una dieta rica en grasas y baja en fibra reduce la liberación de hormonas de la saciedad (GLP1, PYY, CCK) por parte de las células enteroendocrinas (EECs) en el intestino inducida por los AGCC derivados de la fibra dietética. Esto produce una disminución de la expresión de receptores de

estas hormonas de la saciedad en las aferencias vagales que inervan las EEC y por tanto una disminución de la señalización de saciedad mediada por el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC).

También se observa una reducción en la expresión de los receptores hipotalámicos que median el efecto de otras señales anorexígenas (leptina) que llegan al ARC lo que da lugar a un efecto ilimitado de las señales orexigénicas (grelina).

Por lo tanto, la exposición crónica a una dieta alta en grasas y baja en fibra regula a la baja los mecanismos inhibidores de la regulación homeostática de la ingesta. Este mecanismo se observa en la parte de la izquierda de la siguiente figura.



Desensibilización del mecanismo de recompensa

La desensibilización del mecanismo de recompensa se desarrolla con la exposición repetida a un estímulo concreto y se caracteriza por una alteración de la señalización de la dopamina, en parte a través del receptor para dopamina D2 (D2R). Este proceso reduce la satisfacción obtenida con un estímulo agudo que antes producía placer, como las drogas. Entre otras causas, la desensibilización se debe, en parte, a una menor liberación de dopamina en el NAc y a una menor densidad de D2R. Este proceso ocurre típicamente en la adicción a las drogas. Sin embargo, una situación similar se observa en la exposición continuada a comida rica en grasa y azúcar, lo que puede llevar a un trastorno alimentario

En la desensibilización de los mecanismos de recompensa se observa una deficiencia de dopamina y una reducción de la estimulación dopaminérgica de las neuronas del NAc como resultado de la reducción de la dopamina desde la VTA y una disminución en la expresión de receptores de dopamina en las neuronas del

NAc. Esto reduce la satisfacción que producen los alimentos ingeridos, y conduce a la ansiedad y al consumo excesivo de alimentos poco saludables en un intento de compensar la reducción de la señalización de la dopamina. La liberación de CRF y los niveles de glucocorticoides inducidos por el estrés crónico también tienen un efecto inhibitorio sobre la señalización de la dopamina.

Bibliografía:

1. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):655-672. doi: 10.1038/s41575-020-0341-5. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32855515; PMCID: PMC7841622.
2. Agustí A, Campillo I, Balzano T, Benítez-Páez A, López-Almela I, Romaní-Pérez M, Forteza J, Felipo V, Avena NM, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 Modulates the Brain Reward Response to Reduce Binge Eating and Anxiety-Like Behavior in Rat. *Mol Neurobiol*. 2021 Oct;58(10):4959-4979. doi: 10.1007/s12035-021-02462-2. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228269; PMCID: PMC8497301.