



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Revisió sobre l'efecte de l'activitat física i un entorn enriquit en la funcionalitat de l'hipotàlem i el seu paper en la regulació del pes corporal.

Mateu Torres Bonnin

Grau de Bioquímica

Any acadèmic 2017-18

Treball tutelat per Ana M^a Rodriguez Guerrero
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Hipotàlem, exercici, pes corporal, obesitat, entorn enriquit

Abstract

La obesitat i el sobrepès han augmentat molt en els darrers anys en la població, sent una de les principals causes de mortalitat avui en dia. L'hipotàlem juga un paper important en la regulació del pes corporal i del balanç energètic. Concretament, cal destacar 3 regions de l'hipotàlem que tenen un paper clau a aquesta regulació del pes corporal: l'ARC, la regió VMH i la regió DMH. Aquestes regions hipotalàmiques estan fortament regulades per la leptina. Si els nivells d'aquesta hormona són elevats provoca l'activació de neurones amb afectes anorexigèniques com les neurones POMC/CART, en canvi, quan els nivells de leptina són baixos es produeix una activació de neurones orexigèniques com les neurones NPY/AGRP. L'objectiu d'aquesta revisió és la realització d'una recerca bibliogràfica d'articles relacionats amb la influència de l'activitat física i un EE sobre les funcions hipotalàmiques i el seu paper en la regulació del pes corporal. Per tant es van fer dues recerques a la base de dades *Pubmed*, i es van trobar aplicant uns criteris de d'adequació i qualitat un total de 18 articles relacionats amb el tema. Analitzant els articles trobats, podem destacar que l'exercici físic provoca un augment en la sensibilitat dels receptors de la leptina per un possible efecte de la IL-6, fet que ve acompanyat per una disminució dels nivells de leptina circulants. D'altra banda, durant l'exercici físic es produeix un augment dels nivells de l'eix S1P/S1PR1/STAT3, el qual podria estar relacionat un l'augment de senyalització dels receptors de la leptina. Un altre eix que també es modifica durant l'exercici físic és l'eix HTA. Aquest eix, degut a l'exercici realitzat s'adapta a les necessitats energètiques requerides durant i després de la realització de l'exercici. Finalment, respecte a l'EE s'ha observat com afecta a la funcionalitat hipotalàmica involucrada en el control del pes corporal només en ratolins que des de que neixen són introduïts en un EE, fet que no es veu reflectit en ratolins adults introduïts per primera vegada en un EE. L'EE, igual que l'exercici físic, augmenta la sensibilitat a la leptina i modifica les connexions sinàptiques del ARC, augmentant les neurones α -MSH i disminuint les neurones AGRP.

Introducció

La obesitat i el sobrepès han augmentat molt en els darrers anys en la població, sent una de les principals causes de mortalitat avui en dia [1]. Segons l'organització mundial de la salut (OMS), en el 2016, més de 1900 milions d'adults presentaven sobrepès, dels quals 650 milions eren obesos [2]. A més, l'obesitat infantil està augmentant de gran forma sobretot en la majoria de regions d'Amèrica i l'est del mediterrani, on la prevalença d'obesitat i sobrepès infantil és de un 30-40% [3]. L'obesitat presenta aquest gran risc de mortalitat pel fet d'estar associada a distintes síndromes metabòliques com malalties cardiovasculars i diabetis *mellitus* de tipus 2 [4]. Per tant és important conèixer i estudiar bé tots els factors que influeixen en aquest trastorn, a fi de poder tractar i prevenir la major quantitat d'individus obesos. A aquest estudi ens centrem en un òrgan específic i com aquest afecta al metabolisme del control de pes corporal: l'hipotàlem [5].

L'hipotàlem és una petita part del cervell d'uns 4 cm, situat davall del tàlem i damunt de la hipòfisi [6] (**Figura 1**). Aquesta petita part controla diverses funcions bàsiques com el control metabòlic, la despesa energètica i el control de la ingesta, el balanç de fluids, la temperatura corporal (termoregulació), el cicle de la son i la reproducció [5]. Diversos estudis demostren que per regular la despesa energètica i el pes corporal, l'hipotàlem, està integrat amb processos d'aprenentatge i memòria dependent de l'hipocamp[7].

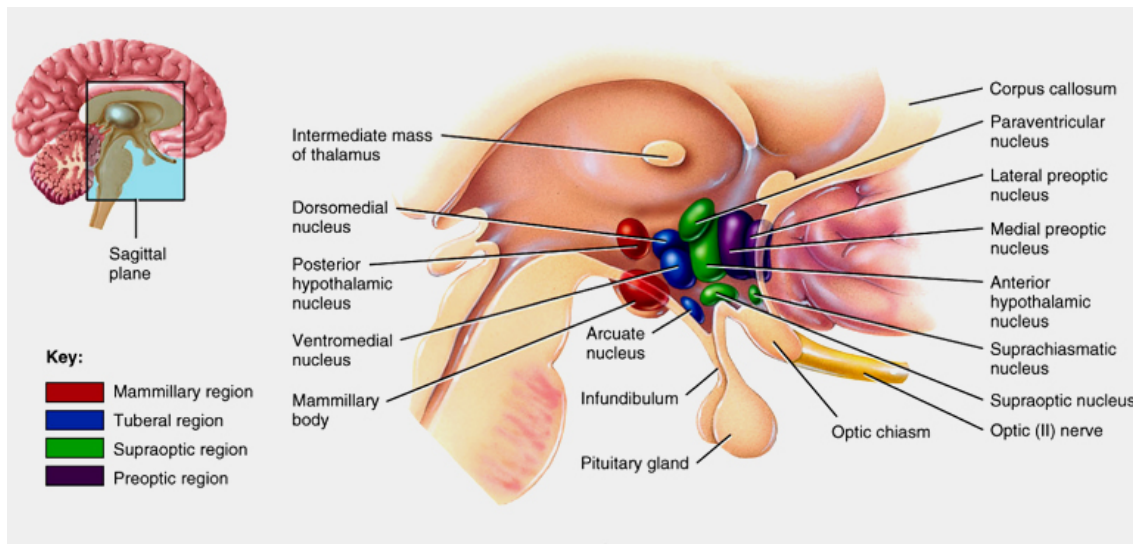


Figura 1. Estructura anatòmica de l'hipotàlem [8]

Deixant de banda l'hipocamp, l'hipotàlem, està compost per distintes àrees i nuclis molt heterogenis de entre 0,3 i 3 mm³. Els nuclis de l'hipotàlem que estan més involucrats en el control de la ingesta d'aliments són el nucli ventromedial (VMH), l'àrea lateral hipotalàmica (LHA), el nucli paraventricular (PVN) i el nucli arquejat (ARC) [9] (**Figura 1**). Aquestes regions estan interconnectades entre si i mitjançant una sèrie de senyals regulades per hormones i altres paràmetres com pot ser la glucosa en sang, que controlen la ingesta i la despesa energètica [10].

En el nucli arquejat hi ha un tipus de neurones, neurones NPY/AGRP, que expressen el neuropèptid NPY i la proteïna *r*-agouti (AGRP) [11]. NPY és un neurotransmissor el qual està implicat en la regulació de la homeòstasi energètica [12]. Aquest neuropèptid estimula la ingesta d'aliments i disminueix la despesa energètica [13], per tant s'ha observat que una continuada administració de NPY està relacionada amb l'obesitat [14]. La AGRP, en quant al control del balanç energètic, té la mateixa funció que el pèptid NPY. La seva inhibició provoca una disminució en la ingesta i una disminució de l'adipositat de l'organisme [15]. D'altra banda, en el nucli arquejat, hi ha un altre tipus de neurones anomenades POMC/CART. Aquest tipus de neurones expressen pro-opiomelanocortines (POMC) i la transcriptasa relacionada amb la cocaïna-anfetamina (CART) [16]. POMC és el precursor de melanocortines com per exemple hormona estimuladora de melanòcits (α -MSH) [16]. L'expressió de CART està relacionada amb un descens de la ingesta i un augment de la despesa energètica [17]. Aquestes neurones estan connectades amb altres regions de l'hipotàlem com el PVN, LHA, VMH i el nucli dorsomedial hipotalàmic (DMH) [18]. Així com les neurones NPY/AGRP tenen una funció orexigènica, les neurones POMC/CART tenen una funció anorexigènica [19] (**Figura 2**).

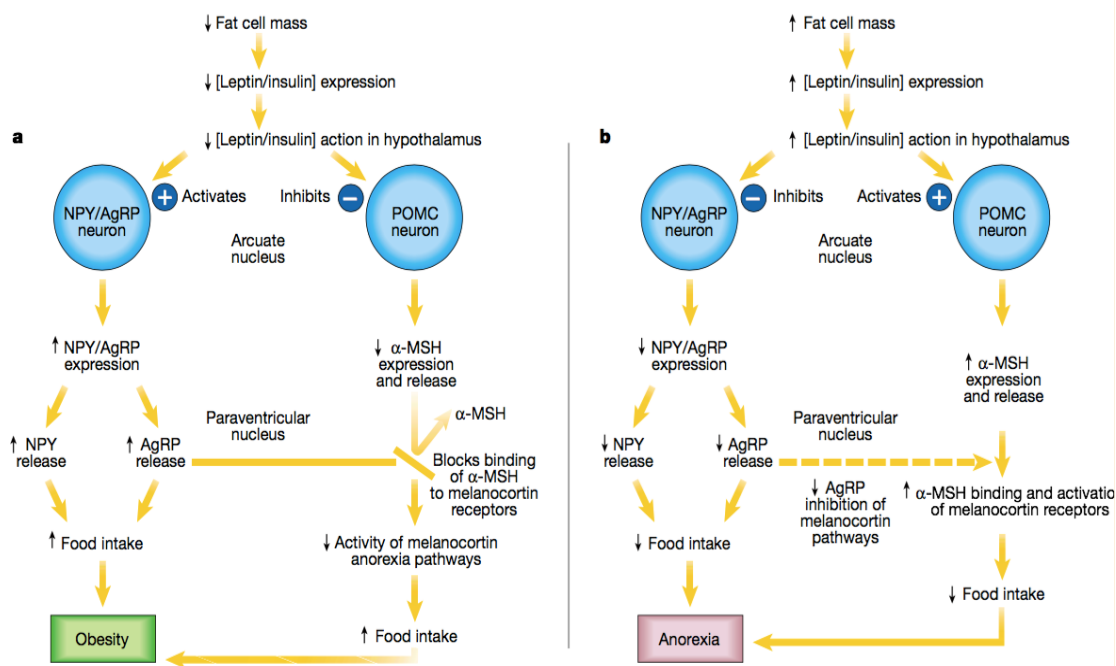


Figura 2. Paper del nucli arquejat en resposta a senyals del teixit adipós [10]. A la part **a)** de la figura podem observar com una disminució de greix corporal produeix una disminució de la concentració de la leptina i insulina. Aquest descens en la concentració d'aquestes dues hormones provoca una activació de les neurones NPY/AgRP del ARC, les quals expressaran NPY i AgRP, i una inhibició de les neurones POMC, que provocarà una disminució de α -MSH. Els neuropèptids NPY i AgRP realitzen dues funcions principals: la primera és bloquejar la unió de α -MSH, produïda per les neurones PMOC, al seu receptor en el PVN. Aquest bloqueig disminueix l'activitat de la via de senyalització de les melanocortines, augmentant la ingesta d'aliments. L'altra funció és augmentar directament la ingesta a través de senyals en el PVN. A la part **b)** de la figura podem observar el cas contrari. Quan es produeix un augment en el greix corporal, augmenten els nivells de leptina i insulina. Aquest augment provoca una activació de les neurones POMC, que com a conseqüència augmentarà l'expressió de α -MSH, que s'unirà als seus receptors del PVN, disminuint la ingesta d'aliments. D'altra banda, un augment d'aquestes dues hormones inhibirà les neurones NPY/AgRP, produint una disminució de l'expressió dels seus neuropèptids, els quals no podran inhibir la via de les melanocortines i es disminuirà la ingesta d'aliments.

El nucli paraventricular s'ha demostrat que està implicat en disminuir la ingesta i augmentar la despesa energètica [9]. Conseqüentment, lesions en el PVN estan relacionades amb la obesitat [20]. Per tant, per mitjà del neuropèptid Y, el nucli arquejat, inhibeix al nucli paraventricular, que quan està estimulat secreta hormones com l'hormona alliberadora de corticotropina (CRH), la qual causa un efecte anorexigènic i activa al sistema nerviós simpàtic [21]. Una altra hormona secretada pel PVN és l'hormona alliberadora de tirotròpina (TRH), que redueix la ingesta i amés estimula l'eix tiroïdal [22]. L'oxitocina també és secretada pel PVN i també redueix la ingesta i a més té un control sobre la funció uterina [23].

Aquestes neurones del nucli arquejat estan sota el control de la leptina. La leptina és un hormona produïda principalment pel TAB [20]. Quan els nivells són elevats i arriba al ARC interacciona amb els receptors de les neurones inhibint la secreció de NPY [10] i estimulant l'alliberació de α -MSH el qual s'unirà a receptors de melanocortina situats a altres regions hipotalàmiques com el PVN i LHA, provocant una disminució de la ingesta [10]. Quan els nivells de leptina són baixos, no s'inhibeixen les neurones NPY, i s'expressa aquest neurotransmissor que és projectat per mitjà dels axons de les neurones del nucli arquejat cap al PVN [12] i l'LHA [24] (**Figura 3**).

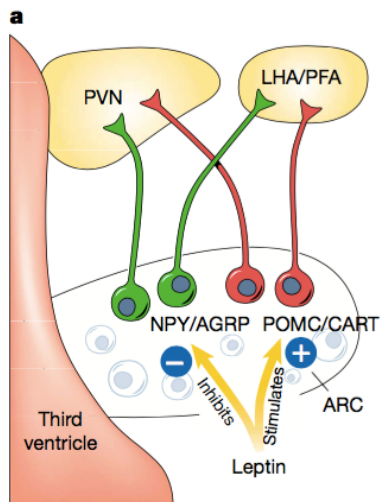


Figura 3. Connexions dels diferents tipus de neurones en el ARC que responen a la acció de la leptina [10].

també augmenta la mobilització de lípids, disminueix l'emmagatzematge de lípids en el TAB i estimula la lipòlisis en el TAB, augmentant l'expressió de gens lipolítics i els nivells plasmàtics de productes lipolítics [30]. També s'ha informat que mitjançant l'activació de l'eix tiroïdal a partir de les melanocortines augmenta la despesa energètica estimulada per un augment d'hormones tiroïdals circulants, que activen la termogènesis estimulando la síntesis de proteïnes desacobladores en el TAM [31].

Com hem dit anteriorment, la leptina juga un paper molt important en la regulació del control de la ingesta i la despesa energètica, ja que regula l'acció de les neurones principals de l'hipotàlem implicades en aquests processos [10]. Els nivells de leptina circulants seran proporcionals a la quantitat de TAB de l'organisme [32]. La leptina actua juntament amb una altra hormona, la insulina, la qual té un efecte semblant a la leptina al cervell [33]. Tant els receptors de la leptina com els de la insulina estan expressats en les neurones del cervell involucrades en el control de la ingesta i despesa energètica [34], [35]. El receptor d'insulina presenta una subunitat alfa extracel·lular, la qual s'hi uneix el lligand (la insulina a aquest cas) i una subunitat beta intracel·lular que presenta activitat tirosina quinasa, que a causa de la unió de la insulina activa la senyalització de proteïnes intracel·lulars, les quals són fosforilades en els residus de tirosina [36]. Les proteïnes que són fosforilades a causa de l'acció de la insulina són: el substrat de receptor d'insulina (IRS-1) [37] i la proteïna Tub, que una vegada activades realitzaran una sèrie de senyals *downstream* activant distintes vies metabòliques i activant la transcripció de gens específics [38] (**Figura 4**). Un fet que evidencia que la proteïna Tub està involucrada en la senyalització de la insulina, i que aquesta regula el balanç energètic, és que la pèrdua de funció de la proteïna Tub a causa d'una mutació s'associa a patir obesitat en experiments realitzats en ratolins [10].

A diferència dels receptors d'insulina, els receptors de la leptina no presenten activitat tirosina quinasa, sinó que formen part de la superfamília de receptors de citocines [39]. Aquests tipus de receptors tenen domini intracel·lular on s'acoblen unes proteïnes que presenten activitat tirosina quinasa, anomenades JAK [40]. Aquestes proteïnes JAK, quan s'activen, fosforilen una família de proteïnes intracel·lulars anomenades proteïnes STAT, les quals són factors de transcripció. Aquestes proteïnes estimulen la transcripció de gens diana involucrats en la funció de la leptina (**Figura 4**) [10].

Hem parlat del control del nostre cervell en la ingesta d'aliments, però a l'hora de regular el balanç energètic també s'ha de tenir en compte la despesa energètica. Per regular-ho també hi ha una connexió intrahipotàlmica, on les neurones NPY/AGRP i el sistema de les melanocortines juguen un paper fonamental [25]. Les neurones NPY/AGRP disminueixen la termogènesis del teixit adipós marró (TAM) mitjançant les neurones NPY/AGRP del PVN [26] i un augment d'emmagatzematge de lípids en el TAB [27]. S'ha observat que en rates *knockdown* per a NPY hi ha un augment en la proteïna desacoblant UCP-1 en el TAM, augmentat així l'activitat termogènica d'aquest teixit i una marronització del TAB, que adopta característiques termogèniques del TAM, ja que emergeix un tipus d'adipòcits termogènics anomenats *brite* o *beige* [28].

D'altra banda, les neurones POMC del ARC activen la termogènesis del TAM i muscular per mitjà de α -MSH [29]. L'activació d'aquest sistema de les melanocortines

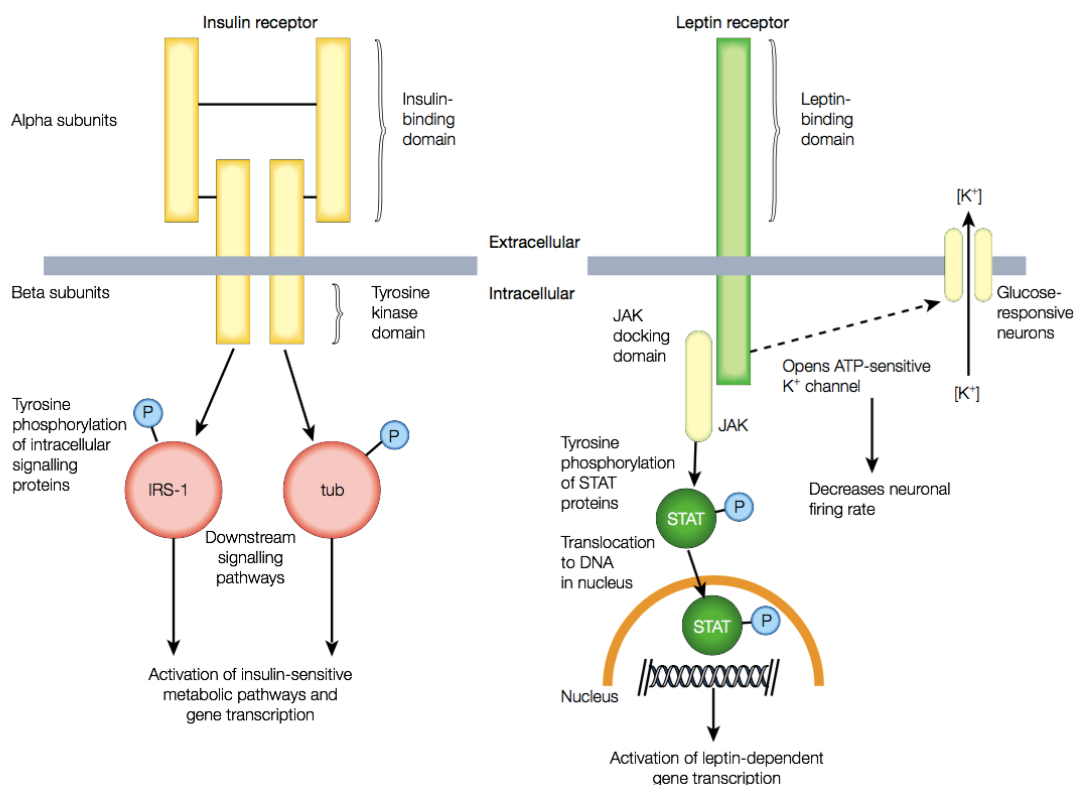


Figura 4. Estructura i senyalització dels receptors d'insulina i leptina [10].

En quant a la secreció d'insulina, l'efecte de l'augment de pes per reduir la sensibilitat en la insulina permet explicar com els nivells d'insulina varien en funció de les reserves de greix en l'organisme [41]. A mesura que s'augmenta de pes, s'incrementa la secreció d'insulina per compensar aquesta resistència a aquesta hormona amb la finalitat de mantenir els paràmetres de glucosa en nivells estables. L'augment de la secreció d'insulina a mesura que avança l'obesitat, per augmentar el lliurament d'insulina al cervell, ajuda a limitar l'augment de pes [42].

Es conegut que el control de la ingesta i de la despesa energètica es pot veure influenciat per l'exercici i l'activitat física [43]. L'activitat física és tot aquell moviment que realitza l'individu durant el dia a dia que implica una despesa energètica, en canvi l'exercici és un tipus d'activitat física estructurada i planejada amb l'objectiu de millorar algunes característiques físiques com la força, la potència, la velocitat i la resistència aeròbica, entre altres [44].

En diversos estudis s'ha vist que tant l'exercici com l'activitat física tenen efectes sobre les regions de l'hipotàlem involucrades en el control del balanç energètic, ja sigui augmentant la sensibilitat en front a hormones com la leptina o la insulina [45], [46], o afectant a la senyalització de regions de l'hipotàlem relacionades amb la regulació de la ingesta i la despesa energètica [47], [48], [49].

D'altra banda, s'han fet estudis, la majoria en ratolins, sobre quin efecte té sobre les regions de l'hipotàlem que regulen el pes corporal i el balanç energètic el fet de viure en un entorn enriquit (EE) [50], [51]. Un EE consisteix en un habitatge d'animals caracteritzada per un augment de l'espai, l'activitat física i les interaccions socials, que al seu torn augmenta l'estimulació sensorial, cognitiva, motora i social [52]. Els iglús, les rodes, els laberints de tubs i altres objectes de l'entorn de l'habitatge fomenten aquesta estimulació sensorial cognitiva,

social i motora, promovent l'exploració i la interacció (**Figura 5**). El disseny dels objectes del recinte canvia regularment per presentar un entorn nou, al qual els ratolins es veuen obligats a adaptar-se [53].



Figura 5. Exemple d'ambient enriquit en una gàbia per a ratolins [53].

L'ambient enriquit s'associa amb molts canvis adaptatius en el cervell, el comportament i el metabolisme en ratolins de diferents edats i antecedents genètics. Per tant, l'ambient enriquit és un paradigma útil per a un ampli camp d'experiments estudiant els efectes del medi ambient en les funcions del cervell, ja sigui la memòria, el control de la ingesta, l'aprenentatge... Els efectes de l'ambient enriquit es poden observar als ratolins amb una exposició d'una setmana i es poden veure en animals tan vells com amb animals de tant sols divuit mesos d'edat [54].

L'objectiu d'aquesta revisió és la realització d'una recerca bibliogràfica de les investigacions actuals sobre l'efecte de la activitat física i l'entorn enriquit en les regions hipotalàmiques involucrades en el control de la ingesta d'aliments i la despesa energètica. Més concretament ens centrarem en els canvis a nivell molecular i fisiològic de les zones hipotalàmiques que s'encarreguen de regular el pes corporal, ja sigui a nivell de senyalització i/o sensibilitat a nivell d'un dels principals reguladors del pes corporal, la leptina, o a nivell de les senyalitzacions de factors secretats per les neurones hipotalàmiques que comporten una alteració en el balanç energètic.

Mètodes

Mètode de recerca

Per fer la recerca bibliogràfica es va utilitzar la base de dades *PubMed*. Primer de tot es va fer una primera recerca utilitzant les següents paraules clau: *"exercise"*, *"hypothalamic"*, *"physical activity"* i *"weight"*. Es van utilitzar aquestes paraules clau ja que l'objectiu d'aquesta recerca és

esbrinar com efecte l'exercici i l'activitat física sobre l'hipotàlem a l'hora de controlar el pes corporal de l'organisme. També cal destacar que es va utilitzar la paraula "hypothalamic" en lloc de "hypothalamus" pel fet que es van trobar més articles relacionats amb l'objectiu plantejat. Es van utilitzar el connector AND entre les paraules "hypothalamic" i "weight" per trobar articles que parlessin sobre l'hipotàlem i el pes de l'organisme, però entre les paraules clau "exercise" i "physical activity" s'utilitzà el connector OR a fi de trobar articles que es realitzes l'experiment mitjançant la realització d'exercici o activitat física.

D'altre banda es va realitzar una segona recerca a la mateixa base de dades, PubMed, utilitzant les següents paraules clau: "enriched environment", "hypothalamic" i "weight". Amb aquestes paraules clau, la intenció era trobar articles que parlessin sobre la influència d'un ambient enriquit sobre les regions de l'hipotàlem encarregades de regular el pes corporal de l'organisme. A aquest cas s'utilitzà el connector AND per separar les paraules clau, ja que cercàvem articles que presentessin aquestes paraules en el seu experiment.

Procés de selecció dels articles

Per seleccionar els articles, uns dels criteris que vam aplicar va ser seleccionar els articles que presenten un factor d'impacte superior a 2. El factor d'impacte és una eina quantitativa per avaluar, categoritzar i comparar revistes, mitjançant la mesura de freqüència amb la qual els articles d'una revista han estat citats en un any o període [55]. Amb aquest criteri vam començar la recerca a partir de les paraules clau prèviament esmentades.

A la primera recerca realitzada, que tenia com objectiu trobar fonts bibliogràfiques per determinar la influència de l'exercici i l'activitat física sobre les parts de l'hipotàlem encarregades de controlar el pes corporal, vam trobar 547 articles a la base de dades. D'aquests 547 articles vam descartar tots aquells que estaven publicats des de fa més de 10 anys, i vam passar de tenir 547 articles a tenir-ne 282. D'aquests 282 articles restants vam analitzar el títol dels articles i vam descartar 245 articles, ja que segons el títol parlaven de temes que no tenien pràcticament res a veure amb el nostre. Es van descartar bastants d'articles pel fet que en el seu títol parlaven el sistema immunitari, la relació entre l'exercici i la amenorrea, pel fet que parlessin d'una altre regió del cervell com és l'hipocamp o parlaven de l'efecte de l'exercici físic en malalties com el càncer. Dels 37 articles restants vam analitzar els *abstracts* i es descartaren tots aquells articles que l'enfocament de l'experiment realitzat no ens aportava informació rellevant per a la nostra revisió. Això es degut a que la majoria d'articles descartats la relació entre el control energètic de l'hipotàlem i l'exercici físic era una part secundària de l'experiment, i no tenien gaire rellevància en la conclusió final. Així doncs, vam descartar 22 articles més, i ens vam quedar amb un nombre final de 15 articles (**Figura 6A**).

A la segona recerca realitzada, que consistia en trobar articles relacionats amb l'efecte de l'entorn enriquit sobre les zones hipotalàmiques que controlen la homeòstasis energètica, vam trobar inicialment 20 articles a la base de dades. D'aquests 20 articles vam descartar tots els articles que es trobaven publicats des de més de 10 anys i vam passar a tenir 15 articles, per tant en vam descartar 5. Igual que en la recerca anterior, vam llegir els títols i els *abstracts* dels 15 articles restants i vam descartar tots aquells articles que no tenien res a veure amb relació entre l'ambient enriquit i un control de l'hipotàlem sobre el pes corporal. Alguns d'aquest articles parlaven d'una altre regió del cervell com és l'hipocamp, o de com afecta l'ambient enriquit a la memòria i aprenentatge dels ratolins. Amb aquest criteri de selecció vam descartar 12 articles, i ens vam quedar amb un total de de 3 articles (**Figura 6B**). Finalment, hem de destacar que coneixent la bibliografia sobre l'EE, hem afegit un article que no es va trobar a la recerca realitzada utilitzant la base de dades PubMed, però que estava relacionat amb l'efecte de l'EE sobre la funcionalitat hipotalàmica del control del pes corporal.

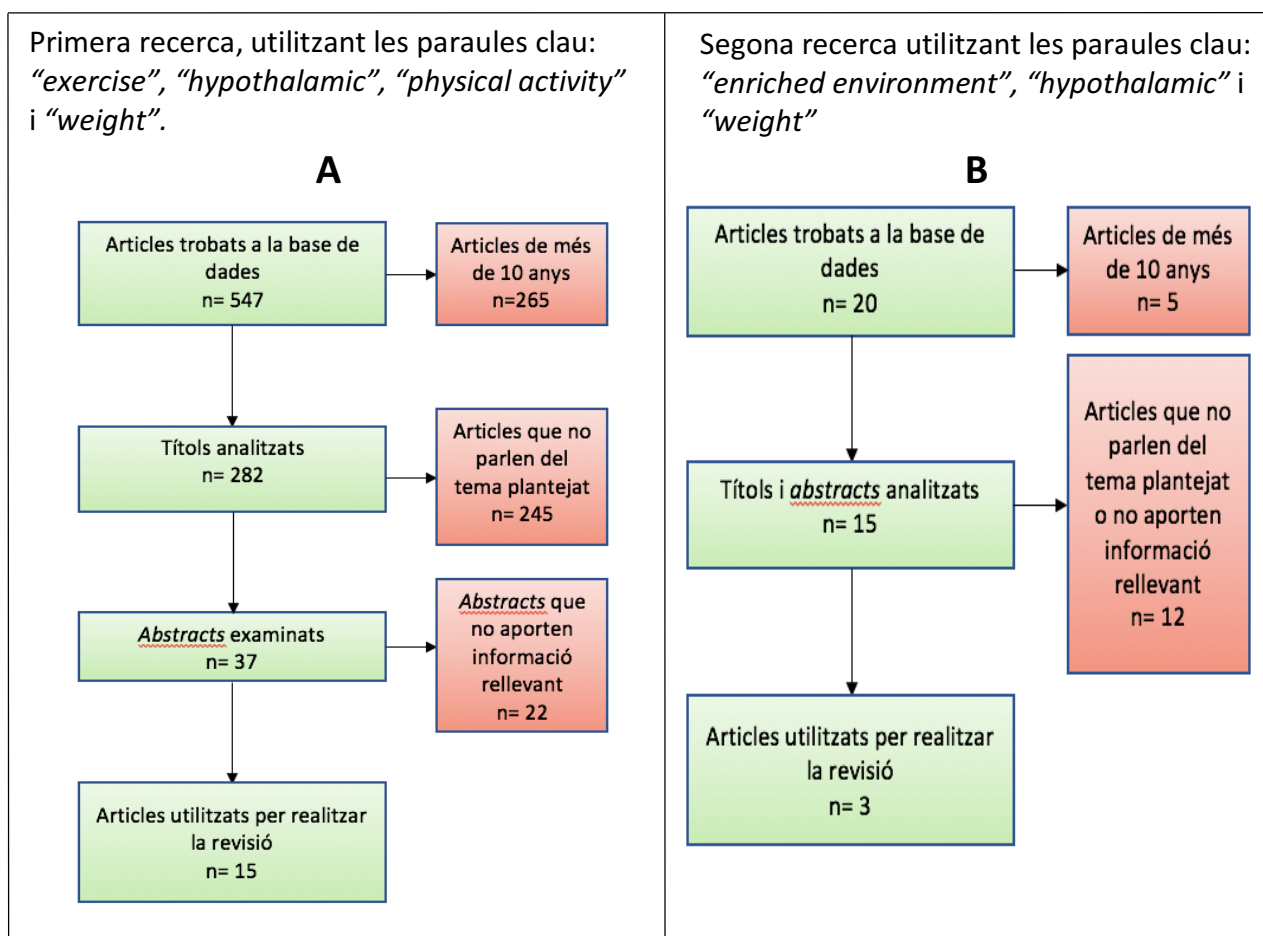


Figura 6. Procés esquematitzat de les dues recerques bibliogràfiques

Resultats

Taula 1. Articles seleccionats i ordenats cronològicament per l’any de publicació, de més modern a més antic, de la primera recerca sobre l’efecte de l’exercici i l’activitat física en el control hipotalàmic sobre el pes corporal.

Títol	Autors	Any de publicació	Espècie	Tipus d’exercici	Conclusió principal
<i>Effects of physical exercise on food intake and body weight: Role of dorsomedial hypothalamic signaling.</i>	<i>Zhang et al.</i>	<i>2018</i>	<i>Rates</i>	<i>Córrer en una roda.</i>	<i>L’exercici físic disminueix la ingesta d'aliments, evita l'obesitat i disminueix el pes corporal. Actua modulant l'activitat senyalitzadora del DMH.</i>

<i>Chronic exercise reduces hypothalamic transforming growth factor-β1 in middle-aged obese mice.</i>	<i>Silva et al.</i>	<i>2017</i>	<i>Ratolins C57B6J mascles</i>	<i>Nedar.</i>	<i>L'exercici crònic va suprimir l'eix TGF-β1 / IκB-α en l'hipotàlem i va millorar l'homeòstasi energètica en un model animal d'obesitat associat a l'envelliment.</i>
<i>Hypothalamic S1P/S1PR1 axis controls energy homeostasis in Middle- Aged Rodents: the reversal effects of physical exercise.</i>	<i>Rodrigues et al.</i>	<i>2016</i>	<i>Rates Wistar i ratolins.</i>	<i>Nedar.</i>	<i>L'eix hipotalàmic S1P/S1PR1 és important per al manteniment de l'equilibri energètic i proporciona noves idees sobre el mecanisme mitjançant el qual l'exercici controla les senyals anorexigèniques i termogèniques en el sistema nerviós central durant el procés d'envelliment.</i>
<i>The effect of physical exercise on orexigenic and anorexigenic peptides and its role on long-term feeding control.</i>	<i>Benite-Ribeiro, et al.</i>	<i>2016</i>	<i>Rates</i>	<i>No específica.</i>	<i>L'exercici físic regular disminueix la ingesta d'aliments i el pes corporal i millora les condicions relacionades amb l'excés de pes i l'obesitat.</i>
<i>Reduced metabolic disease risk profile by voluntary wheel running accompanying juvenile Western diet in rats bred for high and low voluntary exercise.</i>	<i>Ruegsegger et al.</i>	<i>2015</i>	<i>Rates</i>	<i>Córrer en una roda</i>	<i>L'activitat física, pot compensar l'adipositat en rates alimentades amb una dieta hipercalòrica.</i>

<i>Exercise Training does not Enhance Hypothalamic Responsiveness to Leptin or Ghrelin in Male Mice.</i>	<i>Borg et al.</i>	<i>2014</i>	<i>Ratolins mascles C57Bl6/J</i>	<i>Córrer en una cinta motoritzada</i>	<i>Els efectes de l'exercici que s'havien demostrat prèviament sobre la senyalització de les senyals hipotalàmiques i les respostes a la ingesta d'aliments poden limitar-se al període immediatament després de l'exercici, i no són resultats de canvis moleculars o estructurals estables que es produeixen en l'exercici</i>
<i>Voluntary Exercise Adapts the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Male Rats</i>	<i>Uribe et al.</i>	<i>2014</i>	<i>Rates Wistar mascles</i>	<i>Correr en una roda.</i>	<i>L'exercici físic, com córrer en una roda, adapta l'estat de l'eix HPT, a través de diferents vies de les observades durant la restricció alimentària.</i>
<i>Acute exercise suppresses hypothalamic PTP1B protein level and improves insulin and leptin signaling in obese rats.</i>	<i>Chiarreotto-Ropelle et al.</i>	<i>2013</i>	<i>Rates Wistar.</i>	<i>Nedar.</i>	<i>L'exercici físic restaura la senyalització d'insulina i leptina, almenys en part, reduint el nivell de proteïnes PTP1B a l'hipotàlem a través de la resposta antiinflamatòria central.</i>
<i>Early postweaning exercise improves central leptin sensitivity in offspring of rat dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation.</i>	<i>Sun et al.</i>	<i>2013</i>	<i>Rates Sprague-dawley femelles</i>	<i>Córrer en una roda.</i>	<i>L'exercici durant el deslletament millora la sensibilitat central de la leptina i la senyalització en aquest model.</i>

<i>The Beneficial Effects of Early Short-Term Exercise in the Offspring of Obese Mothers are Accompanied by Alterations in the Hypothalamic Gene Expression of Appetite Regulators and FTO (Fat Mass and Obesity Associated) Gene.</i>	<i>Caruso et al.</i>	<i>2013</i>	<i>Rates Sprague-dawley femelles</i>	<i>Córrer en una roda</i>	<i>Els resultats de l'estudi donen suport a que l'exercici pot augmentar la sensibilitat hipotalàmica a les hormones circulants com la leptina i la insulina, promovent la pèrdua de pes i l'adipositat i la prevenció de guanyar pes per ser gestat en una mare obesa.</i>
<i>Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats.</i>	<i>Zhao et al.</i>	<i>2011</i>	<i>Rates Wistar.</i>	<i>Córrer en una roda motoritzada</i>	<i>L'exercici és un mimetitzant de la senyalització de la leptina en l'hipotàlem de rates Wistar.</i>
<i>Noradrenergic projections to the ventromedial hypothalamus regulate fat metabolism during endurance exercise.</i>	<i>Miyaki et al.</i>	<i>2011</i>	<i>Rates Sprague-dawley mascles.</i>	<i>Córrer en una cinta motoritzada</i>	<i>La informació sobre l'estat dels teixits perifèrics es transmet a través de projeccions noradrenèrgiques en el VMH i els seus mecanismes descendents per millorar l'oxidació d'àcids grassos durant l'exercici.</i>
<i>Voluntary Exercise Improves High-Fat Diet-Induced Leptin Resistance Independent of Adiposity.</i>	<i>Carhuatanta et al.</i>	<i>2011</i>	<i>Ratolins C57B6J mascles</i>	<i>Córrer en una roda</i>	<i>L'exercici físic influeix directament en la capacitat de resposta dels circuits del sistema nerviós central implicats en l'homeòstasi energètica induint un descens en el pes corporal.</i>

<i>Increased Noradrenergic Activity in the Ventromedial Hypothalamus during Treadmill in Rats</i>	<i>Kitaoka et al.</i>	<i>2010</i>	<i>Rates Sprague-dawley mascles.</i>	<i>Córrer en una cinta motoritzada.</i>	<i>Durant l'exercici hi ha un increment de l'activitat noradrenèrgica en el VM, relacionat amb l'oxidació de greixos.</i>
<i>Three weeks of postweaning exercise in DIO rats produces prolonged increases in central leptin sensitivity and signaling.</i>	<i>Patterson et al.</i>	<i>2009</i>	<i>Rates mascles.</i>	<i>Córrer en una roda.</i>	<i>Un breu exercici en rates obesas induïdes per la dieta causa una resistència sostinguda a la obesitat a causa de un augment de la sensibilitat central de la leptina</i>

Taula 2. Articles seleccionats a la segona recerca i ordenats cronològicament per l'any de publicació, de més modern a més antic, sobre l'efecte de viure en un entorn enriquit en el control hipotalàmic sobre el pes corporal.

Títol	Autors	Any de publicació	Espècie	Conclusió principal
<i>Behavioral and physiological consequences of enrichment loss in rats.</i>	<i>Smith et al.</i>	<i>2017</i>	<i>Rates Sprague-dawley mascles</i>	<i>L'eliminació de l'ambient enriquit produeix un fenotip fisiològic amb qualitats similars a la depressió, incloent-hi la desregulació de l'eix hipotàlem-pituitari-adrenocortical i l'excés de menjar.</i>
<i>Accurate Measurement of Body Weight and Food Intake in Environmentally Enriched Male Wistar Rats</i>	<i>Beale, et al.</i>	<i>2013</i>	<i>Rates Wistar mascles</i>	<i>L'enriquiment ambiental no influeix en el pes corporal ni en la ingesta d'aliments a les rates Wistar masculines allotjades individualment, i per tant, pot ser utilitzat per a refinar les condicions de vida dels animals utilitzats en l'estudi de l'homeòstasi energètica sense comprometre el resultat experimental.</i>

<i>White to Brown Fat Phenotypic Switch Induced by Genetic and Environmental Activation of a Hypothalamic-Adipocyte Axis</i>	<i>Lei Cao et al.</i>	<i>2011</i>		<i>L'EE disminueix l'adipositat; augmenta la despesa energètica; causa resistència a l'obesitat; i indueix una transformació genètica, morfològica i funcional de WAT a BAT a través d'un mecanisme central amb hipotàlem BDNF</i>
<i>A sensitive period for environmental regulation of eating behavior and leptin sensitivity.</i>	<i>Mainardia et al.</i>	<i>2010</i>	<i>Ratolins</i>	<i>Tant l'ambient enriquit com l'activitat física van tenir un impacte sobre el comportament de l'alimentació, la producció/acció de leptina, la sensibilitat a la insulina i els circuits ARC afectats per l'ambient enriquit. L'eix leptina-hipotalàmic està millorat si l'estimulació ambiental s'aplica durant el desenvolupament.</i>

Discussió

A continuació parlarem de les investigacions actuals sobre com afecta l'exercici físic i l'entorn enriquit (EE) a les distintes parts de l'hipotàlem, com afecta a l'expressió de distintes proteïnes o pèptids de les cèl·lules d'aquestes regions i quines conseqüències té a nivell de la homeòstasi energètica.

Influència de l'exercici sobre les neurones del ARC: POMC/CART i NPY/AGRP

Els efectes de l'exercici físic sobre les neurones del ARC encara són incertes pel fet de que hi ha diversos estudis contradictoris [56]. Un exemple d'això és l'efecte de l'exercici físic sobre les neurones NPY. Hi ha estudis en rates sedentàries, les quals se les induïa diabetis, que presenten una elevada expressió de NPY tant en el PVN com en el ARC, en canvi en rates diabètiques entrenades mitjançant una cinta de córrer es produeix una supressió de l'efecte de la diabetis sobre l'expressió de NPY [57]. D'altra banda, també s'ha vist que després d'un exercici intens en rates s'incrementa l'expressió de NPY [58]. Aquestes discrepàncies poden ser produïdes degut a la diferent condició animal, diabètics i sans, però la modulació de l'expressió de NPY en el ARC per l'activitat física no està clara del tot [56].

En quant a les neurones POMC, s'ha vist una activació d'aquestes com a resultat de la realització d'exercici físic de forma regular [59]. En diversos estudis s'ha demostrat que després de la realització d'exercici augmenten els nivells de mRNA de POMC, i que es mantenen elevats durant almenys 3 setmanes després del cessament de l'exercici [59], [60].

Hi ha revisions que recolzen el fet de que el tipus o la durada de l'activitat física poden modular els efectes sobre els pèptids orexigènics i anorexigènics [56]. S'han fet estudis sobre l'efecte de l'entrenament aeròbic i exercicis aeròbics combinats amb exercicis de resistència sobre factors anorexigènics com el α -MSH i sobre factors orexigènics com AGRP i NPY en adolescents obesos [61]. L'entrenament aeròbic consistia en córrer en una cinta motoritzada, mentre que els exercicis aeròbics combinats amb exercicis de resistència consistia amb la realització d'exercicis aeròbics també amb una cinta de córrer motoritzada i la realització d'exercicis d'entrenaments musculars utilitzant bancs d'abdominals, premses... Els nivells de AGRP van augmentar en el grup que realitzà exercicis per millorar la resistència anaeròbica després de 6 mesos, seguit d'un descens després d'un any de teràpia que suposà un descens de la ingesta calòrica. En canvi en el grup de l'entrenament aeròbic provocà un augment dels nivells de α -MSH després d'un any de teràpia. Ambdós grups van reduir considerablement el seu pes corporal, l'índex de massa corporal i el greix durant la teràpia. En canvi el grup d'entrenament aeròbic reduí més la massa magra que el grup de la millora de la resistència aeròbica [61].

Per tant, els efectes de l'exercici físic sobre els pèptids de les neurones del nucli arquejat (POMC/CART i NPY/AGRP) són incerts pel fet de que hi ha resultats contradictoris. Així i tot, en la revisió comentada anteriorment, es planteja la hipòtesi de que l'activitat física a curt termini provoca un augment de l'expressió dels pèptids NPY i AGRP per compensar el cost energètic, mentre que els nivells de POMC i CART disminueixen per cooperar amb el sistema NPY/AGRP de mantenir el cost energètic de l'activitat física augmentant la ingesta calòrica [56]. En canvi durant l'activitat física a llarg termini, el cervell s'adapta als estímuls i als nivells de la despesa energètica provocant un augment de l'expressió de POMC i CART independentment dels nivells de NPY [56].

Efecte de l'exercici i l'activitat física sobre la sensibilitat i senyalització hipotalàmica de la leptina.

Com hem dit abans, la leptina és una de les principals reguladores e les neurones del ARC que s'encarreguen de controlar el balanç energètic de l'organisme [10]. Per tant s'han fet molt d'estudis on es comprova quina influència té la realització d'activitat física sobre la leptina, ja sigui a nivell de concentració plasmàtica, a nivell d'expressió del seu receptor o a nivell de l'expressió de components de la seva cascada de senyalització.

Per estudiar com varia aquesta sensibilitat de leptina a les cèl·lules hipotalàmiques del ARC, la majoria d'estudis utilitzen models de rates les quals descendeixen de mares que ingerien una dieta hipercalòrica durant la gestació i la lactància, fet que provocava que la seva descendència presentés un elevat pes corporal, augment de la adipositat i dels nivells de leptina, una alteració en la tolerància a la glucosa i una major susceptibilitat a patir obesitat durant l'edat adulta [62], [59]. Els resultats van suggerir que la realització de 3 setmanes d'exercici després del deslletament va millorar la sensibilitat central de la leptina i la seva senyalització sense afectar al pes corporal, a pesar d'observar una disminució de greix subcutani i retroperitoneal [62], encara que també hi ha estudis que mostren que tres setmanes d'exercici pot disminuir el pes corporal en rates obesas induïdes per la dieta [63]. En quant a la quantitat d'ingesta d'aliments, en funció del tipus d'exercici, la durada, la quantitat de greixos de la dieta entre

d'altres, s'ha vist un increment [64], un descens [65] o cap canvi [66] en la ingesta.

Es va observar que tres setmanes d'exercici en rates de descendència de mares alimentades amb una dieta hipercalòrica disminuí els nivells de leptina en el plasma sanguini [62], [66]. A pesar d'aquest descens s'ha vist en molts d'estudis que l'exercici augmenta la senyalització de la leptina en moltes àrees del cervell [66], modificant l'expressió de neuropèptids involucrats en la regulació del balanç energètic [67]. Es va veure que la disminució dels nivells de leptina en el plasma induït per l'exercici físic ve acompanyat per una reducció en l'expressió dels receptors de la leptina en el fetge, fet que reforça l'acció central de la leptina [68].

S'ha demostrat que una dieta hipercalòrica per part de la mare provoca una descendència amb un augment de NPY en el ARC, en canvi les rates exercitades després del seu deslletament disminuïren els nivells de NPY en el ARC [62], mentre que en altres estudis asseguren que l'exercici postdeslletament no influeix sobre l'expressió de NPY en el ARC [63]. D'altra banda s'ha observat que durant l'exercici també es produeix una disminució dels nivells de POMC en el ARC [62], a diferència d'altres estudis on mostren que els nivells augmenten [63]. Aquests resultats coincideixen amb el que s'ha dit abans sobre com influeix el tipus d'exercici en la ingesta, sent les neurones POMC uns dels principals reguladors [62].

Com hem dit abans, 3 setmanes d'exercici no protegeix a la descendència de mares consumidores de una dieta hipercalòrica en front a un augment de la massa corporal, mentre que si que produeix un augment en la senyalització i sensibilitat de la leptina canviant l'expressió de neuropèptids hipotalàmics involucrats en la regulació del balanç energètic [62]. Un estudi de *Patterson et al.* [45] mostrà que 3 setmanes d'exercici postdeslletament no va modificar la densitat neuronal de α -MSH o POMC en el ARC, en canvi sí que és produït un augment en la unió de la leptina al seu receptor i un augment en la seva senyalització sense augmentar els nivells de mRNA del receptor de leptina [45].

Per tant, l'exercici pot augmentar la sensibilitat hipotalàmica a les hormones circulants com la leptina i la insulina, promovent la pèrdua d'adipositat. Aquestes troballes tenen el potencial d'augmentar la consciència dels efectes beneficiosos de l'exercici al començament de la vida en resposta a l'obesitat materna i contribuir a millorar la nostra comprensió de l'impacte de la nutrició primerenca sobre els canvis metabòlics en l'edat adulta [59].

Acció de la interleucina 6 (IL-6) sobre l'hipotàlem

La IL-6 és una citocina que no només està involucrada en la inflamació i en respostes a agents infecciosos, en funció de les circumstàncies de l'organisme pot actuar com a pro-inflamatori o antiinflamatori [69]. En situacions d'obesitat, el teixit adipós està involucrat amb una secreció contínua de IL-6, fet que s'associa amb una inflamació sistèmica crònica [69]. L'exercici físic provoca un augment de IL-6 major que els nivells crònics provocats per el teixit adipós. Aquests pics de IL-6 provocats per l'exercici físic té un efecte antiinflamatori [70]. Aquesta IL-6 és produïda i s'allibera a partir del múscul esquelètic [71] que mitjançant la contracció muscular allibera factors antiinflammatoris. Aquests factors antiinflammatoris, com la IL-6 indueix una resposta antiinflamatòria, atenuant l'acció de productes inflamatoris sobre distintes regions de l'hipotàlem [72].

L'ARC de l'hipotàlem sembla ser una de les regions hipotalàmiques claus involucrats en la funció de la leptina, i per l'efecte de l'exercici es produeix un descens de la leptina circulant acompanyat d'un augment dels nivells de IL-6 circulants [43]. Un estudi interessant que es va realitzar va ser comprovar les conseqüències de la pèrdua de la IL-6 silenciant el gen que codifica

per aquesta interleucina en ratolins. El resultat va ser un augment en la obesitat a aquests tipus de ratolins [73]. Posteriorment, es va demostrar que el receptor de la IL-6 (IL-6R) és altament expressat en el ARC hipotalàmic, tant en les neurones POMC/CART com a les neurones NPY/AGRP [74], el qual presenta una col·localització amb una proteïna anomenada proteïna tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) en l'hipotàlem, demostrant que la IL-6 actua en el mateix tipus cel·lular que la proteïna PTP1B [46].

La proteïna PTP1B, una fosfatasa que es troba en els teixits diana per a la leptina i la insulina, i que ha estat investigada els últims anys com un factor clau en la resistència a la leptina i la insulina [75]. Els senyals inflamatoris pareixen ser les principals responsables de la sobreexpressió de PTP1B a ratolins obesos [75]. Es va veure que l'administració de factors inflamatoris com $TNF\alpha$ incrementà els nivells de mRNA de PTP1B [72]. Aquesta fosfatasa regula negativament la senyalització de la insulina desfosforilant proteïnes com el receptor d'insulina (IR) i el substrat de receptor d'insulina 1 (IRS-1) [76] i a la senyalització de la leptina desfosforilant proteïnes com la janus quinasa 2 (JAK2) [75]. Diverses investigacions suggereixen que l'exercici disminueix els nivells de PTP1B i les interaccions d'aquesta fosfatasa amb les proteïnes de la cascada de senyalització de la leptina i la insulina. Una de les causes d'aquesta disminució és l'augment de la resposta antiinflamatòria mediada per la IL-6 [75].

D'altre banda, la IL-6 també s'ha relacionat amb l'activació i expressió de factors de la cascada de senyalització de la leptina [77], [78]. Durant l'exercici físic, i per tant un augment dels nivells de IL-6 circulants, s'ha vist una fosforilació de proteïnes que formen part de la cascada de senyalització de la leptina com JAK2, proteïna senyalitzadora i activadora de la transcripció 3 (STAT3), les quinases Akt i ERK i el supressor de la senyalització de citocines 3 (SOCS3) [43]. Aquest augment en la fosforilació de factors de la cascada de senyalització del receptor de la leptina és independent a la leptina, ja que experiments amb rates després de 9 setmanes d'exercici hi havia un descens de la concentració de leptina circulat [43]. Per tant es possible que la IL-6 sigui necessària per a la fosforilació d'aquests factors [79]. També s'ha vist un increment en l'expressió de la proteïna SOCS3 durant l'exercici físic, fet que està intensament relacionat amb l'expressió de IL-6 [78].

Paper del factor transformador de creixement β (TGF- β) sobre l'homeòstasi energètica

Ara acabem de veure que durant l'exercici físic s'alliberen factors antiinflamatoris com la IL-6. D'altre banda s'ha vist que en situacions d'obesitat augmenta la concentració de factors inflamatoris en l'hipotàlem [80]. Un d'aquests factors inflamatoris que es veuen augmentats és el TGF- β [80]. Es sap que els nivells de TGF- β estan relacionats amb els nivells de TAB corporal, i que en rates amb obesitat es troba altament expressat en l'hipotàlem [81]. El tractament mitjançant una inhibició de TGF- β utilitzant anti-TGF- β protegeix a ratolins contra la obesitat i la diabetis [82].

Els ratolins que consumeixen una dieta hipercalòrica durant el procés d'envelliment tenen nivells elevats de proteïnes TGF- β i augmenta les respostes inflamatòries hipotalàmiques, que regulen negativament la seva homeòstasi energètica. No obstant això, l'exercici crònic redueix els nivells de proteïnes TGF- β i atenua la senyalització inflamatòria en l'hipotàlem, modulant el pes corporal i la despesa energètica en ratolins obesos de mitjana edat [83]. TGF- β pot tenir funció pro- o anti-inflamatòria en funció del teixit en que es troba, encara que els mecanismes pels quals ocorre no estan clars avui en dia [84].

S'ha demostrat que els nivells de TGF- β estan correlacionats amb l'índex de massa

corporal (IMC), el greix corporal i el volum d'oxigen consumit en humans. A més alts nivells de TGF- β estan associat a perfils metabòlics atípics [85]. Les estratègies per controlar la senyalització perifèrica i central TGF- β poden ser una estratègia innovadora per prevenir malalties metabòliques i inflamatòries, així com trastorns relacionats amb l'edat. Per tant, es pot utilitzar l'exercici com una estratègia no farmacològica i no invasiva [86]. Es va demostrar que 24 dies de exercici de natació en rates obesas comporta una disminució dels nivells de TGF- β [83].

En quant a la despesa energètica, s'ha observat que en rates que consumien una dieta hipercalòrica, i per tant augmentaven els nivells de TGF- β , es produïa un descens en el consum del volum d'oxigen, en l'eliminació de CO₂ i en la relació d'intercanvi respiratori [83]. Això és indicatiu de que utilitzen més greix per obtenir energia [87] o que presenten una disfunció en la despesa energètica [83]. Per comprovar-ho van comprovar els nivells de la proteïna desacoblant *UCP-1* en el TAM, observant una disminució del seu nivell. Posteriorment van demostrar que amb l'exercici físic es produïa un augment fins un 200% de l'expressió del gen codificant per *UCP-1* [83].

En conclusió, una dieta hipercalòrica induïx l'acumulació de TGF- β i l'expressió de gens inflamatoris en l'hipotàlem. Aquestes dades venen acompanyades per un guany de pes corporal i una modificació en la despesa energètica. Així hi tot, l'exercici crònic redueix els nivells de la proteïna TGF- β i la senyalització inflamatòria hipotalàmica. Paral·lelament, l'exercici protegeix contra l'obesitat, la reducció del consum d'aliments i l'augment de la termogènesi [83].

Seguidament destacarem dues regions hipotalàmiques, les quals hi ha investigacions molt recents que tenen una gran influència en el control de la ingesta i la despesa energètica: la regió VMH i la regió DMH, com ja hem destacat a la introducció.

Efecte de l'exercici sobre la regió VMH i la regió DMH

S'ha observat que l'exercici activa algunes neurones del VMH, mentre que rates que ingerien una dieta hipercalòrica disminuïa l'activitat d'aquestes neurones. Aquest resultat suggereix que aquestes neurones del VMH estan implicades en la regulació del pes corporal i responen en direccions oposades a les condicions ambientals, com ara la dieta i l'exercici [88]. La regió VMH també està involucrada en la homeòstasi de la glucosa i en la regulació del balanç energètic [89]. De fet, la injecció de leptina en el VMH provocà una millora en el metabolisme de la glucosa i un descens en el pes corporal [90].

Com ja hem explicat, l'exercici voluntari afavoreix el descens en el pes corporal i protegeix contra l'obesitat induïda per la dieta. Aquests efectes s'associen amb la sensibilitat millorada de la leptina i amb l'activació neuronal específica de l'exercici en VMH, independentment dels canvis en la massa greix. Aquestes novetats destaquen el poderós paper de l'augment de l'activitat física en la protecció contra l'obesitat i assenyalen la implicació d'àrees cerebrals específiques com a determinants clau dels efectes beneficiosos de l'exercici [88].

El VMH juga un paper important en l'oxidació d'àcids grassos [91]. S'ha observat que aquesta oxidació d'àcids grassos en rates és màxima quan la intensitat de l'exercici està entre un 45 i un 65% de consum màxim d'oxigen [92]. Durant la realització de l'exercici es produeix un augment de noradrenalina (NA) i dopamina (DA) en la regió extracel·lular del VMH [47]. La NA en el VMH s'ha demostrat, mitjançant microinjeccions d'aquesta catecolamina a aquesta zona de l'hipotàlem, que augmenta l'activitat dels nervis simpàtics [93] i augmenta els nivells d'àcids grassos lliures no esterificats (NEFAs) en sang com a conseqüència d'un augment en la lipòlisi

del TAB, provocant que puguin ser utilitzats com a combustible per a l'organisme [94]. Un augment de l'activitat noradrenèrgica en el VMH durant l'exercici, a aquest cas córrer en una cinta motoritzada, s'espera que estimuli la lipòlisis per via del sistema nerviós simpàtic (SNS), augmentant els nivells de NEFA sanguinis [47]. Les connexions noradrenèrgiques a l'hipotàlem deriven de la regió A1 del bulb raquidi i de la regió A2 en les proximitats del nucli del tracte solitari (NTS) [95]. Tant la regió A1 com la regió A2 comuniquen en el NTS, el qual integra la informació sobre l'estat energètic de l'organisme. L'increment de la concentració extracel·lular de NA en el nucli hipotalàmic, és degut a una activació d'aquestes neurones, que transmeten la informació sobre l'estat energètic dels teixits perifèrics [96]. Les neurones noradrenèrgiques, que estan projectades al VMH, s'activen en situacions d'hipoglucèmia [97] o en situacions on s'inhibeix l'oxidació de glucosa [97]. Durant l'exercici, aquestes neurones detecten aquests nivells baixos de glucosa i transmeten la informació al VMH, els quals reben la informació mitjançant β -adrenoceptors que están expresats en el VMH [96], a partir del qual activarà la activitat del SNS, parcialment a través de la substància gris periacuaductual (PAG). Això incrementarà la lipòlisis en el TAB augmentant el nivells de NEFA en sang i un augment de l'oxidació d'àcids grassos [47].

El VMH regula la homeòstasis energètica per mitjà del SNS [93]. El SNS innerva al TAB, i una activació simpàtica promou la lipòlisi i la secreció de NEFA i glicerol a la sang [98]. Neurones noradrenèrgiques estan projectades cap al VMH, les quals augmenten el metabolisme energètic per mitjà del SNS [94]. Com hem dit abans el VMH innerva el TAB, mentrestant altres neurones del VMH innerven altres regions del cervell, especialment a la PAG, que mitjançant projeccions del SNS innerven el TAB [99]. Per tant un increment de l'activitat noradrenèrgica en el VMH per l'efecte de l'exercici estimula la innervació del SNS al TAB mitjançant una transmissió sinàptica de PAG, augmentant l'oxidació d'àcids grassos durant l'exercici [47].

La concentració extracel·lular de DA també augmentà durant l'exercici i disminuï a nivells basals en acabar l'exercici [47]. Així hi tot, a diferència de l'oxidació d'àcids grassos i l'augment de la concentració de NA, hi ha un període de temps entre que comença l'exercici i es produeix un augment de la concentració de DA. Per tant les projeccions de les neurones dopaminèrgiques cap al VMH no estan involucrades en l'oxidació d'àcids grassos [47]. També es va mesurar els nivells de extracel·lulars de serotonina (5-HT) i es veure que no augmentaven durant l'exercici físic [47]. Es van mesurar perquè s'ha vist que micoinjeccions de 5-HT en el VMH produeix un augment d'activitat dels nervis simpàtics, per tant sembla que hi ha projeccions de neurones serotoninèrgiques cap al VMH que regulen el metabolisme energètic [93].

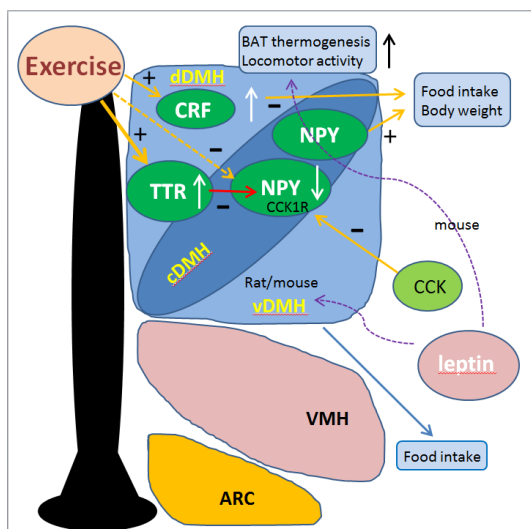


Figura 7. Influència de l'exercici sobre la regió DMH i les conseqüències sobre el balanç energètic [100]

D'altre banda, hi ha revisions que destaquen la influència de l'exercici físic sobre la regió DMH [100]. L'activitat física actua modulant l'expressió de distints pèptids com l'NPY, l'hormona alliberadora de corticotropina (CRF) i la transtiretina (TTR) que tenen influència directe sobre la DMH [100].

L'exercici voluntari afecta les senyals de CRF, TTR i NPY en el DMH [100]. L'exercici promou la senyalització de CRF i TTR que inhibeix la ingesta provocant una disminució del pes corporal [101], [102]. En canvi es produeix una disminució en la senyalització de NPY, el qual té un efecte orexigènic i per tant augmenta la

ingesta i el pes corporal . L'expressió de NPY també esta regulada negativament per TTR [103] i per la colecistoquinina (CCK) a través del seus receptors (CCK1R) [104]. La leptina també actua sobre la DMH promovent la termogènesis del teixit adipós i l'activitat motora, però si l'acció de la leptina a la DMH contribueix als efectes de l'exercici sobre el balanç energètic no està clar [105] (**Figura 7**).

L'eix S1P/S1PR1/STAT3

A l'hipotàlem, hi trobem el receptor d'esfingosina-1-fosfat (S1PR1), el qual mitjançant la senyalització Jak/STAT controla la homeòstasi energètica [106]. Durant l'exercici físic s'ha observat un augment dels nivells de S1P en el plasma [107], i sembla ser una bona diana terapèutica per a un control del pes corporal, la ingesta, la despesa energètica i el greix corporal [108], [109]. S1PR1 requereix les funcions de STAT3 en la seva senyalització per dur a terme les seves funcions del control del metabolisme energètic [110].

S'ha demostrat en diverses publicacions la importància de l'eix S1P/S1PR1/STAT3 en quant al control de la ingesta i despesa energètica. Aquests eixos es veuen fortament modificats en situacions d'obesitat. L'exercici és un mecanisme pel qual modifica aquests canvis produïts per l'obesitat i retorna a l'organisme l'homeòstasi energètica [106].

Primer de tot parlarem sobre l'eix S1P/S1PR1/STAT3. S1PR1, activat per S1P, produeix efectes anorexigènics a través de l'activitat de STAT3, que controla l'expressió de factors anorexigènics en les neurones de l'hipotàlem incrementant la despesa energètica i reduint la ingesta alimentària [111].

S'ha observat que rates d'edat mitjana tenen una major adipositat i una menor expressió de *UCP-1* en el TAM que rates d'edats més joves [106]. Aquest descens en els nivells de *UCP-1* venen acompanyats per un descens de S1PR1 i la fosforilació de STAT3 en l'hipotàlem [106]. Aquestes dades suggereixen que, almenys en una part, la senyalització defectuosa anorexigènica i termogènica en rates pot estar associada a una alteració en la senyalització S1PR1/STAT3 hipotalàmica [106].

Una alta expressió de S1P, resultant un augment d'aquesta proteïna en el sèrum, s'ha observat amb models d'animal obesos com a resultat de l'exercici físic [112]. Per tant es pot deduir que l'exercici modula l'expressió de S1P/S1PR1/STAT3, encara que els mecanismes que utilitza encara necessiten una major investigació [106]. Sembla que la concentració plasmàtica de S1P només arriba als alts nivells després d'haver realitzat exercicis d'alta intensitat, a través de l'augment de la producció d'esfingosina per múscul esquelètic en humans [113]. És demostrat que l'exercici físic, provocat per l'eix S1P / S1PR1 / STAT3, redueix els nivells de mRNA de NPY i que aquest fenomen es va associar amb el patró de la ingesta i despesa energètica en rates d'edat mitjana entrenades [106]. En el fluid cerebrospinal (CSF) es va veure un augment dels nivells de S1P, la qual cosa es va trasplantar CSF de rates joves i entrenades a rates d'edat mitjana. Es va veure un efecte anorexigènic a les rates de mitjana edat relacionat amb els nivells elevats de S1P en el CSF [106]. D'altra banda, en fenotips de ratolins obesos també es trobaren nivells elevats de S1P [114]. Aquesta paradoxa pot ser explicada pel fet de que en rates obeses, l'expressió de S1PR1 es molt petita comparada amb les rates entrenades [115]. A més aquests pocs nivells de S1PR1 estan relacionats amb una senyalització deficient d'STAT3 [116], ja que STAT3 és un activador transcripcional de *S1pr1*, per tant és produeix una retroalimentació positiva entre S1PR1 i STAT3 [117].

L'eix hipotàlem-pituïtària-tiroide (HPT)

Ja per acabar destacarem l'influència de l'activitat física sobre el control hipotalàmic del balanç energètic, destacarem la influència de l'eix HPT i com és afectat per l'exercici.

Els ajustaments de l'eix HPT a diferents estímuls correspon a una de les bases de l'homeòstasi energètica. La l'hormona alliberadora de tirotropina (TRH) es secretada per el PVN, la qual és regulada per hormones com la leptina, o per connexions neuronals del ARC [118], i arriba a la glàndula pituïtària i controla la síntesi i secreció de l'hormona estimulant de tiroides (TSH). La TSH activa la producció d'hormones tiroïdals (TH₅) la T₄ i T₃ [119]. És va avaluar com 14 dies d'exercici, sedentarisme amb restricció calòrica (RC) i un estres induït afectava a aquest eix en rates [120]. Els nivells de mRNA de pro-TRH en el PVN i els nivells de TSH en sang van disminuir en el grup exercitat i en el grup RC mentre que els nivells de tiroides (T₃) en sèrum va disminuir només en grup RC.

En quant al TAB únicament es va veure un descens d'aquest durant la pràctica de l'exercici i l'activitat física [121], fet que suposà una reducció dels nivells de leptina circulants [122]. Així hi tot, aquesta disminució dels nivells de leptina, no sembla ser suficient per afectar als nivells de mRNA de TRH en el PVN o als nivells sèrics de TSH [120]. Després de 1 setmana de córrer voluntàriament en una roda es va veure un descens en l'expressió de pro-TRH en el PVN, abans que el descens de TSH en sèrum en rates. En canvi, el contingut de TRH en el medi basal de l'hipotàlem (MBH) no es va veure afectat [120]. Això suggereix que l'exercici pot inhibir la sortida del TRH del MBH [123]. Aquesta inhibició de l'alliberament de TRH en el MBH és coherent amb la caiguda dels nivells de concentració de TSH en el sèrum [120].

Els nivells de TH₅ eren normals en rates exercitades, fet que suggereix que l'exercici pot augmentar els nivells de vida mitja de T₄ en sèrum [124] i en el mateix temps limitar l'alliberament de TH₅ contribuint als efectes protectors de l'exercici moderat sobre la freqüència cardíaca, el pes corporal i la regulació de la temperatura [120].

Per tant les adaptacions produïdes en rates amb accés voluntari a córrer en una roda són semblants a les adaptacions en humans que presenten una elevada activitat física, que mitjançant el manteniment de uns nivells estables de TH en sèrum comporta una adequada distribució de les reserves energètiques impedit una acumulació de greixos [125]. Aquestes dades demostren que l'exercici i l'activitat física adapta l'eix HPT a les necessitats requerides durant l'exercici físic [120].

Entorn enriquít (EE)

Finalment, estudiarem els efectes de l'EE sobre l'hipotàlem dels ratolins i com afecta al pes corporal del seu organisme. Primer de tot, hi ha estudis que asseguren que l'EE no té cap influència sobre el pes corporal de l'organisme [50]. Es va veure que el canvi de ratolins de un ambient estàndard a un EE, els quals eren introduïts en habitatges individuals, no va tenir efecte sobre el pes corporal després de 5 dies d'aclimatació i 7 dies d'estudi [50]. Aquests resultats coincideixen amb estudis anteriors on demostraren que l'addició de refugis i tubs de plàstic no va tenir efecte sobre el pes corporal [126]. En quant a la ingesta tampoc es va veure cap increment o descens per l'efecte de l'EE [50].

Contràriament, hi ha estudis anteriors que demostren que l'exposició de ratolins en un EE té un impacte sobre el comportament alimentari, sobre la producció/acció de la leptina i sobre la sensibilitat de la insulina. Encara que l'efecte de l'EE varia en funció de l'edat del ratolí,

ja que per exemple ratolins adults sembla que l'EE no té efecte sobre el sistema de leptina, en canvi en ratolins que des de el naixement estan exposats a un EE es veu un increment a la resposta de la leptina superior al que es produeix en ratolins durant l'exercici físic [51].

Es va comparar ratolins que van viure tota la seva vida en unes condicions estàndards amb ratolins que des de el seu naixement van ser exposats en un EE. Es va observar com presentaven els mateixos depòsits de greix, una reducció dels nivells de leptina plasmàtica, i una quantitat d'ingesta d'aliments semblant, suggerint que el sistema de control de la leptina s'ha ajustat a un augment en la sensibilitat de la leptina [51]. A més es va veure un increment en la expressió hipotalàmica del receptor de la leptina i una resposta millorada a la injecció de leptina segons la valoració de la fosforilació de STAT3 en el ARC i la reducció a la ingesta d'aliments [51]. Aquest augment en l'expressió del receptor de la leptina pot ser l'explicació d'aquest increment en la senyalització de la leptina, i STAT3 es considerat el principal efector de la senyalització de leptina en el ARC [127].

Les dades obtingudes en investigacions sobre l'efecte de l'EE sobre el control de l'homeòstasi energètica presenta tres importants diferències en l'efecte de l'activitat física. La primera és que els efectes de l'activitat motora sobre la sensibilitat de la leptina són menors que els ratolins que viuen des de que neixen en un EE. Segon, algunes característiques dels ratolins exercitats (reducció de l'adipositat i un augment en la ingesta) difereixen totalment del que es troben en ratolins que viuen des de que neixen en un EE suggerint així que els resultats de l'exercici físic no estan totalment continguts dins de la condició d'EE i viceversa. Tercer l'exercici físic no modifica tot el conjunt de contactes sinàptics estimuladors o inhibitoris en el ARC, mentre que l'EE sí que ho modifica [127], [45].

Quan els animals van ser retirats de l'EE i van ser guardats en una gàbia estàndard durant 1 mes (EE/ST), la millora de la sensibilitat a la leptina va desaparèixer però les modificacions de l'estructura hipotalàmica es van mantenir fins un cert punt i poden presentar un rastre en la condició viscuda durant el desenvolupament [127]. Curiosament la ingesta d'aliments va augmentar significativament en ratolins EE/ST, suggerint que la millora en la sensibilitat de la leptina observat en ratolins criats en un EE desapareix quan canvia el seu ambient. Conseqüentment la sensibilitat de l'hipotàlem en front a la leptina eren anormalment baixes i els animals per compensar aquest fet menjant més [127], [128].

D'altra banda, els ratolins criats en un EE van modificar les connexions sinàptiques activadores/inhidores en el ARC. Específicament les connexions de les neurones α -MSH i AGRP es van augmentar i disminuir respectivament [127]. Es va veure que aquest tipus de ratolins es va modificar els circuits neuronals que controlen l'homeòstasi energètica [127].

En quant a l'afecta de l'EE a la despesa energètica, s'ha demostrat com en ratolins de 3 setmanes d'edat que són introduïts en un EE es produeix una "marronització" del TAB [129]. Aquesta "marronització" del TAB està provocada per un augment de l'expressió del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) a l'hipotàlem, el qual activa al SNS i activa el programa de diferenciació del TAB, produint la conversió dels adipòcits en *brites*, [130]. Aquests *brites* tenen característiques termogèniques del TAM, ja que presenten una major expressió de *UCP-1*, fet que està associat a una major despesa energètica [129].

Recapitulació i conclusió

Primer de tot cal destacar que els mecanismes en que l'exercici i l'activitat física actuen sobre la funcionalitat hipotalàmica involucrada en control del pes corporal són parcialment incerts. Això

ho poem veure pel fet de que hi ha varis articles contradictoris en la bibliografia trobada. Entrant més en detall, s'ha vist que durant l'exercici físic redueix els nivells de leptina circulants. Aquest fet pot ser provocat com a procés adaptatiu de l'organisme en front a un augment en la sensibilitat i senyalització dels receptors de la leptina. Els mecanisme pels quals augmenta la senyalització de la leptina podria ser per l'efecte de la IL-6, que mitjançant el seu paper antiinflamatori a l'hipotàlem podria inhibir els efectes de proinflamatoris com els de TGF- β , reduint així el fenotip obès de l'organisme.

D'altra banda, la majoria d'articles donen una major importància al ARC sobre el control del pes corporal. Però s'han trobat diversos articles on destaquen una major importància i una major influència de l'activitat física d'altres regions hipotalàmiques com el DMH i el PVN. Aquest fet és una evidència més de que encara queden més investigacions a realitzar sobre on i de quina manera influeix exercici i l'activitat física a l'hipotàlem.

En quant a l'eix S1P/S1PR1/STAT3 podria ser una possible explicació de l'augment de la senyalització de la leptina. El fet d'augmentar els nivells de S1P durant l'exercici provoca la fosforilació de un factor involucrat en la cascada de senyalització de la leptina, l'STAT3. Per tant, al augmentar els nivells de S1P, augmentarà la interacció amb el seu receptor i conseqüentment augmentarà els nivells de STAT3 fosforilat i la senyalització de la leptina es veurà augmentada.

Un altre eix que es veu modificat per l'efecte de l'exercici és l'eix HTA. Aquest eix, degut a l'exercici realitzat s'adapta a les necessitats requerides durant i després de la realització de l'exercici. Mitjançant l'exercici es permet modular els nivells de HT_s circulants a una concentració idònia per conduir a l'organisme cap un millor balanç energètic. Per tant és important una regulació d'aquest eix per controlar el pes corporal de l'organisme

Finalment, l'EE s'han observat controvèrsies en quant al seu efecte sobre la funcionalitat hipotalàmica que regula el pes corporal. El fet de que hi hagi investigacions que demostrin que l'EE no té efecte sobre aquestes regions hipotalàmiques pot ser pel fet de que els ratolins son criats en un ambient estàndard i que quan s'introdueixen en un EE ja no produeix cap efecte sobre l'homeòstasi energètica. En canvi si fossin criats ja des de que neixen en un ambient EE es podrien veure els seus efectes sobre el control hipotalàmic del pes corporal. Per tant podem concloure que perquè l'EE tingui efecte sobre el control del pes corporal, el ratolí ha de viure tota la seva vida en un EE, ja que els efectes poden desaparèixer si s'eliminés aquest EE. També, un altre factor determinant es que en l'experiment que demostren que l'EE no te cap efecte sobre el pes corporal, pot ser degut a que els ratolins són allotjats individualment en un EE, fet que contrasta amb els altres estudis on els ratolins són allotjats en grups en un EE. El fet de viure en grup es considera un fet necessari en un EE i en qualsevol estabulari, per tant, el fet de viure en gàbies individuals podria contrarestar l'influència d'aquest entorn, ja que els ratolins són animals socials.

Referències

- [1] J. A. Batsis, R. E. Nieto-Martinez, and F. Lopez-Jimenez, "Metabolic syndrome: From global epidemiology to individualized medicine," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 82, no. 5, pp. 509–524, 2007.
- [2] "Obesidad y sobrepeso." [Online]. Available: <http://new.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Accessed: 03-May-2018].
- [3] Y. Wang and H. Lim, "The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity," *Int. Rev. Psychiatry*, vol. 24, no.

- 3, pp. 176–188, 2015.
- [4] B. Medsker, E. Forno, H. Simhan, C. Juan, and R. Sciences, “HHS Public Access,” vol. 70, no. 12, pp. 773–779, 2016.
- [5] C. B. Saper and B. B. Lowell, “The hypothalamus,” *Curr. Biol.*, vol. 24, no. 23, pp. R111–R1116, 2014.
- [6] A. Toledano Gasca, “El hipotálamo : su complejidad morfofuncional y su capacidad para dirigir los sistemas reguladores del organismo,” *Monogr. la Real Acad. Nac. Farm.*, vol. 0, no. 0, p. 29, 2008.
- [7] T. L. Davidson, K. Chan, L. E. Jarrard, S. E. Kanoski, D. J. Clegg, and S. C. Benoit, “NIH Public Access,” vol. 19, no. 3, pp. 235–252, 2010.
- [8] “What is Hypothalamus, Parts of Hypothalamus with Pictures.” [Online]. Available: <http://www.humanbrainfacts.org/hypothalamus.php>. [Accessed: 18-May-2018].
- [9] M. Koch and T. L. Horvath, “Molecular and cellular regulation of hypothalamic melanocortin neurons controlling food intake and energy metabolism,” *Mol. Psychiatry*, vol. 19, no. 7, pp. 752–761, 2014.
- [10] M. W. Schwartz, S. C. Woods, D. Porte, R. J. Seeley, and D. G. Baskin, “Central nervous system control of food intake,” *Nature*, vol. 404, no. 6778, pp. 661–671, 2000.
- [11] J. K. van den Heuvel *et al.*, “Neuropeptide Y and leptin sensitivity is dependent on diet composition,” *J. Neuroendocrinol.*, vol. 26, no. 6, pp. 377–385, 2014.
- [12] S. C. Woods, R. J. Seeley, D. P. Jr, M. W. Schwartz, and M. W. Schwartz, “Linked references are available on JSTOR for this article : Signals That Regulate Food Intake and Energy Homeostasis,” vol. 280, no. 5368, pp. 1378–1383, 2016.
- [13] B. Glenn Stanley, S. E. Kyrkouli, S. Lampert, and S. F. Leibowitz, “Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: A powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity,” *Peptides*, vol. 7, no. 6, pp. 1189–1192, 1986.
- [14] R. J., “Metabolic changes of gross obesity,” *Physiotherapy*, vol. 59, no. 7, pp. 208–210, 1973.
- [15] R. Dutia *et al.*, “Effects of AgRP Inhibition on Energy Balance and Metabolism in Rodent Models,” *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e65317, Jun. 2013.
- [16] R. D. Cone *et al.*, “The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation.,” *Recent Prog. Horm. Res.*, vol. 51, p. 287–317; discussion 318, 1996.
- [17] J. Lau and H. Herzog, “CART in the regulation of appetite and energy homeostasis,” *Front. Neurosci.*, vol. 8, p. 313, Oct. 2014.
- [18] M. E. Bell, S. Bhatnagar, S. F. Akana, S. Choi, and M. F. Dallman, “Disruption of arcuate/paraventricular nucleus connections changes body energy balance and response to acute stress.,” *J. Neurosci.*, vol. 20, no. 17, pp. 6707–6713, 2000.
- [19] Y. Aponte, D. Atasoy, and S. M. Sternson, “AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training,” *Nat. Neurosci.*, vol. 14, no. 3, pp. 351–355, 2011.
- [20] R. B. S. Harris, “NIH Public Access,” vol. 1842, no. 3, pp. 414–423, 2015.
- [21] A. Models, “Overview of Animal Models of Schizophrenia,” *Neuroscience*, pp. 1–20, 2007.
- [22] L. M. Kow and D. W. Pfaff, “The effects of the TRH metabolite cyclo(His-Pro) and its analogs on feeding,” *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 38, no. 2, pp. 359–364, 1991.
- [23] V. E. Chaves, C. Q. Tilelli, N. A. Brito, and M. N. Brito, “Role of oxytocin in energy metabolism,” *Peptides*, vol. 45, pp. 9–14, 2013.
- [24] M. J. Waterson and T. L. Horvath, “Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding,” *Cell Metab.*, vol. 22, no. 6, pp. 962–970, 2015.
- [25] A. S. Garfield, D. D. Lam, O. J. Marston, M. J. Przydzial, and L. K. Heisler, “Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 20, no. 5, pp. 203–215, 2009.

- [26] Y. C. Shi *et al.*, "Arcuate NPY controls sympathetic output and BAT function via a relay of tyrosine hydroxylase neurons in the PVN," *Cell Metab.*, vol. 17, no. 2, pp. 236–248, 2013.
- [27] B. B. Fredholm and J. Karlsson, "Metabolic effects of prolonged sympathetic nerve stimulation in canine subcutaneous adipose tissue.," *Acta Physiol. Scand.*, vol. 80, no. 4, pp. 567–76, 1970.
- [28] K. A. Kaphingst, S. Persky, and C. Lachance, "NIH Public Access," vol. 14, no. 4, pp. 384–399, 2010.
- [29] P. J. Enriori, P. Sinnayah, S. E. Simonds, C. Garcia Rudaz, and M. A. Cowley, "Leptin Action in the Dorsomedial Hypothalamus Increases Sympathetic Tone to Brown Adipose Tissue in Spite of Systemic Leptin Resistance," *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 34, pp. 12189–12197, 2011.
- [30] R. Nogueiras *et al.*, "The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism," *J. Clin. Invest.*, vol. 117, no. 11, pp. 3475–3488, 2007.
- [31] W. Fan, A. Voss-Andreae, W.-H. Cao, and S. F. Morrison, "Regulation of thermogenesis by the central melanocortin system," *Peptides*, vol. 26, no. 10, pp. 1800–1813, Oct. 2005.
- [32] F. Edalat, "NIH Public Access," vol. 40, no. 6, pp. 1301–1315, 2012.
- [33] &NA;, "Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans," *Endocrinologist*, vol. 6, no. 4, p. 349, 1996.
- [34] D. G. Baskin, B. J. Wilcox, D. P. Figlewicz, and D. M. Dorsa, "Insulin and insulin-like growth factors in the CNS," *Trends Neurosci.*, vol. 11, no. 3, pp. 107–111, 1988.
- [35] D. G. Baskin, J. F. Breininger, and M. W. Schwartz, "Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y ...," *Diabetes*, vol. 48, no. April, pp. 828–833, 1999.
- [36] B. Cheatham and C. R. Kahn, "Insulin action and the insulin signaling network," *Endocr. Rev.*, vol. 16, no. 2, pp. 117–142, 1995.
- [37] D. G. Baskin, M. W. Schwartz, A. J. Sipols, D. A. D'Alessio, B. J. Goldstein, and M. F. White, "Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) expression in rat brain.," *Endocrinology*, vol. 134, no. 4, pp. 1952–1955, Apr. 1994.
- [38] R. Kapeller *et al.*, "Tyrosine phosphorylation of tub and its association with Src homology 2 domain-containing proteins implicate tub in intracellular signaling by insulin," *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 35, pp. 24980–24986, 1999.
- [39] L. A. Tartaglia *et al.*, "Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R," *Cell*, vol. 83, no. 7, pp. 1263–1271, 1995.
- [40] F. Peelman, L. Zabeau, K. Moharana, S. N. Savvides, and J. Tavernier, "Insights into signaling assemblies of the leptin receptor," *J. Endocrinol.*, vol. 223, no. 1, pp. T9–T23, 2014.
- [41] M. W. Schwartz, "Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms," *Diabetes Care*, vol. 20, no. 9, pp. 1476–1481, 1997.
- [42] K. S. Polonsky, B. D. Given, and E. Van Cauter, "Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects," *J. Clin. Invest.*, vol. 81, no. 2, pp. 442–448, 1988.
- [43] J. Zhao, Y. Tian, J. Xu, D. Liu, X. Wang, and B. Zhao, "Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats," *Lipids Health Dis.*, vol. 10, no. 1, p. 225, 2011.
- [44] C. Rica *et al.*, "SATISFACCIÓN EN LA ACTIVIDAD FÍSICA ," 2006.
- [45] C. M. Patterson, S. G. Bouret, A. A. Dunn-Meynell, and B. E. Levin, "Three weeks of postweaning exercise in DIO rats produces prolonged increases in central leptin sensitivity and signaling," *AJP Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 296, no. 3, pp. R537–R548, 2008.
- [46] E. C. Chiarretto-Ropelle *et al.*, "Acute exercise suppresses hypothalamic PTP1B protein

- level and improves insulin and leptin signaling in obese rats," *AJP Endocrinol. Metab.*, vol. 305, no. 5, pp. E649–E659, 2013.
- [47] R. Kitaoka, T. Fujikawa, T. Miyaki, S. Matsumura, T. Fushiki, and K. Inoue, "Increased noradrenergic activity in the ventromedial hypothalamus during treadmill running in rats," *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, vol. 56, no. 3, pp. 185–190, 2010.
- [48] G. N. Ruegsegger, R. G. Toedebusch, J. F. Braselton, C. K. Roberts, and F. W. Booth, "Reduced metabolic disease risk profile by voluntary wheel running accompanying juvenile Western diet in rats bred for high and low voluntary exercise," *Physiol. Behav.*, vol. 152, pp. 47–55, 2015.
- [49] G. N. Ruegsegger, K. R. Speichinger, J. B. Manier, K. M. Younger, T. E. Childs, and F. W. Booth, "Hypothalamic Npy mRNA is correlated with increased wheel running and decreased body fat in calorie-restricted rats," *Neurosci. Lett.*, vol. 618, pp. 83–88, 2016.
- [50] K. E. L. Beale *et al.*, "Accurate measurement of body weight and food intake in environmentally enriched male wistar rats," *Obesity*, vol. 19, no. 8, pp. 1715–1721, 2011.
- [51] M. Mainardi *et al.*, "A sensitive period for environmental regulation of eating behavior and leptin sensitivity," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 38, pp. 16673–16678, 2010.
- [52] J. Nithianantharajah and A. J. Hannan, "Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 7, no. 9, pp. 697–709, 2006.
- [53] A. M. Slater and L. Cao, "A Protocol for Housing Mice in an Enriched Environment," *J. Vis. Exp.*, no. 100, pp. 1–8, 2015.
- [54] K. M. Frick, "Effects of Environmental Enrichment on Spatial Memory and Neurochemistry in Middle-Aged Mice," *Learn. Mem.*, vol. 10, no. 3, pp. 187–198, 2003.
- [55] C. F. Ponce, "El Factor de Impacto (FI) en la evaluación de las revistas biomédicas= The Impact Factor (IF) in the evaluation of biomedical journals," *Sirvis área Educ. ...*, vol. 22, pp. 92–104, 2006.
- [56] S. A. Benite-Ribeiro, D. A. Putt, and J. M. Santos, "The effect of physical exercise on orexigenic and anorexigenic peptides and its role on long-term feeding control," *Med. Hypotheses*, vol. 93, pp. 30–33, 2016.
- [57] M. S. Shin *et al.*, "Treadmill exercise suppresses diabetes-induced increment of neuropeptide Y expression in the hypothalamus of rats," *Neurosci. Lett.*, vol. 346, no. 3, pp. 157–60, Aug. 2003.
- [58] J.-X. Chen, X. Zhao, G.-X. Yue, and Z.-F. Wang, "Influence of acute and chronic treadmill exercise on rat plasma lactate and brain NPY, L-ENK, DYN A1-13.," *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2007.
- [59] V. Caruso, H. Bahari, and M. J. Morris, "The beneficial effects of early short-term exercise in the offspring of obese mothers are accompanied by alterations in the hypothalamic gene expression of appetite regulators and FTO (fat mass and obesity associated) gene.," *J. Neuroendocrinol.*, vol. 25, no. 8, pp. 742–52, Aug. 2013.
- [60] C. Jiaxu and Y. Weiyi, "Influence of acute and chronic treadmill exercise on rat brain POMC gene expression.," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 32, no. 5, pp. 954–7, May 2000.
- [61] J. Carnier *et al.*, "Aerobic training (AT) is more effective than aerobic plus resistance training (AT+RT) to improve anorexigenic/orexigenic factors in obese adolescents.," *Appetite*, vol. 69, pp. 168–73, Oct. 2013.
- [62] B. Sun *et al.*, "Early postweaning exercise improves central leptin sensitivity in offspring of rat dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation," *AJP Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 305, no. 9, pp. R1076–R1084, 2013.
- [63] C. M. Patterson, A. A. Dunn-Meynell, and B. E. Levin, "Three weeks of early-onset exercise prolongs obesity resistance in DIO rats after exercise cessation.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 294, no. 2, pp. R290-301, Feb. 2008.
- [64] M. Monda, S. Amaro, and B. De Luca, "The influence of exercise on energy balance

- changes induced by ventromedial hypothalamic lesion in the rat.," *Physiol. Behav.*, vol. 54, no. 6, pp. 1057–61, Dec. 1993.
- [65] M. T. Kibenge and C. B. Chan, "The effects of high-fat diet on exercise-induced changes in metabolic parameters in Zucker fa/fa rats.," *Metabolism.*, vol. 51, no. 6, pp. 708–15, Jun. 2002.
- [66] B. E. Levin and A. A. Dunn-Meynell, "Chronic exercise lowers the defended body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 286, no. 4, pp. R771-8, Apr. 2004.
- [67] C. M. Patterson, A. A. Dunn-Meynell, and B. E. Levin, "Three weeks of early-onset exercise prolongs obesity resistance in DIO rats after exercise cessation.," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 294, no. 2, pp. R290-301, Feb. 2008.
- [68] S. Yasari, D. Wang, D. Prud'homme, M. Jankowski, J. Gutkowska, and J.-M. Lavoie, "Exercise training decreases plasma leptin levels and the expression of hepatic leptin receptor-a, -b, and, -e in rats," *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 324, no. 1–2, pp. 13–20, Apr. 2009.
- [69] A. M. W. Petersen and B. K. Pedersen, "The anti-inflammatory effect of exercise," *J. Appl. Physiol.*, vol. 98, no. 4, pp. 1154–1162, Apr. 2005.
- [70] D. Reihmane and F. Dela, "Interleukin-6: Possible biological roles during exercise," *Eur. J. Sport Sci.*, vol. 14, no. 3, pp. 242–250, 2014.
- [71] K. Ostrowski, T. Rohde, M. Zacho, S. Asp, and B. K. Pedersen, "Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running.," *J. Physiol.*, vol. 508 (Pt 3), pp. 949–53, May 1998.
- [72] J. M. Zabolotny, Y.-B. Kim, L. A. Welsh, E. E. Kershaw, B. G. Neel, and B. B. Kahn, "Protein-tyrosine Phosphatase 1B Expression Is Induced by Inflammation *in Vivo*," *J. Biol. Chem.*, vol. 283, no. 21, pp. 14230–14241, May 2008.
- [73] V. Wallenius *et al.*, "Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity," *Nat. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 75–79, Jan. 2002.
- [74] E. R. Ropelle *et al.*, "IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition.," *PLoS Biol.*, vol. 8, no. 8, p. e1000465, Aug. 2010.
- [75] J. M. Zabolotny *et al.*, "PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo.," *Dev. Cell*, vol. 2, no. 4, pp. 489–95, Apr. 2002.
- [76] B. J. Goldstein, A. Bittner-Kowalczyk, M. F. White, and M. Harbeck, "Tyrosine dephosphorylation and deactivation of insulin receptor substrate-1 by protein-tyrosine phosphatase 1B. Possible facilitation by the formation of a ternary complex with the Grb2 adaptor protein.," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 6, pp. 4283–9, Feb. 2000.
- [77] D. Aronson, M. A. Violan, S. D. Dufresne, D. Zangen, R. A. Fielding, and L. J. Goodyear, "Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle.," *J. Clin. Invest.*, vol. 99, no. 6, pp. 1251–1257, Mar. 1997.
- [78] E. E. Spangenburg, D. A. Brown, M. S. Johnson, and R. L. Moore, "Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression," *J. Physiol.*, vol. 572, no. 3, pp. 839–848, May 2006.
- [79] E. Wolsk, H. Mygind, T. S. Grøndahl, B. K. Pedersen, and G. van Hall, "IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle," *Am. J. Physiol. Metab.*, vol. 299, no. 5, pp. E832–E840, Nov. 2010.
- [80] J. Yan *et al.*, "Obesity-and aging-induced excess of central transforming growth factor- β 2 potentiates diabetic development via an RNA stress response," *Nat. Med.*, vol. 20, no. 9, pp. 1001–1008, 2014.
- [81] J. N. Fain, D. S. Tichansky, and A. K. Madan, "Transforming growth factor beta1 release by human adipose tissue is enhanced in obesity.," *Metabolism.*, vol. 54, no. 11, pp. 1546–51, Nov. 2005.
- [82] H. Yadav *et al.*, "Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3

- signaling," *Cell Metab.*, vol. 14, no. 1, pp. 67–79, 2011.
- [83] V. R. R. Silva *et al.*, "Chronic exercise reduces hypothalamic transforming growth factor - β 1 in middle - aged obese mice," vol. 9, no. 8, pp. 1926–1940, 2017.
- [84] R. R. Rao *et al.*, "Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis.," *Cell*, vol. 157, no. 6, pp. 1279–91, Jun. 2014.
- [85] H. Yadav *et al.*, "Protection from Obesity and Diabetes by Blockade of TGF- β /Smad3 Signaling," *Cell Metab.*, vol. 14, no. 1, pp. 67–79, Jul. 2011.
- [86] B. K. Pedersen and B. Saltin, "Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases," *Scand. J. Med. Sci. Sports*, vol. 25, pp. 1–72, Dec. 2015.
- [87] K. J. Kaiyala and D. S. Ramsay, "Direct animal calorimetry, the underused gold standard for quantifying the fire of life.," *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, vol. 158, no. 3, pp. 252–64, Mar. 2011.
- [88] K. A. Krawczewski Carhuatanta, G. Demuro, M. H. Tschopp, P. T. Pfluger, S. C. Benoit, and S. Obici, "Voluntary exercise improves high-fat diet-induced leptin resistance independent of adiposity," *Endocrinology*, vol. 152, no. 7, pp. 2655–2664, 2011.
- [89] N. E. MILLER, C. J. BAILEY, and J. A. F. STEVENSON, "Decreased 'hunger' but increased food intake resulting from hypothalamic lesions.," *Science*, vol. 112, no. 2905, pp. 256–9, Sep. 1950.
- [90] Y. Minokoshi, M. S. Haque, and T. Shimazu, "Microinjection of leptin into the ventromedial hypothalamus increases glucose uptake in peripheral tissues in rats.," *Diabetes*, vol. 48, no. 2, pp. 287–91, Feb. 1999.
- [91] Y. Nishizawa and G. A. Bray, "Ventromedial Hypothalamic Lesions and the Mobilization of Fatty Acids," *J. Clin. Invest.*, vol. 61, no. 3, pp. 714–721, Mar. 1978.
- [92] J. Achten, M. Gleeson, and A. E. Jeukendrup, "Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation.," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 34, no. 1, pp. 92–7, Jan. 2002.
- [93] T. Sakaguchi and G. A. Bray, "Effect of norepinephrine, serotonin and tryptophan on the firing rate of sympathetic nerves.," *Brain Res.*, vol. 492, no. 1–2, pp. 271–80, Jul. 1989.
- [94] A. B. Steffens, G. Damsma, J. van der Gugten, and P. G. Luiten, "Circulating free fatty acids, insulin, and glucose during chemical stimulation of hypothalamus in rats," *Am. J. Physiol. Metab.*, vol. 247, no. 6, pp. E765–E771, Dec. 1984.
- [95] A. B. Steffens, A. J. Scheurink, P. G. Luiten, and B. Bohus, "Hypothalamic food intake regulating areas are involved in the homeostasis of blood glucose and plasma FFA levels.," *Physiol. Behav.*, vol. 44, no. 4–5, pp. 581–9, 1988.
- [96] T. Miyaki *et al.*, "Noradrenergic projections to the ventromedial hypothalamus regulate fat metabolism during endurance exercise," *Neuroscience*, vol. 190, pp. 239–250, 2011.
- [97] M. G. de Vries, M. A. Lawson, and J. L. Beverly, "Hypoglycemia-induced noradrenergic activation in the VMH is a result of decreased ambient glucose," *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 289, no. 4, pp. R977–R981, Oct. 2005.
- [98] T. J. Bartness, Y. B. Shrestha, C. H. Vaughan, G. J. Schwartz, and C. K. Song, "Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 318, no. 1–2, pp. 34–43, Apr. 2010.
- [99] R. R. Bowers, W. T. L. Festuccia, C. K. Song, H. Shi, R. H. Migliorini, and T. J. Bartness, "Sympathetic innervation of white adipose tissue and its regulation of fat cell number," *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 286, no. 6, pp. R1167–R1175, Jun. 2004.
- [100] N. Zhang and S. Bi, "Effects of physical exercise on food intake and body weight: Role of dorsomedial hypothalamic signaling," *Physiol. Behav.*, p. #pagerange#, 2018.
- [101] S. . Heinrichs and D. Richard, "The role of corticotropin-releasing factor and urocortin in the modulation of ingestive behavior," *Neuropeptides*, vol. 33, no. 5, pp. 350–359, Oct. 1999.

- [102] F. Zheng, Y. J. Kim, T. H. Moran, H. Li, and S. Bi, "Central transthyretin acts to decrease food intake and body weight.," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, p. 24238, Apr. 2016.
- [103] A. F. Nunes, M. J. Saraiva, and M. M. Sousa, "Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased neuropeptide Y.," *FASEB J.*, vol. 20, no. 1, pp. 166–8, Jan. 2006.
- [104] S. Bi, K. A. Scott, A. S. Kopin, and T. H. Moran, "Differential Roles for Cholecystokinin A Receptors in Energy Balance in Rats and Mice," *Endocrinology*, vol. 145, no. 8, pp. 3873–3880, Aug. 2004.
- [105] P. J. Enriori, P. Sinnayah, S. E. Simonds, C. Garcia Rudaz, and M. A. Cowley, "Leptin action in the dorsomedial hypothalamus increases sympathetic tone to brown adipose tissue in spite of systemic leptin resistance.," *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 34, pp. 12189–97, Aug. 2011.
- [106] V. Ramon *et al.*, "Hypothalamic S1P / S1PR1 axis controls energy homeostasis in Middle- Aged Rodents : the reversal effects of physical exercise," vol. 9, no. 1, pp. 42–55.
- [107] M. Baranowski, M. Charmas, B. Długolecka, and J. Górski, "Exercise increases plasma levels of sphingoid base-1 phosphates in humans," *Acta Physiol.*, vol. 203, no. 3, pp. 373–380, Nov. 2011.
- [108] E. R. Ropelle *et al.*, "IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition.," *PLoS Biol.*, vol. 8, no. 8, p. e1000465, Aug. 2010.
- [109] B. Egan and J. R. Zierath, "Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation," *Cell Metab.*, vol. 17, no. 2, pp. 162–184, Feb. 2013.
- [110] Y. Liu *et al.*, "S1PR1 is an effective target to block STAT3 signaling in activated B cell-like diffuse large B-cell lymphoma.," *Blood*, vol. 120, no. 7, pp. 1458–65, Aug. 2012.
- [111] H. Münzberg, L. Huo, E. A. Nillni, A. N. Hollenberg, and C. Bjørbæk, "Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Regulation of Hypothalamic *Proopiomelanocortin* Gene Expression by Leptin," *Endocrinology*, vol. 144, no. 5, pp. 2121–2131, May 2003.
- [112] G. M. Kowalski, A. L. Carey, A. Selathurai, B. A. Kingwell, and C. R. Bruce, "Plasma Sphingosine-1-Phosphate Is Elevated in Obesity," *PLoS One*, vol. 8, no. 9, p. e72449, Sep. 2013.
- [113] M. Baranowski *et al.*, "Exercise increases sphingoid base-1-phosphate levels in human blood and skeletal muscle in a time- and intensity-dependent manner.," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 115, no. 5, pp. 993–1003, May 2015.
- [114] F. Samad, K. D. Hester, G. Yang, Y. A. Hannun, and J. Bielawski, "Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk.," *Diabetes*, vol. 55, no. 9, pp. 2579–87, Sep. 2006.
- [115] V. R. R. Silva *et al.*, "Hypothalamic S1P/S1PR1 axis controls energy homeostasis," *Nat. Commun.*, vol. 5, no. 1, p. 4859, Dec. 2014.
- [116] K. K. Bence *et al.*, "Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action.," *Nat. Med.*, vol. 12, no. 8, pp. 917–24, Aug. 2006.
- [117] H. Lee *et al.*, "STAT3-induced S1PR1 expression is crucial for persistent STAT3 activation in tumors.," *Nat. Med.*, vol. 16, no. 12, pp. 1421–8, Dec. 2010.
- [118] E. A. Nillni, "Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs.," *Front. Neuroendocrinol.*, vol. 31, no. 2, pp. 134–56, Apr. 2010.
- [119] R. H. Costa-e-Sousa and A. N. Hollenberg, "Minireview: The Neural Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis," *Endocrinology*, vol. 153, no. 9, pp. 4128–4135, Sep. 2012.
- [120] R. M. Uribe *et al.*, "Voluntary exercise adapts the hypothalamus- Pituitary-Thyroid axis in male rats," *Endocrinology*, vol. 155, no. 5, pp. 2020–2030, 2014.
- [121] V. M. Afonso and R. Eikelboom, "Relationship between wheel running, feeding,

- drinking, and body weight in male rats.," *Physiol. Behav.*, vol. 80, no. 1, pp. 19–26, Oct. 2003.
- [122] J. J. Zachwieja, S. L. Hendry, S. R. Smith, and R. B. Harris, "Voluntary wheel running decreases adipose tissue mass and expression of leptin mRNA in Osborne-Mendel rats.," *Diabetes*, vol. 46, no. 7, pp. 1159–66, Jul. 1997.
- [123] G. A. van Haasteren *et al.*, "Effects of long-term food reduction on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in male and female rats.," *J. Endocrinol.*, vol. 150, no. 2, pp. 169–78, Aug. 1996.
- [124] H. L. Katzeff and C. Selgrad, "Maintenance of thyroid hormone production during exercise-induced weight loss.," *Am. J. Physiol.*, vol. 261, no. 3 Pt 1, pp. E382-8, Sep. 1991.
- [125] L. P. Klieverik *et al.*, "Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo.," *Endocrinology*, vol. 150, no. 12, pp. 5639–48, Dec. 2009.
- [126] K. L. Robertson and N. E. Rowland, "Effect of two types of environmental enrichment for singly housed mice on food intake and weight gain.," *Lab Anim. (NY)*, vol. 34, no. 9, pp. 29–32, Oct. 2005.
- [127] J. M. Friedman, "Leptin at 14 y of age: an ongoing story.," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 89, no. 3, p. 973S–979S, Mar. 2009.
- [128] B. L. Smith *et al.*, "in rats," pp. 37–46, 2018.
- [129] L. Cao *et al.*, "White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis," *Cell Metab.*, vol. 14, no. 3, pp. 324–338, 2011.
- [130] L. Cao *et al.*, "Environmental and genetic activation of a brain-adipocyte BDNF/leptin axis causes cancer remission and inhibition.," *Cell*, vol. 142, no. 1, pp. 52–64, Jul. 2010.