

El sistema de inhibición GABAérgico implicado en la regulación de la ingesta alimentaria y obesidad

GABAergic inhibition system involved in the regulation of food intake and obesity

Sandoval-Salazar Cuauhtémoc,* Ramírez-Emiliano Joel,* Solís-Ortiz Silvia*

* Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud del Campus León, Universidad de Guanajuato.

RESUMEN

La ingesta alimentaria en el cerebro se regula a través de la interacción de vías de señalización y moléculas neuronales y hormonales. El ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC) está implicado en la regulación alimentaria. La función del GABA para estimular o inhibir la ingesta alimentaria parece depender del tipo de receptor GABA_A o GABA_B al que se une, tipo de célula que inhibe o desinhibe, sustancia que se libera (orexigénica o anorexigénica) y estructura cerebral en la cual participa. A nivel circulatorio, el sistema nervioso autónomo utiliza insulina, una hormona cuya liberación del páncreas parece regularse por el GABA en forma dependiente de los niveles de glucosa. Una vez liberada la insulina ingresa al SNC y a través del hipotálamo ayudará a reducir la ingesta alimentaria, por lo que también su liberación debe ser eficiente para evitar la ganancia de peso u obesidad. La participación del GABA fuera del SNC no es totalmente conocida, pero parece tener una función importante en la señalización paracrina, autocrina y endocrina. Al parecer estas funciones tienen efectos benéficos en la regulación del sobrepeso, obesidad, hipertensión e hiperglucemia. El equilibrio entre la ingesta de alimentos y peso requiere de mecanismos integrados que involucran las señales procedentes del sistema nervioso, tejido adiposo, así como la calidad de nutrientes, ambientales y psicosociales. Un desequilibrio entre la energía consumida y gastada contribuye a la aparición de obesidad, por lo que es necesario comprender la participación de moléculas como el GABA en alteraciones metabólicas para tratar de integrar los factores cerebrales y endocrinos que influyen en el desarrollo de la obesidad.

Palabras clave: GABA, glucosa, regulación alimentaria.

ABSTRACT

Food intake is regulated in the brain, through the interaction of signaling pathways and neuronal and hormonal molecules. The γ -aminobutyric acid (GABA), an inhibitory neurotransmitter of the central nervous system (CNS), is involved in food regulation. GABA function to stimulate or inhibit food intake seems to depend type GABA_A or GABA_B receptor that binds, cell type that inhibits or uninhibits, substance anorexigenic or orexigenic released and brain structure involved. GABA synthesis, like other neurotransmitters, requires glucose. GABA levels in the brain are regulated by the hypothalamus, pituitary gland and prefrontal cortex to maintain a metabolic balance. Insulin release from the pancreas seems to be regulated by GABA-dependent glucose levels. Thus insulin released reaches the CNS to participate through the hypothalamus in the reduction of food intake. The involvement of GABA out of the CNS not well understood, but apparently has an important role in paracrine signaling, autocrine and endocrine; these functions have shown benefits in the regulation of obesity, hyperglycemia and hypertension. Therefore, the balance between food intake, energy and weight requires integrated mechanisms involving signals from the nervous system, adipose tissue, as well as the quality of nutrients, environmental and psychosocial factors. An imbalance between the energy consumed and worn contributes to the onset of obesity, so it is necessary to understand the participation of molecules such as GABA in metabolic disorders, to integrate brain and endocrine factors influencing in the development of obesity.

Key words: GABA, glucose, food intake.

Correspondencia: Silvia Solís Ortiz.
Departamento de Ciencias Médicas.
División de Ciencias de la Salud del Campus León.
Universidad de Guanajuato. 20 de Enero 929. Col. Obregón,
C.P. 36320. León, Guanajuato, México,
Tel.: 52(477)714-3812, Ext.: 16, Fax: 52(477)716-7623.
Correo electrónico: silviasolis17@prodigy.net.mx

*Artículo recibido: Agosto 2, 2013.
Artículo aceptado: Septiembre 11, 2013.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente la obesidad es un problema de salud pública con una prevalencia alta de aproximadamente 300 millones de adultos obesos y con 42 millones de niños con sobrepeso.¹ Esto ha llevado a realizar investigaciones que se enfocan en detectar el origen de la obesidad y los posibles tratamientos para decrementar su prevalencia en nuestra sociedad. Algunos de los estudios se han enfocado en las moléculas que regulan la ingesta alimentaria, los cuales sugieren que una alteración en sus mecanismos de acción podría ser el detonante de la sobreingesta alimentaria. Las moléculas que se han investigado incluyen las que estimulan el apetito (orexigénicas) y las que producen saciedad (anorexigénicas).^{2,3} Para mantener un equilibrio en la ingesta alimentaria parece que es necesaria la participación del sistema de inhibición modulado por el ácido γ -aminobutírico (GABA) en el cerebro.⁴ La alteración de alguna de las moléculas que regulan la ingesta podría ser el detonante de la obesidad. Esta revisión describe la participación del GABA en la regulación de la ingesta alimentaria que podría explicar, al menos parte, la obesidad y su posible función como modulador endocrino.

GABA EL PRINCIPAL NEUROTRANSMISOR INHIBIDOR EN EL CEREBRO

Entre 1950 y 1960 se determinó que la sustancia conocida en el cerebro como factor I era un neurotransmisor y posteriormente se identificó químicamente como GABA.^{5,6} GABA es un aminoácido neurotransmisor sintetizado a partir de la descarboxilación del glutamato por la enzima descarboxilasa de ácido glutámico (GAD).⁷ Desde hace tiempo se conoce que el GABA existe en las plantas y las bacterias, donde tiene un papel metabólico en el ciclo de Krebs.⁸ En 1950, Roberts y Awapara descubrieron que había enormes cantidades de GABA en el sistema nervioso central de los mamíferos -1 mg por gramo- y que era prácticamente indetectable en otros tejidos.⁸ Sin embargo, GABA no fue aceptado como neurotransmisor hasta la década de 1960 después de una gran cantidad de experimentos.^{5,6,8}

El cerebro regula la necesidad de comer mediante señales transmisoras que se envían de una neurona a otra y entre estas moléculas se encuentra el GABA. El GABA es el neurotransmisor inhibidor en el sistema nervioso central de mamíferos, su función principal es el control de la excitabilidad neuronal e interviene en los procesos de información, plasticidad y sincronización.⁹ El GABA se sintetiza por acción

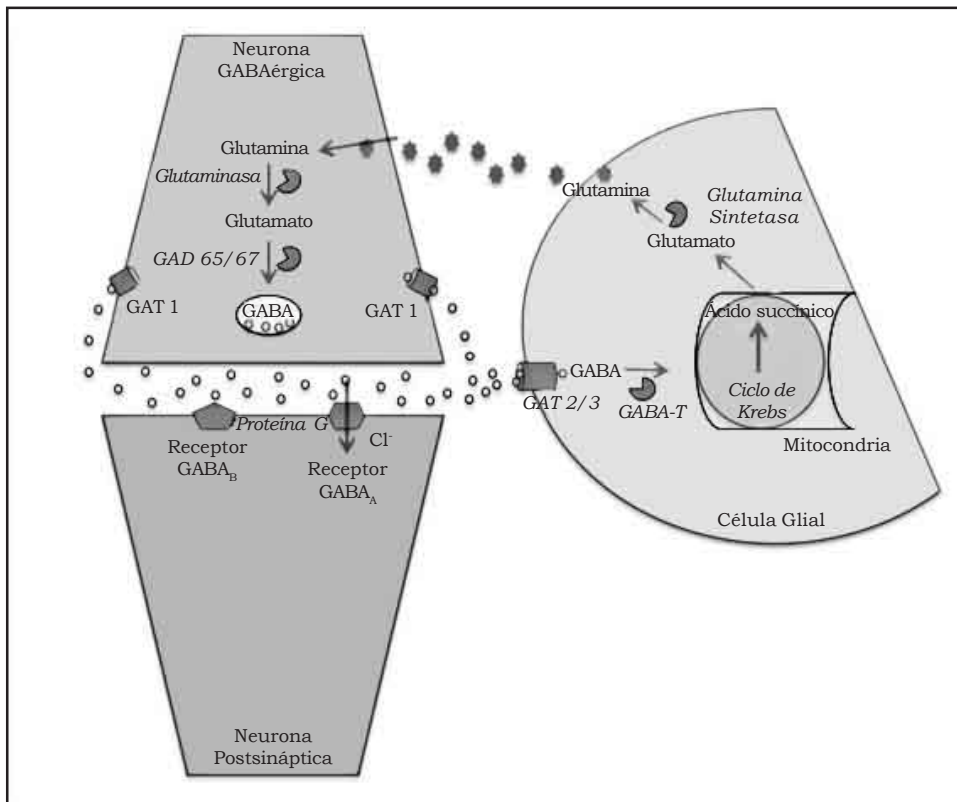


Figura 1. Sinapsis GABAérgica. La síntesis de GABA se inicia por la descarboxilación de Glutamato por la glutamato descarboxilasa (GAD); se empaqueta en vesículas luego de una entrada de Ca⁺⁺ y después se libera el contenido en la hendidura sináptica para luego unirse a receptores ionotrópicos (GABA_A) y receptores metabotrópicos (GABA_B). Luego de su unión a receptores, el GABA puede recapturarse por la glía o interneuronas y para de nuevo convertirse en glutamato.

de la GAD en sus dos isoformas 65 y 67.⁷ El GABA actúa sobre dos tipos de receptores: GABA_A, un receptor canal-ligando que hiperpolariza la neurona por un incremento en la conductancia de Cl⁻ con un efecto inhibitor rápido¹⁰ y media la acción postsináptica inhibitora;¹¹ y GABA_B, un tipo de receptor asociado a proteínas G que hiperpolariza a la neurona por un incremento en la conductancia de K⁺, disminución de la entrada de Ca⁺⁺ y con efecto inhibitor lento.¹⁰ Además el GABA puede modular su propia liberación en la pre-sinapsis a través de autorreceptores, lo que resulta en una desinhibición.^{10,12} Después de su síntesis, liberación y unión a receptores, el GABA es recapturado por la glía y por terminales nerviosas pre-sinápticas para nuevamente sintetizarse.¹³ La recapturación se lleva a cabo a través de transportadores que regulan la duración de acción y liberación del GABA al espacio extracelular de una manera dependiente de Ca⁺⁺.^{14,15} Estos transportadores están involucrados en la maduración del sistema GABAérgico en el cerebro y su alteración se correlaciona con varias enfermedades.^{14,15} En la glía, el GABA se degrada por acción de la enzima GABA transaminasa (GABA-T) a través de la reacción de transaminación del α-cetoglutarato y se produce L-Glu, lo cual lleva a la formación de semialdehído succínico (un modulador alostérico negativo de la enzima GAD).¹³ Este último componente se convierte en ácido succínico por acción de la deshidrogenasa de semialdehído succínico (SSADH) o en ácido γ-hidroxibutírico (GHB) por la reductasa de semialdehído succínico¹³ (Figura 1).

Moléculas implicadas en la ingesta alimentaria

Los modelos experimentales animales han mostrado que la regulación alimentaria desencadena la activación de señales neuronales, hormonales y vías neuropeptídicas. Entre las moléculas que regulan la ingesta específicamente en el hipotálamo se encuentran neurotransmisores como el GABA y glutamato, y neuropeptidos como el neuropeptido Y (NPY).⁴ A nivel circulatorio el sistema nervioso autónomo utiliza varias hormonas circulantes entre las que se encuentran la insulina y la leptina.^{2,3} Todas estas moléculas realizan los ajustes correspondientes para la ingesta de alimentos, metabolismo de nutrientes y modulación del apetito,⁹ a través del equilibrio entre sustancias orexigénicas y anorexigénicas^{2,3} (Tabla 1).

Las hormonas insulina y leptina se correlacionan directamente con el contenido de grasa corporal.^{16,17} Estas hormonas cuando llegan al sistema nervioso central activan o detienen la ingesta alimentaria y controlan el peso corporal dependiendo del tipo de célula en que actúan y las sustancias que estas células liberan (orexigénica u anorexigénica).¹⁸ Los estudios genéticos muestran que la mutación del gen que codifica para leptina produce hiperfagia y obesidad severa en ratones, y debido a esto el metabolismo de la glucosa en los adipocitos se modifica, con mayor secreción de leptina e insulina hacia el cerebro para tratar de limitar la ganancia de peso.¹⁸

Un desequilibrio crónico entre la ingesta alimentaria; el gasto energético, la cantidad y calidad del alimento, los procesos metabólicos, el almacenamiento de nutrientes; así como los factores ambientales pueden llevar a los individuos a desarrollar obesidad.^{19,20} La mayoría de los pacientes obesos son impulsivos y no resisten el consumir alimentos con lo cual generan y/o mantienen su obesidad.²¹ Por lo anterior, una conectividad deficiente en el sistema nervioso central podría ser un marcador de la vulnerabilidad entre la conducta anormal del apetito y el consumo alimentario en exceso.

RECEPTORES A GABA (GABA_A Y GABA_B) EN LA REGULACIÓN DEL APETITO

Los estudios experimentales animales muestran que la participación del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y los efectos paracrinos y endocrinos son esenciales para la comprensión de los mecanismos celulares implícitos en la regulación del apetito. Por ejemplo, durante la ingesta alimentaria el GABA aumenta su participación en el hipotálamo y en las neuronas GABAérgicas del núcleo arqueado sensibles a leptina.²² Además de las interneuronas GABAérgicas, las neuronas AgRP del hipotálamo liberan GABA para regular el balance energético, el peso corporal y la obesidad.^{15,23} Los experimentos con ratas han demostrado que no sólo el GABA, sino también el NPY y glutamato favorecen el apetito, la ingesta alimentaria y el aumento en la actividad de la enzima lipoproteinlipasa en el tejido adiposo.³

La participación del GABA en la conducta alimentaria se ha confirmado gracias al uso de fármacos agonistas y antagonistas a receptores de GABA en modelos experimentales con

Tabla 1. Moléculas implicadas en la ingesta alimentaria (péptidos, transmisores y hormonas).

Estructura	Moléculas orexigénicas	Moléculas anorexigénicas
Hipotálamo	GABA Neuropeptido Y (NPY) Proteína r-Agouti (AgRP) Orexinas Noradrenalina Glutamato Galanina Dinorfinas	Corticotropina(CRH) Urocortina Colecistoquinona (CCK) Pro-opiomelanocortina (POMC) Hormona estimulante de melanocitos (α-MSH) Serotonina
Periférico	Glucocorticoides Grelina	Insulina Leptina Péptido YY

roedores. En estructuras como el núcleo acumbes, la aplicación de agonistas a receptores a GABA estimula la ingesta alimentaria²⁴ y puede indicar que el GABA tiene doble acción en la ingesta alimentaria, por lo que su participación dependerá del tipo de estructura cerebral y de las neuronas que inerva,²⁵ así como a la presencia de receptores a GABA y péptidos.²⁶

Un mecanismo de activación que promueve el consumo de alimentos es la vía del área tegmental ventral (ATV) con proyección al núcleo acumbes (NAc) y con participación del área lateral del hipotálamo (AHL). Esta última área contiene neuronas que estimulan potencialmente la ingesta alimentaria

a través de fibras del estriado, corteza orbitofrontal, núcleo arqueado (NAR) y otras áreas del hipotálamo para la energía de la homeostasis. Estas neuronas estimuladoras parecen limitarse por la inhibición tónica mediada por GABA. Además pueden inervar al núcleo del tracto solitario (NTS) y en consecuencia atenuar la respuesta de las señales de saciedad, incrementando la cantidad del consumo alimenticio. El consumo de un alimento apetecible también implica la activación neuronal del NAc y el cuerpo estriado, a través de la activación de receptores a GABA que desinhiben el área hipotalámica lateral y por lo tanto estimula la alimentación²⁵ (Figura 2).

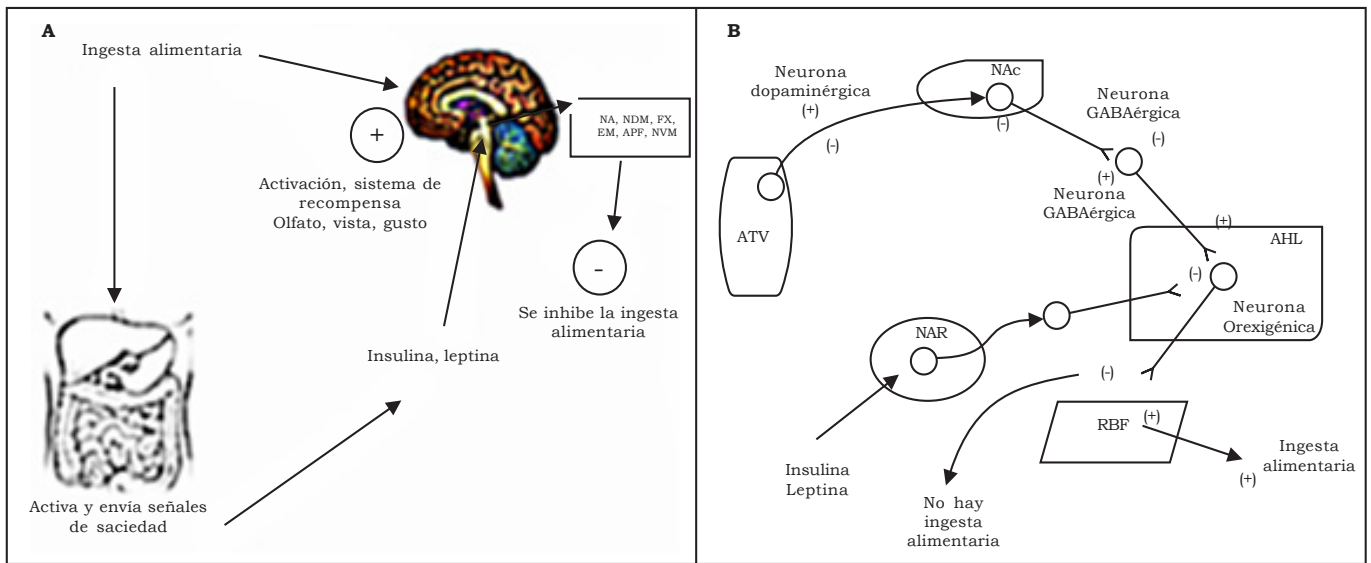


Figura 2. A) La ingesta alimentaria produce activación del sistema de recompensa y posteriormente el sistema digestivo envía señales de saciedad que inervan neuronas del hipotálamo para producir saciedad y detener la ingesta alimentaria. Núcleo arqueado (NA), Núcleo dorsomedial (NDM), Fórnix (FX), Eminencia media (EM), Área perifornical (APF), Núcleo ventromedial (NVM). **B)** Vía(+): La liberación de dopamina (DA) estimula del núcleo acumbes (NAc) y en consecuencia una neurona GABAérgica inhibe a otra neurona GABAérgica, esto resulta en una desinhibición de neuronas orexigénicas que estimula al rombencefalo (RBF) y favorece la ingesta alimentaria. vía (-): Sin liberación de DA, el NAc no se estimula, lo que resulta en la inhibición de neuronas orexigénicas sin estimulación de rombencefalo y sin ingesta alimentaria.

Tabla 2. GABA en la regulación de la ingesta alimentaria.

Fármacos	Agonistas/Receptor		Antagonistas/Receptor		Efecto
	GABA _A	GABA _B	GABA _A	GABA _B	
Olanzapina	Se une débilmente				Altera la señalización GABAérgica, modifica la funcionalidad del hipotálamo y tallo cerebral, favorece el balance energético positivo con una posible ganancia de peso y obesidad.
Bicuculina			x		En el núcleo paraventricular produce hiperglucemia.
Muscimol	x				En el hipotálamo estimula la alimentación durante 30 min y facilita la liberación de NPY, galinina y dinorfina.
Bacoflen		x			Reduce la ingesta de emulsiones sólidas altas en grasas, pero no de soluciones con sucrosa.
Bretazenil	x				Incrementa el cociente respiratorio, aumenta la utilización de carbohidratos, decrementa el contenido de grasa corporal y rescata al fenotipo de ratones obesos adultos.

Por ejemplo, la ingesta alimentaria que se induce por norepinefrina se inhibe por antagonistas a GABA y la inyección de GABA en la sustancia nigroestriatal inhibe la alimentación probablemente por la reducción de la transmisión dopaminérgica en la sustancia nigra.²⁷ Un experimento con pavos mostró que la inyección de muscimol por vía intracerebro-ventricular produjo incrementos en la ingesta alimentaria que pudieron atenuarse con un pretratamiento de picrotoxina.²⁸ Lo mismo sucedió con pollos de engorda y sugieren que la participación del GABA en este proceso es a través de receptores GABA_A, pero no de GABA_B.²⁹ La *tabla 2* muestra los fármacos olanzapina,³⁰ bicuculina,³¹ muscimol,²⁶ bacoflen^{32,33} y el bretazenil,³⁴ utilizados para determinar la función del GABA en la ingesta alimentaria.

Además de los receptores, los transportadores a GABA participan en la regulación alimentaria y los estudios muestran que la inactivación del transportador a GABA Vgat en las neuronas AgRP provoca pérdida de peso con incremento en la actividad locomotora.^{23,27} También se ha observado que los ratones sin el transportador Vgat disminuyen la estimulación alimentaria ejercida por la grelina;²⁷ en cambio, los ratones que sobreexpresan el transportador a GAT1 en el hipotálamo desarrollan obesidad que se caracteriza por incremento en el peso corporal y depósitos grasos con aumentos en los niveles de triglicéridos en 84%, colesterol en 44%, lipoproteínas de alta densidad en 24% y lipoproteínas de baja densidad en 61%, factores que afectan la función del GABA e interrumpen las vías de señalización hipotalámicas en el control del apetito.¹⁵ Lo anterior indica que tanto la alteración de receptores y transportadores en las aferencias y eferencias entre el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico (tejidos adiposo) podría modificar la regulación normal del peso corporal, la homeostasis energética, la sensibilidad a la insulina y los depósitos grasos.^{35,36}

GABA Y GLUCOSA PARA MANTENER LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA

Los circuitos nerviosos y los neurotransmisores que participan en la conducta alimentaria requieren de energía para llevar a cabo de forma eficiente su función. La glucosa es la fuente principal de energía para el cerebro³⁷ y estructuras del encéfalo como el hipotálamo y sus conexiones con la hipófisis, zona posterior y la corteza frontal regulan los niveles de glucosa y mantienen el equilibrio metabólico.²⁰ Los cambios en la concentración de glucosa pueden modificar la liberación de neurotransmisores en el cerebro;³⁸ por ejemplo, los periodos de hipoglucemia inhiben la liberación de GABA en la sustancia nigra y ATV (áreas que proyectan a la corteza frontal), incrementan la concentración de dopamina y desinhiben la corteza frontal.³⁷ En estudios con humanos se encontró que la desinhibición y asimetría de la corteza frontal de individuos obesos parece favorecer el desarrollo de desórdenes alimenticios, como los eventos de ansiedad con activación de apetito extremo.³⁹ Esta desinhibición pudiera ser por una deficiencia en el sistema de inhibición GABAérgica.

El cerebro tiene depósitos de glucosa en forma de glucógeno⁴⁰ que difieren según la región cerebral.⁴¹ Los estudios con ratas obesas indican que la obesidad se puede asociar con alteraciones en la glucosa.⁴¹ En la corteza cerebral, los aumentos de glucógeno almacenados en los astrocitos parecen ser consecuencia de una hiperglucemia leve; mientras que en el hipocampo y cerebelo de ratones obesos los niveles de glucógeno son menores comparados a los de ratones delgados.⁴¹ También es importante mencionar que al igual que las bajas concentraciones de glucosa, un alto consumo de glucosa y grasas induce apoptosis en el hipotálamo, con pérdida progresiva del balance alimenticio y con una ganancia de peso como resultado.⁴² Otros estudios con roedores han demostrado que 80 y 90% de la glutamina en astrocitos se deriva del glutamato vesicular en las neuronas,⁴³ lo cual sugiere que la obesidad puede asociarse con una menor producción de GABA debido a la perturbación del ciclo de GABA-glutamato-glutamina en el hipocampo de animales diabéticos.⁴¹

Para la regulación endocrina, el conocimiento de la señalización intercelular por parte de los neurotransmisores en el sistema nervioso periférico no se conoce por completo, pero se ha descubierto que tanto la excitación e inhibición, mediadas por glutamato y GABA pueden tener funciones fuera del sistema nervioso central como en el caso de los islotes pancreáticos de Langerhans con una señalización paracrina, autocrina³⁵ y endocrina.⁴⁴ Se ha detectado también la presencia de GABA en otros órganos y tejidos como el tracto genital, células linfoides e hígado,⁴⁵ cuya función no sólo es neurotransmisor, sino también de modulador endocrino.⁴⁶ Además de regular la excitabilidad en el sistema nervioso central, el GABA parece modular otras funciones fisiológicas esenciales como la presión arterial, los niveles de triglicéridos y colesterol.⁴⁷

GABA Y LA SECRECIÓN DE INSULINA EN EL PÁNCREAS

La insulina es la hormona del páncreas y sus niveles plasmáticos son proporcionales al contenido de grasa corporal.¹⁶ El GABA en forma dependiente de los niveles circulantes de glucosa parece regular la liberación de insulina.⁴⁸ Una vez que la insulina entra en el sistema nervioso central reduce la ingesta alimentaria,¹⁸ por lo que su liberación mediada por el GABA en las células del páncreas necesita ser eficiente para evitar el desarrollo de obesidad.

Actualmente se conoce bien la participación inhibitoria del GABA en el sistema nervioso central,⁹ pero también puede actuar como una molécula de señalización extracelular en los islotes pancreáticos.^{38,49} Su existencia en el páncreas se ha demostrado por la presencia de las enzimas GAD65 y GAD67^{38,50} y del transportador vesicular de aminoácidos inhibidores (VIAAT).⁵¹ Además del páncreas, en el tejido adiposo también existe la presencia del transportador vesicular específico a GABA (VGAT) y las subunidad NR1 del receptor GABAérgico y el transportador vesicular de glutamato (VGLUT) y subunidades receptoras GluR2/3 del glutamatérgico.³⁵ El GABA se encuentra dentro del citoplasma^{38, 48-50} retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias,⁵² la enzima GAD

cataliza su formación a partir del glutamato en las células β ,^{48,49} se captura en vesículas⁵⁶ densas que contienen insulina,^{50,54} y su recaptura es mediada por el transportador Vgat, a través de un gradiente dependiente de protones.⁵⁵ La liberación de GABA por exocitosis⁵⁵ depende las concentraciones de glucosa^{36,53} y se realiza a través del flujo de Ca^{++} en canales dependiente de voltaje.^{53,54} Una vez que se libera, actúa de una manera autocrina y paracrina sobre las células de los islotes para modular la secreción hormonal^{56,57} mediante la activación de los receptores a $GABA_A$ y $GABA_B$ y así modular la liberación de insulina y glucagón⁵⁸ (Figura 3).

La liberación de GABA en las células β se estimula por la glutamina extracelular que proporciona el sustrato para la GAD y la GABA transaminasa (GABA-T).⁴⁸ En ausencia de glutamina extracelular la glucosa contribuye a la formación de GABA a través de la aminotransferasa; por lo tanto, la formación y liberación de GABA en las células β se regula por glucosa, a través del incremento de la GABA-T.⁴⁸ El catabolismo de GABA puede influir en el ciclo de Krebs a través de la formación de succinato de semialdehído succínico y a la inversa, los cambios inducidos por la glucosa en la actividad mitocondrial podrían afectar la tasa de catabolismo del GABA y su liberación.⁴⁸ La L-glutamina en los islotes pancreáticos derivada de L-glutamato es predominantemente metabolizada a GABA.⁵⁹ Además de la glutamina, el páncreas parece sintetizar GABA a través de la L-leucina, la cual facilita el metabolismo de la L-glutamina derivada del L-Glutamato en el ciclo de Krebs.⁵⁹ El GABA en forma alternativa puede ser transaminado a semialdehído succínico (SSA) por la GABA-T,⁶⁰ la cual luego se oxida a ácido succínico por la SSA deshidrogenasa⁶¹ o se reduce a gamma hidroxibutirato por la SSA reductasa.⁶² El ácido oxo-4-metilpentanoico podría cambiar el flujo metabólico del GABA de gammahidroxibutarato a la producción de ácido succínico por la supresión de la actividad de la SSA

reductasa.⁶³ El metabolismo del ácido succínico en el ciclo de Krebs puede a su vez elevar los niveles celulares de ATP y activar los mecanismos de la secreción de insulina en las células β .⁵⁹ La sobreexpresión de GAD⁶⁵ en ratones transgénicos ha mostrado deteriorar la liberación de insulina⁶² y el aumento de L-glutamina extracelular ha mostrado incrementar la producción y liberación de GABA.⁵⁷ En otros experimentos se ha observado que una disminución de GABA produce aumento en la secreción de insulina.⁴⁸

La concentración intersticial fisiológica efectiva del GABA no se conoce en los islotes pancreáticos⁵⁸ y mantener los niveles regulados de GABA es esencial para el equilibrio de la secreción de insulina, glucagón⁵⁸ y la masa de las células β .⁶⁴ En presencia de glucosa la activación de los receptores a $GABA_A$ aumentan la secreción de insulina.⁵³ La liberación de GABA en las células β , ha mostrado ejercer un papel paracrina inhibitorio sobre la secreción de glucagón en las células α vecinas,⁶⁵ y en forma autocrina a través de los receptores $GABA_B$ como supresor de las células β sobre la secreción de insulina.^{49,53,57} En el tejido de pacientes sanos la liberación de GABA intersticial lleva a las células β y α a generar corrientes mediante la activación de receptores $GABA_A$, estas corrientes pueden incrementarse con pentobarbital y bloquearse con el antagonista SR9553.⁵⁸ En el tejido de pacientes con diabetes tipo 2 las subunidades del receptor a $GABA_A \alpha 1, \alpha 2, \beta 2$ y $\beta 3$, presentan regulación a la baja, pero sin afectarse otros sistemas de la señalización GABAérgica.⁵⁸ Dependerá entonces de los cambios en la concentración de glucosa si se inhibe o facilita la liberación de GABA en las células β .⁴⁸ Por ejemplo, en islotes pancreáticos aislados de rata, una concentración de glucosa 20mM disminuye el contenido y liberación de GABA, glutamato y aspartato.³⁸ En otros estudios una concentración de glucosa de 16.7 mmol/l aplicada junto con el antagonista CPG55845 a $GABA_B$ aumenta la liberación de insulina en islotes normoglucémicos y diabéticos tipo 2.⁵⁸ Una concentración de glucosa a 6mmol/l inhibe la liberación de glucagón⁶⁶ e insulina con el bloqueo de los receptores $GABA_A$,⁵⁷ y finalmente una dosis baja de glucosa a 1mmol/l inhibe la secreción de insulina por la activación de canales $GABA_A$ expresados en células β .⁶⁷ Esta inhibición se relaciona con una disminución en la probabilidad de apertura de canales de Ca^{++} ⁶⁷ por un efecto general dependiente de voltaje e inactivación de los canales implicados en el potencial de acción.⁶⁶ Lo anterior podría indicar que el GABA mediante la activación de receptores $GABA_A$ estimula la secreción de insulina de las células β .⁵⁷

De acuerdo con los niveles de expresión no modificadas de las subunidades del receptor a $GABA_B$ en los islotes pancreáticos, la modulación de la secreción de insulina por los receptores $GABA_B$ está intacta en las personas con diabetes tipo 2.⁵⁸ Ratones machos jóvenes adultos BALB/C sin la subunidad 1 en el receptor a $GABA_B$ presentan alteraciones similares al estado prediabético con niveles normales de glucosa en el ayuno, incremento en secreción de insulina, hiperplasia en los islotes y una incipiente resistencia a la insulina.⁶⁸ En éstos ratones carentes de la subunidad 1, los islotes pancreáticos no responden al GABA como los ratones

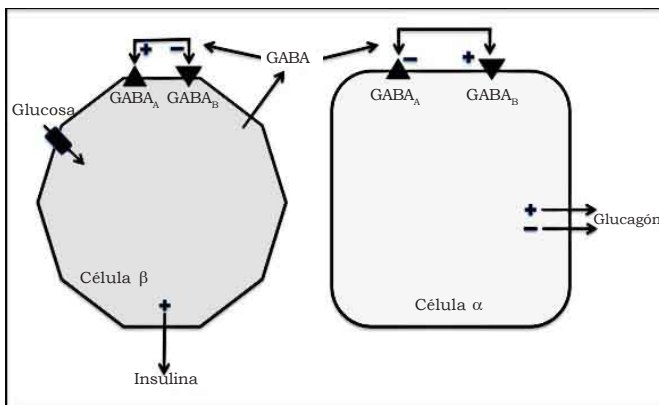


Figura 3. En presencia de glucosa las células β liberan insulina y GABA. **A)** Efecto autocrino del GABA sobre las células β : en presencia de glucosa se activan receptores $GABA_A$ y se favorece la liberación de insulina. **B)** Efecto paracrina del GABA sobre las células α : con glucosa se activa el receptor $GABA_A$ y se inhibe la liberación de glucosa y sin glucosa se activa el receptor $GABA_B$ para la posterior liberación de glucagón. (+) Liberación, (-) No liberación.

de tipo salvaje.⁶⁶ La aplicación de baclofen en ratones deficientes de la subunidad a GABA_B1 no afecta los niveles máximos de glucosa; sin embargo, en dosis dependiente no permite que la glucosa regrese a sus niveles basales después de 75 min del estímulo glucosídico.⁶⁸ Al parecer el baclofen parece inducir inhibición de la secreción de insulina y sugiere la participación de los receptores a GABA_B.⁶⁸ El GABA en cooperación con la insulina ha mostrado aumentar la proliferación y supervivencia de las células β a través de la vía PI3-K/Akt.⁴¹ El sistema señalización mediado por GABA en los islotes pancreáticos parece ser esencial para mantener la homeostasis de glucosa.⁵⁸ Es importante caracterizar las propiedades funcionales y farmacológicas de los receptores a GABA, para así poder llegar a conocer los mecanismos de la modulación y la liberación de hormonas en el páncreas que intervienen en la ingesta alimentaria.⁵⁸

EL GABA Y EL RIESGO DE OBESIDAD

La neurotransmisión GABAérgica modula la liberación de insulina, activa el sistema nervioso simpático⁶⁹ y participa de forma importante en el síndrome metabólico y regulación cardiovascular,⁷⁰ estos procesos intervienen en la patogénesis de la hipertensión que se induce por la obesidad.⁶⁹ Los incrementos en la ingesta alimentaria producen sobrepeso y obesidad, los cuales elevan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes, varios tipos de cáncer,^{71,72} alteraciones en la función cerebral y daño cognitivo.⁷³ Una función deficiente por parte del GABA ha mostrado producir incrementos en la presión sanguínea sistólica en ratas hipertensas y puede indicar qué cambios en los niveles del GABA están relacionados con enfermedades cardiovasculares.^{46,47}

La presencia del sistema GABAérgico en el páncreas está bien documentada,^{52,56,74} en dicho sistema la participación de los transportadores a GABA y glicina en los islotes de la rata indican que el complejo GAD-GABA es sensible al estímulo metabólico.⁷⁵ Esta sensibilidad sugiere que la señalización GABAérgica y glicinérgica ayudan a coordinar la función endocrina de los islotes pancreáticos.⁷⁵ El óxido nítrico, un potente regulador del tono vasomotor y la vasodilatación dependiente del endotelio,⁷⁶ parece estar también involucrado en la obesidad,^{77,78} y se ha encontrado que incrementos en los niveles de GABA sanguíneo se relacionan con una reducción de óxido nítrico en jóvenes obesos.⁷⁹ En la médula rostral ventrolateral de ratas obesas Zucker la inhibición del tono GABAérgico modulada por receptores GABA_A produce incrementos en la actividad del nervio simpático, la frecuencia cardíaca y presión arterial.⁸⁰ Lo anterior podría ser el resultado de eventos excitadores influenciados por angiotensina II y la reducción del GABA en la médula rostral ventrolateral y caudal.⁸⁰ La estimulación de la pituitaria anterior por GABA ha mostrado incrementar los niveles de la hormona de crecimiento y previene la creación de células grasas.⁴⁷ El ácido poligamma-glutámico, un polipéptido aniónico ha mostrado incrementar las concentraciones séricas de GABA y glutamato, con lo cual se ha reducido el riesgo cardiovascular e hipertensión.⁴⁷ Además de ayudar a producir la hormona del

crecimiento, estimula la pérdida de grasa corporal, promueve la circulación sanguínea y acelera el metabolismo del cerebro.^{47,81}

En la obesidad existe un proceso de inflamación crónica en el tejido adiposo que se relaciona con macrófagos, se asocia con resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa y al desarrollo diabetes tipo 2.⁸² Las células β requieren procesos de replicación y apoptosis para su mantenimiento, y la terapia con GABA en ratones diabéticos ha producido incrementos en la proliferación y masa celular de células β.⁶⁴ También han revertido la hiperglucemia y decrementado la población de células apoptóticas.⁶⁴ En condiciones *in vitro*, GABA ha mostrado proteger quizás por inhibición de células T y macrófagos a los islotes de la apoptosis inducida por las citocinas proinflamatorias.⁶⁴ Así, parece que el GABA podría contribuir a reducir los niveles de insulina y recuperar la masa de células β en ratones diabéticos.⁶⁴

El GABA actúa sinérgicamente con la insulina y en ratones obesos y diabéticos la administración de GABA oral reduce de manera significativa la ganancia de peso, inhibe la progresión de la obesidad y diabetes tipo 2 a través de la reducción de la cantidad total en los adipocitos.⁸² Estudios con ratones con dieta alta en grasa y tratamiento oral con GABA muestran pérdida de peso, inhibición de la resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, prevención y reducción de la obesidad y la diabetes tipo 2.⁸² En la obesidad que se asocia a diabetes tipo 2 la activación de receptores a GABA_A en el tejido adiposo, macrófagos y células T, inhiben los procesos inflamatorios dados en la encefalomielitis autoinmune experimental y artritis reumatoide en ratones.^{64,82} En modelos experimentales de ratón con diabetes tipo 1 la activación de receptores a GABA_A promueve la regeneración de células β pancreáticas y revierten la hiperglucemia.^{53,64,82} En otros modelos experimentales de diabetes tipo 1 se han observado modificaciones en los sistemas neurotransmisión⁴¹ por los eventos hiperglucémicos, que producen a largo plazo una disfunción en la homeostasis⁸³ y se afectan órganos como el riñón, ojos y nervios periféricos.⁸³

Las enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, hipertensión, cáncer, inflamación del intestino, artritis reumatoide, demencia y la ganancia de peso pueden prevenirse a través de una buena nutrición basada en el consumo de frutas y verduras.⁷⁰ Alimentos con alto contenido en GABA han mostrado disminuir el colesterol en el plasma sanguíneo y parecen tener efectos anti-obesidad.^{81,84} Pacientes hipertensos que consumieron diariamente leche fermentada con contenido de GABA mostraron mejorar su presión sanguínea, esto puede ser el motivo por el cual las personas vegetarianas tengan una baja incidencia a la hipertensión.⁴⁶ En resumen, el GABA parece ser el responsable de la regulación de varias funciones fisiológicas como la supresión de presión arterial alta, decrementar los triglicéridos de la sangre, colesterol y parece prevenir la obesidad.⁴⁷

CONCLUSIONES

Regular la ingesta alimentaria y el peso requiere la interacción del sistema nervioso, el páncreas, el tejido adipo-

so, los nutrientes, el metabolismo de cada individuo y los factores ambientales. Un desequilibrio entre la cantidad de energía consumida y gastada contribuye a la obesidad. El GABA un neurotransmisor del cerebro ha mostrado participar fuera de éste y regular el sobrepeso, la obesidad, la hipertensión e hiperglucemia. La participación del GABA en la obesidad no se conoce completamente por lo que son necesarios más estudios para encontrar las vías y moléculas cerebrales y endocrinas con efectos potenciales en reducir la obesidad.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que se contó con financiamiento parcial de la Universidad de Guanajuato para la realización de este trabajo y CONCYTEG apoyo 07-16-k662-054.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existe potencial conflicto de intereses que declarar.

REFERENCIAS

1. OMS. Organización Mundial de la Salud, 2011.
2. Tebar MF, Garaulet AM, Garcia PMD. Regulación del apetito, nuevos conceptos. *Rev Esp Obes* 2003; 1: 13-20.
3. Barreto L, Munar F, Acosta A, Terront A. Obesidad: fisiología de la ingesta (Primera parte). *Rev Colomb Cirug Plast* 2001; 7: 46-51.
4. Martinez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 337-45.
5. Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 109-19.
6. Owens DF, Kriegstein AR. Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nat Rev Neurosci* 2002; 9: 715-27.
7. Olsen RW, Betz H. GABA and g glycine. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (eds.). *Basic biochemistry Molecular, cellular, and medical aspects*. 7th Ed. Elsevier Academic Press 2006: 291-302.
8. Jorgensen EM. GABA. *WormBook*, ed. The C. elegans Research Community, *WormBook*, doi/10.1895/wormbook.1.14.1, (Accessed August 31, 2005 at <http://www.wormbook.org>).
9. Conti F, Minelli A, Melone M. GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: localization, development and pathological implications. *Brain Res Rev* 2004; 45: 196-12.
10. Walker M, Chan D, Thom M. Hippocampus and Human Disease. In: Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J (eds.). *The hippocampus book*. 1th. Ed. Oxford New York: Oxford University Press; 2007, p. 770-7.
11. Vizi ES, Kiss JP. Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 1998; 8: 566-07.
12. Möhler H, Benke D, Fritschy JM. GABA B-receptor isoforms Molecular architecture and distribution. *Life Sci* 2001; 68: 2297-300.
13. Oliveira BR, Oliveira GCR, Baldocchi PA, Castellan BL, Coutinho NJ, Ferreira SW, et al. Pharmacological and biochemical aspects of GABAergic neurotransmission: Pathological and neuropsychobiological relationships. *Cell Mol Neurobiol* 2004; 24: 707-28.
14. Treiman MD. GABAergic mechanisms in Epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 8-12.
15. Ma HY, Hu JH, Zhou XG, Zeng RW, Mei ZT, Fei J, et al. Transgenic mice overexpressing -aminobutyric acid transporter subtype I develop obesity. *Cell Res* 2000; 10: 303-10.
16. Ghamari-Langroudi M. Electrophysiological Analysis of Circuits Controlling Energy Homeostasis. *Mol Neurobiol* 2012; 45: 258-78.
17. Stanley BG. GABA: A Cotransmitter Linking Leptin to Obesity Prevention. *Endocrinology* 2012; 2057-8.
18. Geiger BM, Umberg EN, Photos EN. The reward deficiency hypothesis for obesity and other eating disorders. In: Kanarek RB, Lieberman HR (eds.). *Diet, Brain, Behavior: Practical Implications*. 1th. Ed. CRC Press, Taylor and Francis Group 2012: 103-32.
19. Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body Weight. *British J Nutr* 2000; 84: 417-27.
20. Milagro F, Marques-Lopes. Nervous system and obesity. *ANALES Sis San Navarra* 2002; 25: 41-52.
21. Cohen JI, Yates KF, Duong M, Convit A. Obesity, orbitofrontal structure and function are associated with food choice: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; 2: 1-8.
22. Vong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua SJr., Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. *Neuron* 2011; 71: 142-54.
23. Tong Q, Ye C-P, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci* 2008; 11: 998-00.
24. Stratford TR, Kelley AE. GABA in the Nucleus Accumbens Shell Participates in the Central Regulation of Feeding Behavior. *J Neurosci* 1997; 17: 4434-40.
25. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature Rev* 2006; 443: 289-95.
26. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Karla PS. Interacting Appetite-regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight. *Endocrine Rev* 1999; 20: 68-100.
27. Morley JE, Levine AS, Krahn DD. Neurotransmitter regulation of appetite and eating. In: Blinder BJ, Chaitin BF, Goldstein RS (eds.). *The Eating Disorders: Medical and Psychological Bases of Diagnosis and Treatment*. PMA Publishing Corp 1988: 11-19.
28. Denbow DM. Induction of food intake by a GABAergic mechanism in the turkey. *Physiol & Behav* 1991; 49: 485-88.
29. Jonaidi H, Babapour V, Denbow. GABAergic control of food intake in the meat-type chickens. *Physiol & Behav* 2002; 76: 465-68.
30. Weston-Green K, Huang X-F, Deng Chao. Alterations to melanocortinergic, GABAergic and cannabinoid neurotransmission associated with alanzapine-induced weight gain. *Plos One* 2012; 7: 1-12.
31. Kalsbeek A, Foppen E, Scholij I, Van Heijningen C, van der Vliet J, Fliers E, et al. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and Glutamate. *PLoS ONE* 2008; 3: 1-11.

32. Corwin RL. Bingeing rats: A model of intermittent excessive behavior? *Appetite*. 2006; 46: 11-15.
33. Cowin RL, Avena NM, Boggiano MM. Feeding and reward: Perspectives from Three Rat Models of Binge Eating. *Physiol Behav* 2011; 104: 87-97.
34. Varela L, Horvath TL. AgRP neurons: a switch between peripheral carbohydrate and lipid utilization. *EMBO J* 2012; 31: 4252-4.
35. Nicolaysen A, Gammelsaeter R, Storm-Mathisen J, Gundersen V, Iversen PO. The components required for amino acid neurotransmitter signaling are present in adipose tissues. *J Lipid Res* 2007; 48: 2123-32.
36. Reetz A, Solimena M, Matteoli M, Folli F, Takei k, De Camilli P. GABA and pancreatic f-cells: colocalization of glutamic acid decarboxylase (GAD) and GABA with synaptic-like microvesicles suggests their role in GABA storage and Secretion. *The EMBO J* 1991; 10: 1275-84.
37. Page KA, Seo D, Belfort-DeAguiar R, Lacadie C, Dzuira J, Naik S, et al. Circulating glucose levels modulate neural control of desire for high-calorie foods in humans. *J Clin Invest* 2011; 121: 4161-9.
38. Pizarro-Delgado J, Braun M, Hernandez-Fisac I, Martin-Del-Rio R, Tamarit-Rodriguez J. Glucose promotion of GABA metabolism contributes to the stimulation of insulin secretion in β -cells. *Biochem J* 2010; 431: 381-9.
39. Ochner CN, Green D, van Steenburgh JJ, Kounios J, Lowe MR. Asymmetric prefrontal cortex activation in relation to markers of overeating in obese humans. *Appetite* 2009; 53: 44-9.
40. Kong J, Shepel-Nicolas P, Holden CP, Mackiewicz M, Pack AI, Geiger JD. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: Implications for homeostatic drive to sleep. *J Neurosci* 2002; 22: 5581-7.
41. Sickmann HM, Waagepetersen HS, Schousboe A, Benie AJ, Bouman SD. Obesity and type 2 diabetes in rats are associated with altered brain glycogen and amino-acid homeostasis. *J Cereb BF & Metabol* 2010; 30: 1527-37.
42. Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR, et al. High-Fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS ONE* 2009; 4: 1-11.
43. Kanamori K, Ross BD, Kondrat RW. Glial uptake of neurotransmitter glutamate from the extracellular fluid studied in vivo by microdialysis and ¹³C NMR. *J Neurochem* 2002; 83: 682-95.
44. Inoue K, Shirai T, Ochiai H, Kasao M, Hayakawa K, Kimura M, et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing g-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 490-5.
45. Tillakaratne NJ, Medina-Kauwe L, Gibson KM. gamma-Aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues. *Comp Biochem Physiol* 1995; 112: 247-63.
46. Lee H, Chang MJ, Kim SH. Effects of poly- γ -glutamic acid on serum and brain concentrations of glutamate and GABA in diet-induced obese rats. *Nutr Res Pract* 2010; 4: 23-9.
47. Wang C, Kerckhofs K, de Castele VM, Smolders I, Pipeleers D, Zhidong Ling. Glucose inhibits GABA release by pancreatic b-cells through an increase in GABA shunt activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 494-9.
48. Braun M, Wendt A, Buschard K, Salehi A, Sewin S, Gromada J, et al. GABAB receptor activation inhibits exocytosis in rat pancreatic B-cells by G-protein dependent activation of calcineurin. *J Physiol* 2004; 559: 397-9.
49. Kim J, Richter W, Aanstoot HJ, Shi Y, Fu Q, Rajotte R, et al. Differential expression of GAD65 and GAD67 in human, rat, and mouse pancreatic islets. *Diabetes* 1993; 42: 1799-8.
50. Chessler SD, Simonson WT, Sweet IR, Hammerle LP. Expression of the vesicular inhibitory amino acid transporter in pancreatic islet cells. Distribution of the Transporter Within Rat Islets. *Diabetes* 2002; 51: 1763-71.
51. Gammelsaeter R, Frøyland M, Aragón C, Danbolt NC, Fortin D, Storm-Mathisen J, et al. Glycine, GABA and their transporters in pancreatic islets of Langerhans: Evidence for a paracrine transmitter interplay. *J Cell Sci* 2004; 117: 3749-58.
52. Bansal P, Wang S, Liu S, Xiang YY, Lu WY, Wang Q. GABA Coordinates with Insulin in Regulating Secretory Function in Pancreatic INS-1 β -Cells. *PLoS ONE* 2011; 6: 1-9.
53. Braun M, Wendt A, Birnir B, Broman J, Eliasson L, Galvanovskis J, et al. Regulated Exocytosis of GABA-containing Synaptic-like Microvesicles in Pancreatic β -cells. *J Gen Physiol* 2004; 123: 191-4.
54. Thomas-Reetz, Hell JW, During MJ, Walch-Solimena, Jahn R, Camilli DP. g-aminobutyric acid transporter driven by a proton pump is present in synaptic-like microvesicles of pancreatic beta cells. *Cell Biol* 1993; 90: 5317-21.
55. Franklin IK, Wollheim CB. GABA in the endocrine pancreas: Its putative role as an Islet cell paracrine-signalling Molecule. The Rockefeller University Press, *J Gen Physiol* 2004; 123: 185-90.
56. Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M, Clark A, Walker JN, Johnson RP, et al. γ -Aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human Pancreatic β -Cells. *Diabetes* 2010; 59: 1694-701.
57. Taneera J, Jin Z, Jin Y, Muhammed SJ, Zhang E, Lang S, et al. g-Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 1985-94.
58. Hernandez-Fisac I, Fernandez-Pascual S, Ortsater H, Pizarro-Delgado J, Del Rio RM, Bergsten P, et al. Oxo-4-methylpentanoic acid directs the metabolism of GABA into the Krebs cycle in rat pancreatic islets. *Biochem J* 2006; 400: 81-9.
59. Garry DJ, Coulter HD, McIntee TJ, Wu JY, Sorenson RL. Immunoreactive GABA transaminase within the pancreatic islet is localized in mitochondria of the B-cell. *J Histochem Cytochem* 1987; 35: 831.
60. Blasi P, Boyl PP, Ledda M, Novelletto A, Gibson KM, Jakobs C, et al. Structure of human succinic semialdehyde dehydrogenase gene: identification of promoter region and alternatively processed isoforms. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 348-62.
61. Kelly VP, Sherrat PJ, Crouch DH, Hayes JD. Novel homodimeric and heterodimeric rat c-hydroxybutyrate synthases that associate with the Golgi apparatus define a distinct subclass of aldo-keto reductase 7 family proteins. *Biochem J* 2002; 366: 847-61.
62. Soltani N, Qiu H, Aleksic M, Glinka Y, Zhao F, Liu R, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *PNAS* 2011; 108: 11692-97.
63. Shi Y, Kanaani J, Menard-Rose V, Hui Ma Y, Chang PY, Douglas H, et al. Increased expression of GAD65 and GABA in pancreatic b-cells impairs first-phase insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 684-94.

64. Wendt A, Birnir B, Buschard K, Gromada J, Salehi A, Sewing S, et al. Glucose Inhibition of glucagon secretion from rat α -Cells is mediated by GABA released from neighboring β -Cells. *Diabetes* 2004; 53: 1038-45.
65. Ramracheya R, Ward C, Shigeto M, Walker JN, Amisten S, Zhang Q, et al. Membrane potential-dependent inactivation of voltage-gated ion channels in alpha-cells inhibits glucagon secretion from human islets. *Diabetes* 2010; 59: 2198-208.
66. Kullmann DM, Ruiz A, Rusakov DM, Scott R, Semyanov A, Walker MC. Presynaptic, extrasynaptic and axonal GABAA receptors in the CNS: where and why? *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 33-46.
67. Bonaventura MM, Catalano PN, Chamson-Reig A, Arany E, Hill D, Bettler B, et al. GABAB receptors and glucose homeostasis: evaluation in GABAB receptor knockout mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 157-67.
68. Buck BJ, Kerman AI, Burghardt RP, Koch GL, Britton LS, Akil H, et al. Upregulation of GAD65 mRNA in the medulla of the rat model of metabolic syndrome. *Neurosci Lett* 2007; 419: 178-83.
69. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 2012; 51: 637-63.
70. Wang C, Mao R, Mark De Castelee V, Pipeleers D, Ling Z. Glucagon-like peptide-1 stimulates GABA formation by pancreatic β -cells at the level of glutamate decarboxylase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 1201-6.
71. Suckow AT, Sweet IR, Yserloo BV, Rutledge EA, Hall TR, Waldrop M, et al. Identification and characterization of a novel isoform of the vesicular γ -aminobutyric acid transporter with glucose-regulated expression in rat islets. *J Mol Endocrinol* 2006; 36: 187-99.
72. Stocker DS, Meador R, Adams MJ. Neurons of the rostral ventrolateral medulla contribute to obesity-induced hypertension in rats. *Hypertension* 2007; 49: 640-6.
73. Finer N. Medical consequences of obesity. *Medicine* 2011; 34: 510-14.
74. Jurdak NA, Kanarek RB. Potential consequences of obesity on cognitive behavior. In: Kanarek RB and Lieberman HR. *Diet, Brain, Behavior: Practical Implications*. 1th Ed. CRC Press, Taylor and Francis Group 2012: 133-52
75. Elahi MM, Naseem MK, Matata BM. Nitric oxide in blood. The nitrosative-oxidative disequilibrium hypothesis on the pathogenesis of cardiovascular disease. *FEBS J* 2007; 274: 906-23.
76. Datta B, Tufnell-Barrett T, Bleasdale RA, Jones CJH, Beeton I, Paul V, et al. Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator : A potential role in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1339-42.
77. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes* 2002; 26: 754-64.
78. Gruber H-J, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschnig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. *Int J Obes* 2008; 32: 826-31.
79. Huber DA, Schreihof AM. Altered regulation of the rostral ventrolateral medulla in hypertensive obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: 230-40.
80. Oh SH, Kim HJ, Kim YH, Yu JJ, Jeon JI. Changes in some physico-chemical properties and g-Aminobutyric acid content of kimchi during fermentation and storage. *J Food Sci and Nut* 2008; 13: 219-24.
81. Tian J, Dang HD, Yong J, Chui W-S, Dizon MPG, Yaw KYC et al. Oral Treatment with c-Aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS ONE* 2011; 6: 1-7.
82. ADA. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2011; 34: 62-9.
83. Martinez-Tellez R, Gomez-Villalobos MJ, Flores G. Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin. *Brain Res* 2005; 1048: 108-15.
84. Li H, Cho JY, Gao TC, Choi CR, Lee KD, Cho JE, et al. Increment of physiologically active compounds in germinated brown rice treated with chitosan and its effect on obesity of rat fed a high fat diet. *J Kor Soc Food Sci and Nut* 2008; 37: 985-91.