

American Gastroenterological Association Gastrointestinal hormones and food intake

April D. Strader,* Stephen C. Woods*

* University of Cincinnati Medical Center, Genome Research Institute, Cincinnati, Ohio

Correspondence: Stephen C. Woods, PhD. University of Cincinnati Medical Center, Genome Research Institute, Building 43, Third Floor ML 0506, 2170 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237. Fax: (513)558-8990. E-mail: steve.woods@psychiatry.uc.edu

Asociación Americana de Gastroenterología Hormonas gastrointestinales e ingesta de alimentos[†]

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

GLP-1: péptido similar a glucagón, **PYY:** tirosina-tirosina peptídica

A pesar de las espectaculares fluctuaciones en la ingesta calórica, los animales mantienen un peso corporal muy estable. La razón es que la ingesta y el gasto energéticos guardan un equilibrio preciso. La regulación a largo plazo del balance energético depende de la coordinación e interpretación de señales como las que envían insulina y leptina para indicar la presencia de reservas energéticas a largo plazo, así como de señales de corto plazo, relacionadas con las comidas, como las generadas por colecistoquinina (CCK). En los últimos 30 años nuestro conocimiento de las señales de corto plazo ha aumentado en forma dramática. A lo largo del eje cefalocaudal del sistema gastrointestinal, diferentes células enteroendocrinas responden a la estimulación tanto mecánica como química. La liberación de hormonas asociadas con las comidas depende de la concentración y composición de los nutrientes ingeridos. Las señales enviadas se transmiten neuralmente a través de haces aferentes del vago o por vía humoral en forma de ligandos circulantes para receptores específicos en el sistema nervioso periférico y central. Estas señales son interpretadas por el SNC y se manifiestan por modificaciones conductuales de la alimentación. Esta revisión presenta un análisis de la literatura pasada y actual que sustenta la participación de las hormonas intestinales y sus funciones como mediadores de la saciedad. Se presentan

evidencias de estudios farmacológicos y fisiológicos tanto en humanos como en roedores, junto con una breve sección que describe el conocimiento adquirido a partir del empleo de modelos murinos con ablación genética selectiva o *knockout*. Por último, se revisará la contribución de las hormonas de la saciedad como probables mediadores de la efectividad observada después de la cirugía de la obesidad. Aun cuando tradicionalmente se les ha considerado como señales de corto plazo relacionadas con las comidas, la secreción hormonal aumentada, crónica, y la señalización resultante de la reconstrucción intestinal, como se observa en la cirugía de derivación gástrica, muy probablemente contribuyen a la mayor eficacia de la cirugía en el tratamiento de la obesidad.

El sistema nervioso central (SNC) recibe desde la periferia información pertinente para el balance energético del individuo a través de señales metabólicas, neurales y endocrinas. El SNC, a su vez, es capaz de integrar e interpretar con precisión estas señales y envía la información a los controladores de la ingesta y el gasto energéticos, que incluyen la transmisión de señales a numerosos órganos de la periferia, de manera que el resultado neto de estos procesos permite al individuo mantener la homeostasis energética durante periodos prolongados. La regulación de la homeostasis energética a

[†] Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2005; 128: 175-191. Bajo autorización expresa de la American Gastroenterological Association ELSEVIER Inc.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de la literatura y las recomendaciones que se incluyen los preparó el American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee (Comité de Práctica Clínica de la Asociación Estadounidense de Gastroenterología). El artículo lo aprobaron el Comité el 1 de julio de 2003 y el AGA Governing Board el 30 de abril de 2004.

largo plazo y el mantenimiento del peso corporal se logran a través de una integración efectiva de las señales que indican la magnitud de las reservas de grasa corporal—como aquellas enviadas por la insulina y la leptina—con las señales que indican la disponibilidad de energía inmediata proveniente de los alimentos ingeridos recientemente y que se encuentran en el tracto gastrointestinal.¹⁻³ Estas señales de corto plazo relacionadas con las comidas, tales como las transmitidas por colecistoquina (CCK, por sus siglas en inglés), son efectivas para mantener un adecuado volumen de las comidas, de manera que la regulación diaria de la ingesta energética está bien coordinada con el aprovechamiento de la energía y el peso corporal a largo plazo.^{4,5}

MENSAJES GASTROINTESTINALES QUE CONTRIBUYEN A LA HOMEOSTASIS DE LA ENERGÍA

Es sabido que existen docenas de mensajes hormonales y paracrinos secretados por las células endocrinas que recubren el tracto gastrointestinal, dependientes de las propiedades físico-químicas de los alimentos ingeridos que pasan por el lumen. El término “hormona” fue acuñado por Bayliss y Starling, en 1902, cuando aislaron la secretina de la mucosa duodenal y observaron que estimulaba la secreción exocrina pancreática.⁶ Más adelante se descubrieron y caracterizaron dos hormonas gastrointestinales (la gastrina y las CCKs), pero no fue sino hasta la década de 1970 que se produjo un avance significativo en la endocrinología gastrointestinal, con el descubrimiento de más de 40 hormonas novedosas. En los años siguientes se documentó el importante hallazgo de que muchas hormonas gastrointestinales también se expresan en el sistema nervioso central (SNC)⁹ y muchas de ellas son mensajeros importantes que retransmiten información metabólica entre el tracto gastrointestinal y el cerebro.^{5,10-13}

Las señales gastrointestinales que influyen sobre el cerebro para interrumpir una comida prematuramente se conocen generalmente como señales de saciedad porque, cuando se les administra exógenamente, los animales se comportan como si estuvieran satisfechos, es decir, sus comidas son de menor volumen y tienen comportamientos que normalmente ocurren al finalizar las comidas.¹⁴⁻¹⁶ Cuando se les administran los mismos compuestos, los humanos también comen menores volúmenes y reportan estar más satisfechos.^{15,17-20} Aun cuando la mayoría de las señales generadas en el tracto gastrointestinal que afectan el volumen de las comidas hacen

que se coma menos, en forma consistente con el término de *señales de saciedad*, recientemente se descubrió una excepción. La ghrelina es una hormona peptídica producida en el estómago y, como se verá a continuación, su administración provoca mayores ingestas durante las comidas.^{21,22} Las señales de saciedad son liberadas en células enteroendocrinas especializadas que se encuentran intercaladas entre las células gástricas e intestinales que recubren el lumen del tracto gastrointestinal (*Figura 1*).²³ Estas células enteroendocrinas tienen extensiones digitiformes que se proyectan al interior del lumen y que contienen quimiorreceptores sensibles a los nutrientes y otros componentes del quimo o de los alimentos parcialmente digeridos a medida que éstos avanzan por el tracto gastrointestinal.²⁴⁻²⁷ Se han identificado varios tipos diferentes de células enteroendocrinas, las cuales se categorizan de acuerdo con los mensajeros peptídicos que sintetizan y secretan. El *cuadro 1* enumera algunos de los péptidos más importantes producidos en el tracto gastrointestinal que participan en el control de la ingesta de alimentos. Las diferentes células enteroendocrinas son sensibles a diferentes clases de nutrientes (por ejemplo, carbohidratos, grasas, o proteínas).²⁷⁻³² Las secreciones de las células enteroendocrinas son fundamentalmente péptidos que, o entran a la circulación y actúan como hormonas, o se difunden a través del líquido extracelular para actuar en forma paracrina sobre las células cercanas.^{24,33,34} Las acciones hormonales de estos péptidos son relativamente bien conocidas e involucran acciones en el hígado,³⁵ la vesícula biliar,³⁶ y el pán-

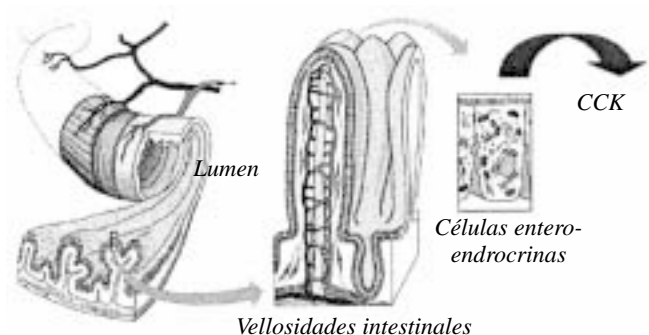


Figura 1. Acción endocrina y paracrina de las hormonas intestinales. Las señales de saciedad producidas en el tracto gastrointestinal después de la ingesta pueden modular la conducta alimentaria ya sea en forma endocrina o paracrina. A manera de ejemplo, CCK y GLP-1 pueden ser liberadas directamente dentro de la circulación, lo que les permite llegar a sitios distantes de acción (endocrina) para transferir información sobre el estado nutricional. Estos péptidos también pueden interactuar localmente con los receptores específicos localizados en los axones aferentes del vago que pasan al cerebro (paracrina). Reproducido con autorización de Havel.²⁷⁶

CUADRO 1
HORMONAS GASTROINTESTINALES QUE AFECTAN LA SACIEDAD

Péptido	Tipo de célula	Efecto sobre la ingesta de alimentos
CCK	I	↓
Amilina	P	↓
GLP-1	L	↓
PYY (3-36)	L	↓
APO-AIV	Vellosidades epiteliales	↓
Enterostatina	Páncreas exócrino	↓
Bombesina/GRP	Estómago	↓
Oxintomodulina	L	↓
Leptina gástrica	Principal	↓
Ghrelina	Similares a X/A	↑

NOTA. Hasta la fecha la única hormona gastrointestinal que ha mostrado aumentar la ingesta de alimentos es la recientemente descubierta hormona ghrelina.

creas³⁷ así como en otros órganos³⁸ (Figura 2). Éstas son las acciones que promueven la mezcla adecuada de enzimas digestivas al quimo para garantizar una digestión idónea. Las acciones paracrinas de estos mismos péptidos son motivo de investigación muy activa.^{33,34,39} En la figura 2 se ilustra un modelo.

Las neuronas aferentes inervan el intestino, y algunas terminaciones de sus axones están intercaladas entre las células enteroendócrinas.^{33,40} Se cree que estas terminaciones nerviosas contienen receptores de algunos de los mensajeros peptídicos secretados como respuesta a determinados nutrientes en el lumen. A manera de ejemplo, la CCK secretada en las células intestinales I interactúa con los receptores CCK-1 (anteriormente llamados *receptores CCK-A*) en las terminaciones de las fibras sensoriales del nervio vago, lo que provoca un aumento de la actividad mediante la generación de potenciales de acción.^{13,41} El nervio vago activado, a su vez, estimula a las células del tallo cerebral, lo cual evoca reflejos que controlan la función gastrointestinal y envía señales a otras áreas cerebrales que hacen que una persona deje de comer.^{12,13,42} Por ende, la saciedad provocada por CCK y otros péptidos gastrointestinales puede considerarse como un reflejo neuroendocrino. Se considera un reflejo, en parte, porque la saciedad mediada por CCK existe en los animales cuyo rombencéfalo ha sido diseccionado quirúrgicamente del prosencéfalo.⁴³ Estos animales, conocidos como crónicamente descerebrados, no inician las comidas, sino que degluten alimentos líquidos que se les infunden lentamente por la boca y de esta manera tienen ingestas de volumen normal.^{44,45} Estos mismos animales ingieren (degluten) menores volúmenes cuando se les administra CCK por vía sistémica, lo que indi-

ca que todos los componentes del reflejo de la saciedad se encuentran dentro del mesencéfalo y los nervios periféricos y se dirigen hacia el tracto gastrointestinal.⁴³

Las fibras aferentes del nervio vago también expresan mecanorreceptores (receptores de estiramiento) localizados en las ramas que penetran en la musculatura que reviste el tracto gastrointestinal.^{46,47} Estos receptores son sensibles al volumen gástrico e intestinal y a la presión luminal, y un aumento de la presión o el volumen gástrico puede traducirse en la interrupción de una comida.^{48,49} Éste es supuestamente otro aspecto importante de la respuesta de saciedad. Una observación interesante reciente es que las mismas fibras del nervio vago tienen algunas ramas con mecanorreceptores que son sensibles al volumen, y otras ramas localizadas cerca de las células enteroendocrinas y que podrían ser sensibles a los péptidos gastrointestinales producidos localmente.⁴⁷ Esto sugiere que las mismas fibras nerviosas podrían ser sensibles tanto al volumen como al contenido luminal. El fundamento de esta hipótesis es la observación de que las mismas fibras individuales del vago, responden al estiramiento con una mayor frecuencia de activación, también aumentan su frecuencia de activación como respuesta a CCK.⁵⁰ Esto implica que existen diversas modalidades de información sensorial que están integradas dentro de las fibras individuales que inervan el tracto gastrointestinal. La información de la periferia que generan estos mensajes se transmite a través del contacto directo con el sistema nervioso central por medio de las señales circulantes así como de la estimulación de las fibras aferentes del vago, como se señaló recientemente.⁵¹ La recepción exacta de estos mensajes, seguida de la correspondiente respuesta con-

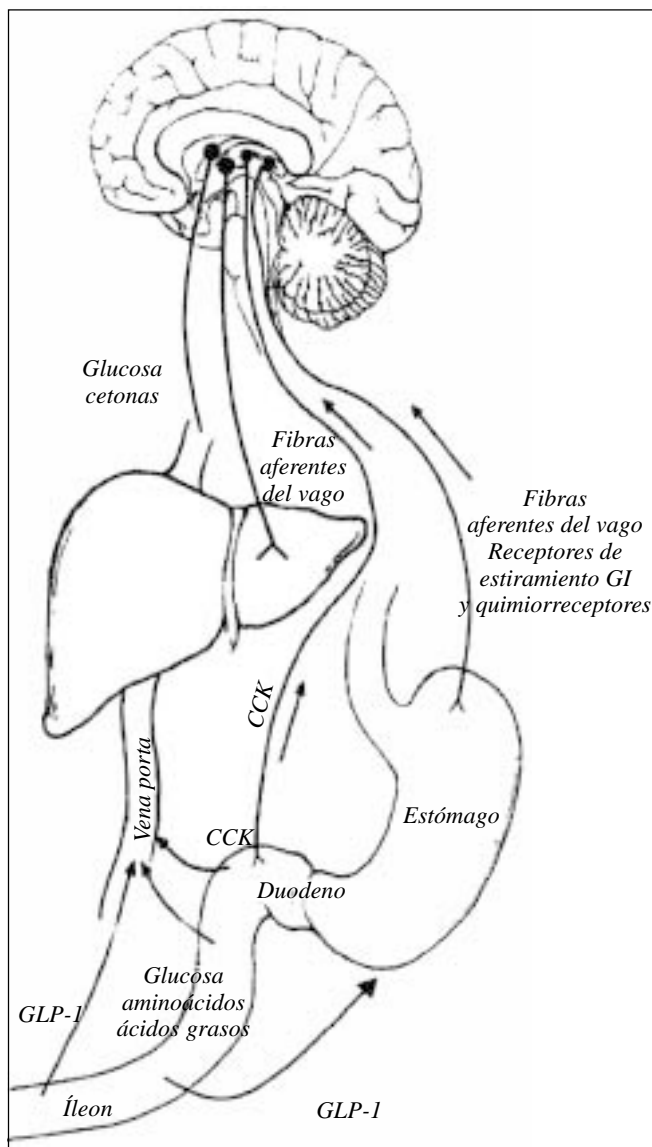


Figura 2. Acción endocrina y paracrina de las hormonas intestinales. Las señales de saciedad producidas en el tracto gastrointestinal después de la ingesta pueden modular la conducta alimentaria ya sea en forma endocrina o paracrina. A manera de ejemplo, CCK y GLP-1 pueden ser liberadas directamente dentro de la circulación, lo que les permite llegar a sitios distantes de acción (endocrina) para transferir información sobre el estado nutricional. Estos péptidos también pueden interactuar localmente con los receptores específicos localizados en los axones aferentes del vago que pasan al cerebro (paracrina). Reproducido con autorización de Havel.²⁷⁶

ductual del sistema nervioso central, es vital para mantener suficientes reservas energéticas.⁴ El propósito de este trabajo es presentar información actualizada e importante relacionada tanto con el control de la ingesta de alimentos como con muchas de las señales gastrointestinales conocidas. También se abordará el papel de la manipulación estructural del intestino durante la ci-

rugía bariátrica destacando los cambios que producen en las hormonas gastrointestinales como consecuencia de estos procedimientos.

COLECISTOQUININA

CCK es la señal de saciedad más estudiada y es secretada primordialmente bajo dos formas, CCK-33 y CCK-8, en las células I dentro de la mucosa duodenal y yeyunal.⁵² CCK también se sintetiza dentro del sistema nervioso central, primordialmente bajo la forma de CCK-8.⁵³ Los dos receptores que median los efectos de CCK se conocen como CCK-1 y CCK-2, anteriormente llamados CCK-A y CCK-B, respectivamente.^{13,54-56} El receptor de CCK-1 o A (de alimentaria) se localiza principalmente en el sistema gastrointestinal, mientras que el receptor de CCK-2 o B (de *brain*, cerebro en inglés) se encuentra dentro del SNC.⁵⁷ La secreción de CCK por el intestino es una respuesta a la estimulación de los nutrientes. CCK es estimulada específicamente por las grasas y proteínas del quimo, aunque existen diferencias de promotores especie específicas.^{58,59}

Una vez liberada, CCK tiene múltiples efectos sobre el sistema gastrointestinal, que incluyen la regulación de la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar, la secreción de enzimas pancreáticas, el vaciamiento gástrico, y la secreción de ácidos gástricos.^{60,61} Se cree que la mayoría de estos efectos son resultado de las acciones endocrinas de la CCK circulante que ha entrado al torrente sanguíneo. Hace más de 30 años, Gibbs y cols. demostraron por primera vez que la administración exógena de CCK purificada o CCK-8 sintética dentro de la cavidad peritoneal (ip) de ratas reducía el volumen de sus comidas.⁶² La respuesta depende de la dosis, y mientras mayor sea la dosis, mayor es la reducción de la ingesta de alimentos; también observaron que, para ser efectiva, CCK debe administrarse en un momento cercano al inicio de la comida. Si se le administra 15 minutos o más antes de que los animales empiecen a comer, CCK no tiene ningún efecto sobre el volumen de la ingesta. El mismo grupo también observó que la CCK exógena provocó una secuencia de comportamientos igual a la que exhiben las ratas no-inyectadas cuando terminan sus comidas.¹⁴ La CCK administrada por vía central también provoca disminución en la ingesta de los animales.^{63,64} Muchos laboratorios han reproducido el hallazgo de que la CCK exógena reduce el volumen de las comidas en las ratas y esto se ha extendido a numerosas especies, incluidos primates no-humanos y los humanos.^{19,20,65-70}

La observación de que la administración de CCK endógena reduce el volumen de las comidas es consistente con la hipótesis de que CCK es un factor natural de saciedad, pero por sí misma es insuficiente para sacar conclusiones. Una evidencia mejor fundamentada sería la demostración de que la CCK endógena actúa durante las comidas normales limitando la ingesta calórica. De acuerdo con esto, la administración de antagonistas específicos de CCK-1 aumenta el volumen de las ingestas en animales experimentales y en humanos.⁷¹⁻⁷⁴

Los experimentos conductuales indican que CCK es verdaderamente una señal de corto plazo que reduce el volumen de las ingestas. Esto se ilustra por el hecho de que la administración a ratas de CCK, ya sea crónica a largo plazo⁷⁵ o intermitente,⁷⁶ no tiene ningún efecto sobre la disminución de peso. Cuando el volumen de todas las comidas se reduce debido a CCK, los animales compensan esto con un aumento en la frecuencia de las comidas.^{76,77} Aun cuando los efectos de la CCK exógena son breves, puesto que se limitan al lapso que dura una comida, parece que CCK también interactúa con los mensajeros de largo plazo del balance energético, como la leptina y la insulina.⁷⁸ Los efectos anoréxicos de CCK pueden ser potenciados por la coadministración de concentraciones de subumbral de leptina.⁷⁹⁻⁸² De manera semejante, la administración de dosis bajas de insulina directamente dentro del cerebro también aumenta el efecto de saciedad de CCK.^{83,84} Dado que la leptina y la insulina son señales importantes que indican al cerebro cuál es el nivel de grasa corporal,^{1,3,4,85} ello implica que la grasa corporal es regulada, cuando menos en parte, por los cambios en la sensibilidad de los mensajes de saciedad producidos por las comidas, como los transmitidos por CCK. Esto significa que, ante la pérdida de peso corporal, la consecuente disminución de las señales de la leptina y la insulina en el cerebro reduciría la sensibilidad a CCK, lo que provocaría una tendencia a ingerir comidas de mayor volumen; lo opuesto ocurriría en caso de aumento del peso corporal. Sin embargo, las personas con obesidad crónica se caracterizan por la resistencia a la insulina y la leptina. Por ende, las ratas con obesidad hipotalámica tienen hiperinsulinemia, pero su sensibilidad a la acción saciadora de CCK es normal,⁸⁶ y las ratas grasas Zucker con obesidad genética tienen una sensibilidad ligeramente menor a CCK.⁸⁷ Aun cuando estas formas de obesidad se caracterizan por una respuesta atenuada a las hormonas de la adiposidad, existen otras en que la respuesta a CCK está ausente. Las ratas con una mutación espontánea del receptor de CCK-1 (llamadas ratas *OLETF*⁸⁸) tienen ingestas ligeramente

más voluminosas y desarrollan gradualmente obesidad leve a lo largo de su vida.^{89,90}

Como fue antes comentado, se cree que CCK interactúa con los receptores de CCK-1 localizados en las fibras sensoriales del vago, y la señal es retransmitida al tallo cerebral. De acuerdo con esto, es posible eliminar los efectos anoréxicos de CCK por medio de la vagotomía subdiafragmática o del daño selectivo a los haces aferentes del vago.^{91,29} De manera similar, las lesiones en el área del tallo cerebral que recibe a las fibras aferentes sensoriales del vago atenúan la anorexia provocada por CCK.⁹³ Datos recientes sugieren que los receptores de la melanocortina-4 (MC4, por sus siglas en inglés) son mediadores de la acción de CCK dentro del cerebro.⁹⁴

LA FAMILIA PEPTÍDICA DE LA BOMBESINA

La administración exógena de bombesina reduce el volumen de las ingestas en animales y en humanos.^{18,95,96} La bombesina misma es un péptido mixto, pero el péptido liberador de gastrina (GRP, por sus siglas en inglés) y la neuromedina B (NMB, por sus siglas en inglés) son análogos de origen mamífero que, al ser administrados sistémicamente a animales, reducen la ingesta de alimentos.^{97,98} Tanto GRP como NMB y sus receptores específicos son sintetizados en el cerebro de los mamíferos,^{99,100} y la administración central de cualquiera de estos péptidos reduce la ingesta de alimentos en ratas.¹⁰¹ De manera consistente con la posibilidad de que GRP y NMB endógenos reduzcan la ingesta de alimentos, se ha observado que los ratones con deficiencia del receptor de GRP no suprimen su ingesta de alimentos cuando se les administra ya sea GRP o NMB, ingieren comidas significativamente mayores, y desarrollan obesidad de inicio tardío.¹⁰²

Se cree que la acción de la mayoría de los factores de saciedad, como CCK, consiste en reducir el volumen de la ingesta al momento en que ésta se lleva a cabo, por lo cual, si se les administra entre las comidas, no tienen efectos conductuales como prolongar el tiempo que transcurre hasta el inicio de la siguiente comida.^{62,103} Los miembros de la familia peptídica de la bombesina parecen ser una interesante excepción, porque cuando se les administra a los animales entre las comidas, aumentan el tiempo que transcurre hasta que inician la siguiente comida.^{104,108}

AMILINA

La amilina, una hormona peptídica secretada por las células B del páncreas junto con la insulina durante las

comidas, inhibe el vaciamiento gástrico y la secreción de ácidos gástricos.¹⁰⁹ La amilina ocasiona una reducción dosis-dependiente en el volumen de las comidas cuando se le administra sistémicamente¹¹⁰⁻¹¹² o directamente dentro del cerebro.¹¹³ En contraste con los efectos de otros péptidos relacionados con la saciedad que reducen la ingesta de alimentos mediante un mensaje al cerebro a través de los nervios vagos, la amilina parece estimular directamente las neuronas del área postrema del cerebro.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Al igual que ocurre con CCK, la capacidad de la amilina para reducir el volumen de las comidas es mayor cuando existen señales de adiposidad elevada, como las que transmite la insulina.¹¹⁷

PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN-1

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) se deriva de la modificación postranslacional de la molécula precursora de mayor tamaño, el proglucagón.¹¹⁸ El proglucagón se sintetiza dentro de las células intestinales L enteroendocrinas, principalmente localizadas en íleon y colon.¹¹⁸ La liberación de GLP-1 es consecuencia de la estimulación tanto neurohumoral como de los nutrientes en regiones proximales del intestino delgado; una importante acción de GLP-1 es en calidad de incretina, ayudando a estimular la secreción de insulina durante las comidas.¹¹⁹⁻¹²² GLP-1 es secretado como GLP-1 (7-37) y GLP-1 (7-36).¹²³ Sin embargo, en un lapso muy corto (~2 minutos), la mayor parte del GLP-1 plasmático es degradado por la enzima dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV, por sus siglas en inglés), lo que da lugar a los análogos inactivos GLP-1 (9-36) y GLP-1 (9-37).¹²³ Los receptores de GLP-1 (GLP-1r, por sus siglas en inglés) se encuentran en la periferia (intestino y páncreas endocrino) y están diseminados por todo el sistema nervioso central.¹²⁴

La liberación de GLP-1 en el intestino distal es resultado de los mecanismos tanto directos como indirectos (ver la revisión de Brubaker y Anini¹²⁵). Aunque GLP-1 se secreta rápidamente en el íleon durante las comidas, el proceso no depende del contacto real de los nutrientes con las células L endocrinas.¹²⁶ Más bien se cree que el mecanismo es consecuencia de las señales neurales o humorales provenientes del intestino proximal. Dado que GLP-1 inhibe la motilidad gastrointestinal, reduce las secreciones gastrointestinales, y atenúa el vaciamiento gástrico, se le considera como uno de los principales componentes del “freno ileal”, un mecanismo de retroalimentación inhibitorio que regula el tránsito de los nutrientes a través del tracto gastrointestinal.^{127,128}

GLP-1 también reduce la ingesta de alimentos en animales y humanos.¹²⁹⁻¹³⁵ Las acciones anoréxicas de GLP-1 probablemente están mediadas por mecanismos tanto periféricos como centrales. Existe un grupo de neuronas en el tallo cerebral que sintetizan GLP-1 y que se proyectan hacia áreas hipotalámicas y del tallo cerebral que son importantes para el control de la homeostasis energética.^{136,137} En ratas, la administración central de GLP-1 reduce la ingesta de alimentos en forma dosis-dependiente,^{134,135,138-140} efecto que puede revertirse con la coadministración del antagonista del receptor de GLP-1 exendina (9-39).¹³⁰ La administración central de GLP-1 reduce la ingesta de alimentos a través de cuando menos dos mecanismos. Se cree que los receptores de GLP-1 en el hipotálamo reducen la ingesta mediante su efecto sobre los controles normales de la homeostasis calórica.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Por otra parte, se cree que los receptores de GLP-1 en la amígdala reducen la ingesta de alimentos provocando síntomas de malestar¹⁴¹ y supuestamente son responsables de las aversiones condicionadas del gusto ocasionadas por GLP-1.^{134,141,145,146} Se ha encontrado recientemente que los receptores que desencadenan la acción de GLP-1 sobre la saciedad se localizan en el hipotálamo, mientras que los que ocasionan el malestar se encuentran en la amígdala.¹⁴¹ Kinzig y cols. observaron que GLP-1 es mediador de las respuestas al estrés, tanto endocrinas como conductuales, en las ratas,¹⁴⁷ lo que implica que la señal de GLP-1 consta de acciones complejas pero sólo algunas de ellas intervienen directamente en el control de la homeostasis calórica.

La administración periférica de GLP-1 provoca saciedad en humanos sanos,¹³³ obesos,¹⁴⁸ y diabéticos.^{149,150} Debido a que la vida media de GLP-1 activo es menor de dos minutos, cualesquiera de sus efectos directos probablemente sean transitorios, y la reducción de la ingesta de alimentos muy probablemente sea el resultado de los efectos inhibidores de GLP-1 sobre el tránsito gastrointestinal y un menor vaciamiento gástrico.¹⁵¹ No obstante, si se le administra por vía periférica, GLP-1 sí atraviesa la barrera hematoencefálica,¹⁵² de manera que su función y su contribución relativa a la ingesta de alimentos dentro del SNC no son concluyentes. GLP-1 no sólo reduce la ingesta de alimentos, sino también estimula la secreción de insulina, lo cual lo convierte en un candidato lógico a agente terapéutico para la obesidad y la diabetes tipo 2.^{153,154} No obstante, como fue antes mencionado, un problema importante para el uso potencial de GLP-1 con fines terapéuticos es su rápida degradación por DPP-IV. En consecuencia, las estrategias terapéuticas basadas en GLP-1 pudieran utilizar compues-

tos que no sean destruidos tan rápidamente, como la exendina-4, un péptido de 39 aminoácidos aislado originalmente del veneno de las glándulas salivales del lagarto conocido como monstruo de Dila, que comparte una homología de 53% con GLP-1 (7-36).^{155,156} La exendina-4 es un potente agonista de los receptores de GLP-1 y su vida media es significativamente más larga (~30 minutos) que la del GLP-1 endógeno.¹⁵⁷ Se ha demostrado que, en animales y humanos, la exendina-4 reduce el vaciamiento gástrico,¹⁵⁸ baja los niveles de glucosa plasmática en ayunas,^{158,159} y reduce la ingesta de alimentos,^{158,160,161} lo que fundamenta su uso potencial como posible tratamiento para la obesidad y la diabetes. Una estrategia alternativa podría ser el uso de compuestos que debiliten a DPP-IV, lo que prolongaría la vida media del GLP-1 endógeno.

GLICENTINA, GLP-2, OXINTOMODULINA Y GLUCAGÓN

Otros péptidos derivados del procesamiento post-translacional del proglucagón incluyen la glicentina, GLP-2, y la oxintomodulina, así como el glucagón mismo.¹¹⁸ La glicentina participa en la inhibición de la secreción de ácido gástrico.¹⁶² Dakin y cols. reportaron recientemente que ni la inyección intracerebroventricular ni la aplicación directa de glicentina al núcleo paraventricular hipotalámico (PVN, por sus siglas en inglés) de ratas, redujeron la ingesta de alimentos.¹⁶³ Aunque aún no se ha identificado el receptor específico de la oxintomodulina, se ha sugerido que ésta ejerce sus efectos anoréxicos por medio de GLP-1r. Esto se basa en el hallazgo de que las dosis de subumbral del antagonista de GLP-1r, exendina (9-39), bloquean la reducción en la ingesta de alimentos inducida tanto por GLP-1 como por la oxintomodulina.¹⁶³ El tratamiento a largo plazo con oxintomodulina ocasiona la atenuación del aumento de peso y una constante disminución en la ingesta de alimentos en las ratas.¹⁶⁴ Un informe más reciente de Dakin y colaboradores indica que la oxintomodulina intravenosa reduce la ingesta calórica durante una comida tipo buffet y disminuye los niveles de hambre en humanos.¹⁶⁵

GLP-2 es mejor conocido por su acción benéfica sobre la adaptación intestinal y se ha convertido en el centro de la investigación sobre el síndrome del intestino corto.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ GLP-2 y GLP-1 tienen una estructura muy similar y se secretan en forma paralela en preparaciones ileales perfundidas.¹⁶⁹ En consecuencia, sería lógico pensar que GLP-2 desempeña alguna función en la regulación de la alimentación. No obstante, la participación

del receptor de GLP-2 en la regulación de la ingesta de alimentos es controversial. La administración intracraqueana de GLP-2 reduce la ingesta de alimentos en ratas, pero este efecto puede bloquearse con un antagonista específico del receptor de GLP-1.¹⁷⁰ Estudios más recientes en humanos en que se administraron por vía intravenosa dosis tanto fisiológicas¹⁷¹ como farmacológicas¹⁷² de GLP-2 no mostraron ningún efecto.

El glucagón es la hormona peptídica, producto de la fragmentación del proglucagón, más ampliamente estudiada.¹¹⁸ Es secretada tanto en las células endocrinas pancreáticas A como en el intestino distal, y su acción más conocida es aumentar la secreción de glucosa en el hígado. El glucagón disminuye el volumen de las ingestas cuando se le administra sistémicamente^{173,174} pero no cuando se le administra centralmente,¹⁷⁵ ya que la señal es detectada en el hígado y retransmitida al cerebro.¹⁷⁶ La observación de que bloquear la acción del glucagón endógeno aumenta la ingesta de alimentos demostró que el glucagón tiene una función en el control normal del volumen de las comidas.^{177,178} Recientemente se hizo una revisión bien documentada de los péptidos derivados del proglucagón considerados como candidatos potenciales para el tratamiento de la obesidad.¹⁵³

PÉPTIDO TIROSINA-TIROSINA

El péptido tirosina-tirosina (PYY, por sus siglas en inglés) es un miembro de la familia de polipéptidos pancreáticos que también incluye al polipéptido pancreático (PP, por sus siglas en inglés) y al neuropéptido-Y (NPY, por sus siglas en inglés). Como los péptidos derivados del proglucagón, PYY es sintetizado y secretado por las células L del íleon distal y el colon.¹⁷⁹ En realidad, la mayoría de las células L que secretan GLP-1 también secretan PYY.¹⁸⁰ PYY es secretado como PYY (1-36) y es degradado a PYY (3-36) por DPP-IV.^{181,182} Los receptores que median los efectos de PYY pertenecen a la familia de receptores de NPY e incluyen a Y1, Y2, Y4 y Y5.¹⁸³ PYY (1-36) es agonista de los receptores de Y1 y Y2¹⁸¹ y es un potente estimulante del apetito.¹⁸⁴ Sin embargo, una vez formado, PYY (3-36), muestra una actividad agonista altamente selectiva del receptor Y2 y los informes indican que reduce la ingesta de alimentos.¹⁸⁵ La secreción intestinal de PYY es proporcional a la densidad calórica de los nutrientes ingeridos,¹⁸⁶ siendo los lípidos y los carbohidratos los nutrientes primarios que estimulan la liberación de PYY.^{179,187}

En forma semejante a GLP-1, PYY ha sido considerado como uno de los principales componentes del fre-

no ileal.^{31,188} Su secreción puede ser consecuencia de la presencia de nutrientes, particularmente lípidos, dentro del íleon mismo¹⁸⁹ o bien puede ocurrir antes del contacto directo con los nutrientes provocada por las señales neurohumorales provenientes del intestino proximal.¹⁹⁰ Los resultados de los experimentos farmacológicos sobre PYY como señal de saciedad han sido controversiales. Varios informes indican que PYY es un péptido orexigénico o estimulante del apetito,^{184,191-195} con propiedades de estimulación del apetito superiores a las del neuropéptido-Y (ver la revisión de Hagan¹⁹¹). Esto es precisamente lo que ocurre cuando PYY se administra directamente dentro de los ventrículos cerebrales.¹⁹¹ En contraste, recientemente se reportó que la administración periférica de PYY (3-36) reduce la ingesta de alimentos en los roedores, los primates no-humanos, y los humanos.^{185,196,197} Una modesta disminución de la ingesta de alimentos se ha reproducido en monos pero no en ratas.¹⁹⁸⁻²⁰⁰

Se ha propuesto la hipótesis de que PYY afecta la ingesta de alimentos a través de su interacción con los receptores Y2 del núcleo arqueado del hipotálamo. El núcleo arqueado es un importante conducto de las señales relacionadas con la comida.^{1,3,4201} El modelo consiste en que el PYY circulante logra llegar al cerebro al atravesar libremente la barrera hematoencefálica.²⁰² El receptor Y2 es el mediador más probable de las propiedades de PYY de disminución de la ingesta, porque el PYY (3-36) inyectado periféricamente no es útil para reducir la ingesta de alimentos en el ratón con deficiencia de Y2.²⁰³

LEPTINA GÁSTRICA

La leptina fue descrita por primera vez como un producto génico del tejido adiposo, que juega una función importante en la regulación central de la ingesta de alimentos y el balance energético.²⁰⁴ Ya se conocen sitios extra-adiposos que sintetizan y secretan leptina, que incluyen la placenta,²⁰⁵ el músculo esquelético,²⁰⁶ y el estómago.^{207,208} La leptina se produce dentro del estómago en las glándulas fúndicas, específicamente en las células P y principales secretoras del pepsinógeno. La presencia de leptina dentro de estos dos tipos de células sugiere que la leptina gástrica tiene funciones tanto exocrinas como endócrinas^{208,209} y se estima que, de hecho, hasta el 25% de la leptina circulante proviene del estómago.²¹⁰ Estudios en humanos y en animales indican que la leptina gástrica está regulada por las reservas de energía. Durante el ayuno hay una menor síntesis de leptina

gástrica, y un breve periodo de realimentación es capaz de agotar todas las reservas de leptina que hay en el estómago de la rata.^{207,208,211} La síntesis de leptina también está regulada por otros péptidos intestinales, incluidos CCK, secretina y pentagastrina.^{78,210} Los receptores de CCK-1 están localizados junto con la leptina en las células de la mucosa gástrica, y la administración de CCK aumenta la síntesis de leptina y su liberación en las células gástricas principales.⁷⁸ La insulina aumenta la secreción de leptina gástrica al interior del lumen gástrico en humanos. Este efecto parece estar mediado por el nervio vago porque la vagotomía elimina la respuesta.²¹² Por otra parte, la secreción de leptina inducida por pentagastrina, no se ve afectada por la vagotomía.²¹² La capacidad de la leptina circulante para reducir la ingesta de alimentos y el peso corporal es bien conocida, y existen varias revisiones al respecto.^{1,3,4,213,214} Los efectos fisiológicos de la leptina derivada de las células gástricas supuestamente son comparables con los de la leptina derivada de los adipocitos, y son los mediadores de la regulación central de la homeostasis de la energía a través de los receptores del núcleo arcuato y de otros lugares del cerebro.²¹⁴

APOLIPOPROTEÍNA A-IV

La apolipoproteína A-IV (apo A-IV) es un péptido grande sintetizado por las células intestinales cuando los lípidos digeridos se empaquetan en los quilomicrones que posteriormente llegan a la sangre a través del sistema linfático.²¹⁵ La Apo A-IV también se sintetiza en el núcleo arcuato.²¹⁶ La administración sistémica o central de apo A-IV reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal de las ratas,²¹⁷ y la administración de anticuerpos de apo A-IV tiene el efecto opuesto.²¹⁸ Dado que tanto la apo A-IV intestinal como la hipotalámica están reguladas por la absorción de lípidos, pero no de carbohidratos,²¹⁹ este péptido puede ser un enlace importante entre los reguladores de corto y de largo plazo de la grasa corporal (ver la revisión de Tso, et al.²¹⁵). Un segundo péptido relacionado con la digestión, la enterostatina, también está estrechamente relacionado con la digestión de los lípidos. Cuando la grasa ingerida entra al intestino, el páncreas exocrino secreta lipasa y colipasa para ayudar al proceso digestivo; la enterostatina es un subproducto de la segmentación que aparece en la formación de colipasa a partir de pro-colipasa. La administración de enterostatina exógena, ya sea sistémica^{220,221} o directamente dentro del cerebro,²²² reduce la ingesta de alimentos, y, cuando a las ratas se les permite

escoger sus alimentos, la disminución se observa específicamente en las grasas; es decir, que la enterostatina no disminuye la ingesta de carbohidratos o proteínas.²²³ En consecuencia, dos péptidos secretados en el intestino durante la digestión y absorción de los lípidos, apo A-IV y la enterostatina, actúan como señales que disminuyen la ingesta de alimentos y, cuando menos uno de ellos, reduce selectivamente la ingesta de grasa. La especificidad para los macronutrientes de apo A-IV no se ha evaluado.

GHRELINA

Aun cuando no es una hormona de saciedad gastrointestinal, la ghrelina debe incluirse en cualquier trabajo sobre las hormonas intestinales que afectan la ingesta de alimentos. La ghrelina se sintetiza y se secreta en la región del fondo gástrico y se le ha identificado como el ligando endógeno del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento. El ayuno aumenta los niveles plasmáticos de ghrelina,²²⁴ y la ghrelina exógena tiene potentes propiedades orexigénicas cuando se le administra periférica o centralmente.^{22,225,226} También se ha relacionado a la ghrelina con los aspectos previos a la ingesta de alimentos porque sus niveles máximos se observan poco antes de la hora de los alimentos programados en humanos y en ratas²²⁴ y dichos niveles caen poco después de las comidas. La ghrelina plasmática elevada se ha vinculado con la hiperfagia y la obesidad de las personas con síndrome de Prader Willi.²²⁷

Una pregunta interesante es ¿por qué existe un desequilibrio tan grande en los péptidos gastrointestinales que afectan la ingesta de alimentos? Esto es, mientras que numerosos péptidos que se secretan en el estómago y los intestinos disminuyen la ingesta de alimentos, sólo uno, la ghrelina, la aumenta. Una posibilidad tiene que ver con el fenómeno de la saciedad. Las comidas generalmente se interrumpen mucho antes de haber alcanzado cualquier límite físico del estómago. Esto se demuestra fácilmente cuando los alimentos se diluyen con un volumen no-calórico y los animales aumentan el volumen de los alimentos consumidos para alcanzar la misma carga calórica.^{228,229} Se ha argumentado, en consecuencia, que una de las principales funciones de las señales de saciedad es prevenir el consumo de una cantidad excesiva de calorías a la vez, por el posible aumento excesivo de la glucemia posprandial y otros nutrientes que ello ocasionaría.^{230,231} De esta forma cuando el tracto gastrointestinal detecta los diversos macronutrientes ingeridos, las secreciones que produce para co-

ordinar el proceso digestivo también reflejan la cantidad de los nutrientes que pronto entrarán a la sangre y, de esta manera, constituye un freno conductual del proceso del comer. Esto es supuestamente complementario del freno ileal que desacelera el vaciamiento gástrico y, en consecuencia, también limita la velocidad a la que los nutrientes absorbidos entran a la sangre.

RELACIÓN ENTRE LOS MENSAJES GASTROINTESTINALES Y CEREBRALES QUE AFECTAN LA INGESTA DE ALIMENTOS

Un principio importante es que muchos de los péptidos que se producen en el sistema gastrointestinal y que afectan la ingesta de alimentos también se sintetizan en el cerebro. Esto incluye a CCK, GLP-1, la apolipoproteína A-IV, el péptido liberador de gastrina, la neuromedina B, PYY, y la ghrelina. Algunas excepciones aparentes son las hormonas pancreáticas insulina, glucagón, amilina y la hormona del tejido adiposo/gástrico, leptina. El hecho de que tantas señales periféricas también sean sintetizadas localmente en el cerebro plantea la pregunta de si estas mismas señales también interactuarían si fueran secretadas desde diferentes lugares del cuerpo y, de ser así, cómo lo harían. Desde una perspectiva simplista, si un péptido disminuye (o aumenta) la ingesta de alimentos cuando se le administra sistémicamente, probablemente tenga la misma acción cuando se le administra centralmente. Respecto a los cambios en la ingesta de alimentos, esto es cierto para CCK,^{63,64} GLP-1,^{134,135,138-140} apolipoproteína A-IV,²¹⁷ el péptido liberador de gastrina,¹⁰¹ la neuromedina B,¹⁰¹ y la ghrelina.²² PYY es una posible excepción porque, de acuerdo con lo reportado, disminuye la ingesta de alimentos cuando se le administra sistémicamente,¹⁸⁵ pero la aumenta cuando se le administra directamente dentro del cerebro.^{184,191-195} Otra observación desconcertante es que las señales peptídicas que no se sintetizan en el cerebro de todos modos tienen el mismo efecto sobre la ingesta de alimentos cuando se les administra directamente dentro del cerebro. Esto es válido para la leptina^{232,233} así como para las hormonas pancreáticas insulina^{175,234} y amilina,¹¹³ pero no para el glucagón.¹⁷⁵ Debido a que hay receptores específicos de cada una de estas hormonas en las neuronas del cerebro,⁸⁵ esto implica que las moléculas en la circulación pueden sortear la barrera hematoencefálica. Esto podría ocurrir a través de cualquiera de diversos medios, incluidos los sistemas de transporte selectivos a través de las células endoteliales capilares, como ya se ha descrito para la insulina y la leptina; la interacción con los receptores

neuronales en las áreas cerebrales con una barrera hematoencefálica mermada o ausente, como se ha descrito para la amilina; o como consecuencia de un tamaño pequeño o de una liposolubilidad suficientes como para atravesar la barrera en pequeñas cantidades (ver las revisiones de Banks²³⁵ y Woods, et al.²³⁶).

Existen otras controversias sobre la dicotomía perifera-centro. GLP-1 se sintetiza en el íleon, así como en el tallo cerebral, y reduce la ingesta de alimentos cuando se le administra ya sea en forma sistémica o central. No obstante, cuando se le administra directamente dentro del cerebro, la reducción de la ingesta de alimentos ocurre por razones distintas dependiendo de las diferentes áreas específicas. Kinzig, et al.¹⁴¹ encontraron que la anorexia que ocasiona GLP-1 en la amígdala es secundaria a una sensación de enfermedad visceral, mientras que la anorexia provocada por GLP-1 en el hipotálamo se asemeja a la saciedad natural.

RATONES CON ABLACIÓN GENÉTICA SELECTIVA Y MUTACIONES NATURALES

Debido a que las señales gastrointestinales que rigen la ingesta de alimentos forman parte de un complejo sistema de control integrado y redundante, no es extraño que los modelos de ablación genética selectiva o *knockout* con frecuencia proporcionen información no concluyente sobre la contribución de un péptido a la regulación de la alimentación.²³⁷ Utilizando CCK como ejemplo, y como fue antes señalado, hay numerosas evidencias que señalan a CCK como una señal de saciedad que actúa en forma aislada. De acuerdo con esto, los ratones resultado de bioingeniería genética que carecen de receptores CCK-1 son insensibles a la acción anoréxica de CCK, y tienen un peso corporal normal.²³⁸ Esto es consistente con la observación de que, cuando se administra CCK exógena a ratas antes de cada comida, no hay pérdida de peso a pesar de que reciben 20 o más inyecciones de CCK diariamente.⁷⁶ En contraste con lo observado en los ratones carentes de receptores de CCK-1, y como también fue antes mencionado, las ratas OLEFT, que carecen de un receptor funcional de CCK-1, desarrollan obesidad a lo largo de su vida.^{89,90} Por ende, o bien existen diferencias fundamentales entre las especies en cuanto al impacto de CCK sobre el peso corporal, o existen diferencias sutiles entre el animal natural y el animal resultado de ingeniería, ambos carentes de receptores de CCK-1.

Para dar un ejemplo adicional, a pesar del aparente efecto de GLP-1 sobre el control de la ingesta de ali-

mentos y la homeostasis de la glucosa, como se señaló antes, los ratones con ablación genética de los receptores de GLP-1 tienen un peso corporal normal, lo que implica que los mensajes de GLP-1 no son esenciales para el control de la homeostasis de la energía a largo plazo. No obstante, estos animales sí desarrollan diabetes, lo que enfatiza la importancia crítica que tiene GLP-1 en el mantenimiento de la función pancreática.²³⁹⁻²⁴¹ De manera análoga, los ratones con deficiencia de ghrelin no tienen un fenotipo conductual o ambiental aparente y son indistinguibles de las crías naturales de la misma camada.²⁴² El péptido inhibidor del glucagón (GIP, por sus siglas en inglés) es secretado por las células K intestinales dentro de la mucosa duodenal. Aunque la administración exógena de GIP no altera la ingesta de alimentos,²⁴³ GIP es una incretina que, al igual que GLP-1, es importante para la homeostasis de la glucosa.²⁴⁴ Un hecho interesante es que la producción de ratones con ablación genética de los receptores de GIP mostró funciones de GIP como regulador importante del balance energético que previamente no habían sido identificadas. Los ratones con eliminación genética de GIP son resistentes a la obesidad inducida por la alimentación y, cuando se les cruza con ratones ob/ob o ratones con deficiencia de leptina, disminuye su peso corporal.²⁴⁵ Los ratones con deficiencia de los receptores de GIP también tienen un mayor gasto energético cuando se les expone a dietas altas en grasas.²⁴⁵ Dado que los receptores de GIP se encuentran en el adipocito, estos hallazgos son consistentes con alguna función de GIP en la regulación de las reservas corporales de grasa. Por último, algunos fenotipos de ratones con ablación genética de otros péptidos gastrointestinales son bastante consistentes con la función fisiológica de esos péptidos ya descrita, como los ratones con deficiencia de los receptores de GRP (como se mencionó antes). Estos ratones ingieren grandes volúmenes, se vuelven obesos y no reducen su ingesta de alimentos cuando se les administra GRP o NMB.¹⁰²

EFFECTO DE LA CIRUGÍA DE LA OBESIDAD SOBRE EL INTESTINO

La cirugía es el tratamiento más efectivo de la obesidad mórbida, y las cirugías más exitosas incluyen una reestructuración sustancial del estómago y/o el intestino delgado. La cirugía más comúnmente realizada en la actualidad, la derivación gástrica con Y de Roux, tiene características tanto restrictivas como de malabsorción. En este procedimiento, el volumen del estómago se mi-

nimiza hasta alcanzar una capacidad de ~50 mL y el intestino delgado se anastomosa al fondo, lo que permite el paso rápido del contenido gástrico al intestino delgado (*Figura 3B*). Además, se hace una derivación de un segmento considerable de intestino delgado, lo que se traduce en un tracto gastrointestinal mucho más corto. Desarrollado por Mason e Ito en 1967,²⁴⁶ el procedimiento de Y de Roux ha probado su efectividad para reducir

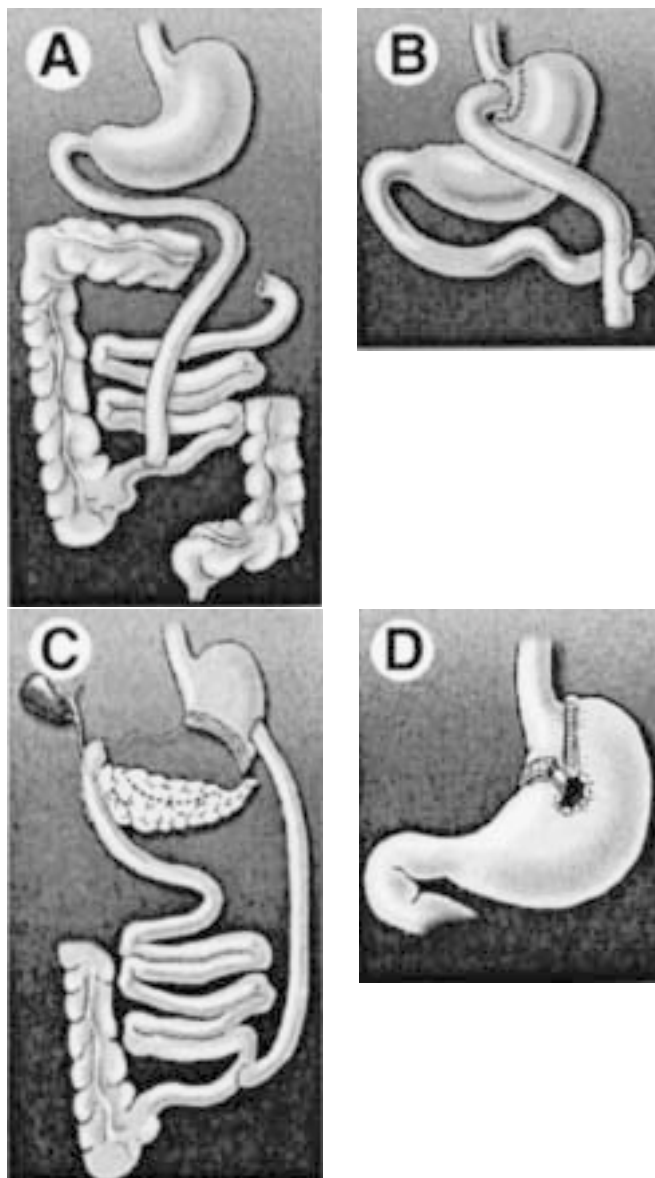


Figura 3. Cirugías bariátricas restrictiva y malabsortiva. Los mecanismos básicos de las cirugías bariátricas van desde los que son primordialmente malabsortivos, como ocurre con (A) la derivación yeyunoileal, hasta los totalmente restrictivos como en (D) la gastroplastía con banda vertical. Las cirugías, incluidas la (B) derivación gástrica con Y de Roux y (C) la derivación biliopancreática, usan una combinación de los componentes restrictivos y malabsortivos.

el peso corporal y se asocia con relativamente menos complicaciones que el procedimiento de derivación yeyunoileal (JIB, por sus siglas en inglés), que implicaba derivar alrededor del 90% del intestino delgado (*Figura 3A*)²⁴⁷ y ocasionaba malabsorción severa.

Aun cuando la evidente aportación de la restricción y la malabsorción fue reconocida mientras se desarrollaban diversas cirugías bariátricas, los cambios resultantes en las señales endocrinas que se originan dentro del tracto gastrointestinal no han sido tan obvios. Recientemente se ha reconocido que los cambios en estas señales probablemente participan en la pérdida de peso posterior a la cirugía.²⁴⁸ La hipótesis es que una mayor estimulación o una estimulación prematura por parte de los nutrientes en los segmentos distales del intestino ocasiona un aumento en la secreción de los péptidos intestinales que actúan como señales de saciedad y que esto puede ser suficiente para inducir la pérdida de peso, independientemente de la malabsorción o restricción. Varios estudios han documentado cambios en las hormonas gastrointestinales posteriores a la cirugía bariátrica (*Cuadro 2*). Veinte años después de una derivación yeyunoileal, los pacientes tenían niveles significativamente más elevados de CCK, enteroglucagón y péptido YY.²⁴⁹ La derivación o bypass gástrico y la derivación biliopancreática²⁵¹ también ocasionaron un aumento del enteroglucagón plasmático. Por lo tanto, estos hallazgos sustentan el hecho de que las hormonas intestinales desempeñan alguna función importante como mediadores potenciales de los efectos de hipofagia y reducción de peso de la cirugía bariátrica. Asimismo, los pacientes que previo a la cirugía eran diabéticos tipo-2 muchas veces mostraron mejorías rápidas de la homeostasis de la glucosa²⁵² (ver la revisión de Greenway, et al.²⁵³). Aunque este efecto podría ser únicamente consecuencia de la baja de peso posterior a la cirugía, se han documentado mejorías en la glucosa en ayunas dentro de los días siguientes a la cirugía, y muchos pacientes pudieron prescindir de los medicamentos en cuestión de semanas (ver la revisión de Rubino y Gagner²⁵⁴). Es lógico especular que el aumento en la secreción de incretinas como GLP-1 y GIP después de la cirugía es, cuando menos en parte, responsable de estas mejorías.

Un modelo quirúrgico que apoya la hipótesis de que el aumento de las hormonas intestinales puede por sí solo actuar como mediador de la disminución de peso y de la ingesta de alimentos es la transposición ileal. Diseñada por primera vez en 1981 para aislar los efectos de la estimulación intestinal distal en ausencia de malabsorción y restricción, la transposición ileal sólo se ha

CUADRO 2
EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LAS HORMONAS INTESTINALES GASTROINTESTINALES

Cirugía	Hormona	Cambio	No. de referencia
Derivación gástrica (Y de Roux)	Ghrelina	↓	263
	Ghrelina	↑	264
	Ghrelina	↓	265
	Ghrelina	ningún cambio	266
	Ghrelina	↓	267
	Ghrelina	↓	268
	Ghrelina	↑	269
	Enteroglucagón	↑	250
	Enteroglucagón	↑	270
	GLP-1	↑ (ns)	271
	CCK	ningún cambio	250
Banda gástrica	Ghrelina	↓	265
	Ghrelina	↓	266
Gastroplastia con banda vertical	PYY	↑	272
Derivación biliopancreática/derivación duodenal	Enteroglucagón	↑	251
	Enteroglucagón	↑	273
	Enteroglucagón	↑	274
	Ghrelina	↓ (sólo inicial)	252
Derivación yeyunoileal	CCK	↑ (No. de cel)	275
	CCK	↑	249
	PYY	↑	249
	Enteroglucagón	↑	274
	GLP-1	↑	249

investigado sistemáticamente en ratas de laboratorio.²⁵⁵ Este procedimiento consiste en la transposición de un segmento aislado (10-20 cm) de íleon-yeyuno distal que contiene toda la vasculatura e innervación, a la región duodeno-yeyunal.²⁵⁵ Los resultados de la cirugía de transposición ileal son que las ratas comen menos y bajan de peso²⁵⁵⁻²⁵⁸ después del procedimiento y tienen aumentos significativos en la secreción y síntesis de las hormonas del intestino distal, como PYY y GLP-1.²⁵⁹ Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que los mayores niveles de las hormonas intestinales regulan el peso corporal y la ingesta de alimentos en forma independiente.

EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LA GHRELINA PLASMÁTICA

El reporte inicial de Cummings, et al.²⁶³ de que después de la cirugía de derivación gástrica la ghrelina circulante disminuye drásticamente, ha dado lugar a numerosas investigaciones sobre el posible papel de la ghrelina en los efectos de la cirugía de la obesidad. En contraste con lo que ocurre después de la derivación gástrica, la ghrelina plasmática normalmente aumenta después de la reducción de peso no-quirúrgica²⁶⁰ y es proporcional a la

masa corporal magra. Por ende, una reducción de los niveles de ghrelina, y la consecuente disminución en los estímulos para la ingesta de alimentos, muy bien podrían contribuir a la reducción de peso relacionada con la cirugía de derivación gástrica. Inicialmente se propuso que la exclusión de la región fúndica del estómago, el sitio que produce la mayoría de la ghrelina circulante, era el mecanismo a través del cual la derivación gástrica ocasionaba menores niveles de ghrelina. Sin embargo, numerosos estudios de seguimiento o han contradicho tales hallazgos o no han reportado cambios en los niveles de ghrelina después de la cirugía (*Cuadro 2*). Normalmente, los niveles de ghrelina se elevan durante la preparación para una comida o durante la misma y declinan posprandialmente de manera inmediata.²²⁴ Para examinar la contribución del estómago a esta respuesta, Williams, et al. examinaron si la distensión del estómago y/o la estimulación de los nutrientes eran necesarias para que ocurrieran los cambios en la ghrelina plasmática.²⁶¹ Sólo cuando se permitió que las calorías infundidas (glucosa) pasaran a través del píloro al intestino anterior, se modificaron los niveles posprandiales de ghrelina. No se observaron cambios en los niveles de ghrelina cuando se mantuvo la

glucosa en el estómago por medio de un brazalete pilórico.²⁶¹ Asimismo, la infusión de nutrientes directamente en el intestino anterior fue igualmente efectiva que la administración de nutrientes dentro del estómago para suprimir la ghrelina.²⁶² Estos hallazgos contradicen la hipótesis de que excluir los nutrientes ingeridos del lumen gástrico es la causa de la disminución de los niveles de ghrelina después de la cirugía de derivación gástrica. Se requieren más investigaciones para determinar cuáles son los mecanismos básicos de los cambios en la secreción de ghrelina observados después de la cirugía de derivación gástrica.

RESUMEN

Hemos presentado lo que se conoce sobre las señales de los péptidos gastrointestinales y los relacionados con ellos que afectan la ingesta de alimentos, incluido lo que se sabe sobre su mecanismo de acción. Es posible hacer varias generalizaciones. La primera es que la mayoría de estas señales reduce la ingesta de calorías adicionales, lo que las categoriza efectivamente como señales de saciedad. La única excepción es la ghrelina, cuya función endógena aún no está bien establecida. El segundo punto es que hay muchas señales de saciedad diferentes que se liberan al contacto del quimo u otros estímulos que interactúan con diversos componentes del tracto gastrointestinal desde el estómago hasta el íleon. Se emiten diferentes señales como respuesta a los distintos nutrientes ingeridos. Otra generalización es que la información que transmiten las señales de saciedad llega al cerebro por la cara posterior, ya sea transmitida por el nervio vago o entrando directamente por el rombencéfalo. Esto contrasta con las señales de adiposidad, como la insulina y la leptina, que entran al cerebro a nivel del hipotálamo. Las señales de saciedad funcionan en su mayoría interrumpiendo las comidas una vez iniciadas estas, a diferencia de posponer el inicio del comer. Por último, una razón por la que ciertos tipos de cirugía de derivación intestinal son exitosos para reducir la ingesta de alimentos y ocasionar baja de peso puede estar relacionada con el aumento en la secreción de señales de saciedad.

REFERENCIAS

1. Woods SC, Seeley RJ, Porte DJ, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-83.
2. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 2000; 51: 255-77.
3. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
4. Seeley RJ, Woods SC. Monitoring of stored and available fuel by the CNS: implications for obesity. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 901-9.
5. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol* 2004; 286: G7-G13.
6. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; 28: 325.
7. Edkins JS. On the chemical mechanism of gastric acid secretion. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1905; 76: 376-90.
8. Jorpes JE, Mutt V. Secretin, pancreozymin, and cholecystokinin: their preparation and properties. *Gastroenterology* 1959; 36: 377-85.
9. Emson PC, Hunt SP, Rehfeld JF, Golterman N, Fahrenkrug J. Cholecystokinin and vasoactive intestinal polypeptide in the mammalian CNS: distribution and possible physiological roles. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 22: 63-74.
10. Adamo M, Raizada MK, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the nervous system. *Mol Neurobiol* 1989; 3: 71-100.
11. Figlewicz DP, Lacour F, Sipols A, Porte D Jr, Woods SC. Gastroenteropancreatic (GEP) peptides and the central nervous system. *Ann Rev Physiol* 1987; 49: 383-95.
12. Moran TH, Ladenheim EE, Schwartz GJ. Within-meal gut feedback signaling. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2001; 25 (Suppl 5): S39-S41.
13. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol* 2004; 286: G183-G188.
14. Antin J, Gibbs J, Holt J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits the complete behavioral sequence of satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1975; 89: 784-90.
15. Smith GP, Gibbs J. The development and proof of the cholecystokinin hypothesis of satiety. In: Dourish CT, Cooper SJ, Iversen SD, Iversen LL (eds.). Multiple cholecystokinin receptors in the CNS. Oxford: Oxford University Press; 1992, p. 166-82.
16. Strubbe JH, van Dijk G. The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 485-498.
17. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 154-60.
18. Muurahainen NE, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX. Intravenous infusion of bombesin reduces food intake in humans. *Am J Physiol* 1993; 264: R350-R354.
19. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav* 1988; 44: 644-9.
20. Pi-Sunyer X, Kissileff HR, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in obese men. *Physiol Behav* 1982; 29: 627-30.
21. Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg* 2003; 138: 389-96.
22. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
23. Roth KA, Gordon JI. Spatial differentiation of the intestinal epithelium: analysis of enteroendocrine cells containing immunoreactive serotonin, secretin, and substance P in normal and transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6408-12.
24. Lundgren O. Interface between the intestinal environment and the nervous system. *Gut* 2004; 53(Suppl. 2): 16-18.
25. Mei N. Intestinal chemosensitivity. *Physiol Rev* 1985; 65: 211-37.
26. Read N, French S, Cunningham K. The role of the gut in regulating food intake in man. *Nutr Rev* 1994; 52: 1-10.
27. Raybould HE. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. I. Sensing of lipid by the intestinal mucosa. *Am J Physiol* 1999; 277: G751-G755.
28. Roberge JN, Brubaker PL. Secretion of proglucagon-derived peptides in response to intestinal luminal nutrients. *Endocrinology* 1991; 128: 3169-174.

29. Tso P, Chen Q, Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T. Apolipoprotein A-IV: a circulating satiety signal produced by the small intestine. *Obes Res* 1995; 3(Suppl. 5): S689-S695.
30. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H. Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1074-82.
31. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E, Tosetti C, Poggioli G, Morselli Labate AM, Monetti N, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 1993; 105:733-39.
32. Xiao Q, Boushey RP, Drucker DJ, Brubaker PL. Secretion of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide 2 is differentially regulated by nutrients in humans (comments). *Gastroenterology* 1999; 117: 99-105.
33. Holzer P, Michl T, Danzer M, Jovic M, Schicho R, Lippe IT. Surveillance of the gastrointestinal mucosa by sensory neurons. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52: 505-21.
34. Reidelberger RD. Cholecystokinin and control of food intake. *J Nutr* 1994; 124: S1327-S1333.
35. Beck B. Gastric inhibitory polypeptide: a gut hormone with ana-bolic functions. *J Mol Endocrinol* 1989; 2: 169-74.
36. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985; 75: 1144-52.
37. Chey WY, Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatol* 2001; 1: 320-35.
38. Brubaker PL, Izzo A, Hill M, Drucker DJ. Intestinal function in mice with small bowel growth induced by glucagon-like peptide-2. *Am J Physiol* 1997; 272: E1050-E1058.
39. Buyse M, Aparicio T, Guilmeau S, Goiot H, Sobhani I, Bado A. Paracrine actions of the stomach-derived leptin. *Med Sci (Paris)* 2004; 20: 183-8.
40. Holle GE, Dietl J, Demir I. Influence of the intramural innervation on the morphogenesis of the enteroendocrine cells and the genetic construct involved (review). *Int J Mol Med* 2003; 11: 275-85.
41. Moran TH, Norgren R, Crosby RJ, McHugh PR. Central and peripheral vagal transport of cholecystokinin binding sites occurs in afferent fibers. *Brain Res* 1990; 526: 95-102.
42. Rinaman L, Hoffman GE, Dohanics J, Le WW, Stricker EM, Verbalis JG. Cholecystokinin activates catecholaminergic neurons in the caudal medulla that innervate the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *J Comp Neurol* 1995; 360: 246-56.
43. Grill HJ, Smith GP. Cholecystokinin decreases sucrose intake in chronic decerebrate rats. *Am J Physiol* 1988; 254: R853-R856.
44. Grill HJ, Kaplan JM. The neuroanatomical axis for control of energy balance. *Front Neuroendocrinol* 2002; 23: 2-40.
45. Seeley RJ, Grill HJ, Kaplan JM. Neurological dissociation of gastrointestinal and metabolic contributions to meal size control. *Behav Neurosci* 1994; 108: 347-52.
46. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 393-428.
47. Powley TL, Phillips RJ. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1217-G1225.
48. Deutsch JA. The role of the stomach in eating. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1040-3.
49. Phillips RJ, Powley TL. Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake. *Am J Physiol* 1996; 271: R766-R769.
50. Davison JS, Clarke GD. Mechanical properties and sensitivity to CCK of vagal gastric slowly adapting mechanoreceptors. *Am J Physiol* 1988; 255: G55-G61.
51. Kaplan JM, Moran TH. Gastrointestinal signaling in the control of food intake. In: Stricker EM, Woods SC (eds.). *Handbook of behavioral neurobiology. Neurobiology of food and fluid intake*, 2nd Ed. Vol. 14. New York: Kluwer Academic; 2004, p. 275-305.
52. Polak JM, Bloom SR, Rayford PL, Pearse AG, Buchan AM, Thompson JC. Identification of cholecystokinin-secreting cells. *Lancet* 1975; 2: 1016-18.
53. Beinfeld MC, Meyer DK, Brownstein MJ. Cholecystokinin in the central nervous system. *Peptides* 1981; 2(Suppl 2): 77-9.
54. Wank SA, Harkins R, Jensen RT, Shapira H, de Weerth A, Slattery T. Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3125-9.
55. Wank SA, Pisegna JR, de Weerth A. Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8691-5.
56. Moran TH, Robinson PH, Goldrich MS, McHugh PR. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain Res* 1986; 362: 175-9.
57. Herranz R. Cholecystokinin antagonists: pharmacological and therapeutic potential. *Med Res Rev* 2003; 23: 559-605.
58. Douglas BR, Jansen JB, de Jong AJ, Lamers CB. Effect of various triglycerides on plasma cholecystokinin levels in rats. *J Nutr* 1990; 120: 686-90.
59. Lewis LD, Williams JA. Regulation of cholecystokinin secretion by food, hormones, and neural pathways in the rat. *Am J Physiol* 1990; 258: G512-G518.
60. Schwartz GJ, Moran TH, White WO, Ladenheim EE. Relationships between gastric motility and gastric vagal afferent responses to CCK and GRP in rats differ. *Am J Physiol* 1997; 272: R1726-R1733.
61. Grider JR. Role of cholecystokinin in the regulation of gastrointestinal motility. *J Nutr* 1994; 124: 1334S-1339S.
62. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-95.
63. Figlewicz DP, Stein LJ, West D, Porte D Jr, Woods SC. Intracisternal insulin alters sensitivity to CCK-induced meal suppression in baboons. *Am J Physiol* 1986; 250: R856-R860.
64. Zhang DM, Bula W, Stellar E. Brain cholecystokinin as a satiety peptide. *Physiol Behav* 1986; 36: 1183-6.
65. Della-Fera MA, Baile CA. CCK-octapeptide injected in CSF decreases meal size and daily food intake in sheep. *Peptides* 1980; 1: 51-4.
66. Houpt TR. The sites of action of cholecystokinin in decreasing meal size in pigs. *Physiol Behav* 1983; 31: 693-8.
67. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 154-60.
68. Snapir N, Glick Z. Cholecystokinin and meal size in the domestic fowl. *Physiol Behav* 1978; 21: 1051-2.
69. Gibbs J, Smith GP. Cholecystokinin and satiety in rats and rhesus monkeys. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 758-61.
70. Figlewicz DP, Siplos AJ, Green P, Porte D Jr, Woods SC. IVT CCK-8 is more effective than IV CCK-8 in decreasing meal size in the baboon. *Brain Res Bull* 1989; 22: 849-52.
71. Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol* 2001; 280: R1149-R1154.
72. Hewson G, Leighton GE, Hill RG, Hughes J. The cholecystokinin receptor antagonist L364,718 increases food intake in the rat by attenuation of endogenous cholecystokinin. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 79-84.
73. Moran TH, Ameglio PJ, Peyton HJ, Schwartz GJ, McHugh PR. Blockade of type A, but not type B, CCK receptors postpones satiety in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 1993; 265: R620-R624.
74. Reidelberger RD, O'Rourke MF. Potent cholecystokinin antagonist L-364,718 stimulates food intake in rats. *Am J Physiol* 1989; 257: R1512-R1518.
75. Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302: 703-6.
76. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol* 1984; 246: R776-R787.

77. West DB, Greenwood MRC, Marshall KA, Woods SC. Lithium chloride, cholecystokinin and meal patterns: evidence the cholecystokinin suppresses meal size in rats without causing malaise. *Appetite* 1987; 8: 221-7.
78. Tsunoda Y, Yao H, Park J, Owyang C. Cholecystokinin synthesizes and secretes leptin in isolated canine gastric chief cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 681-4.
79. Barrachina MD, Martinez V, Wang L, Wei JY, Tache Y. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short term food intake in lean mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10455-60.
80. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol* 2000; 278: R882-R890.
81. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997; 18: 1275-8.
82. Emond M, Schwartz GJ, Ladenheim EE, Moran TH. Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK. *Am J Physiol* 1999; 276: R1545-R1549.
83. Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, Chavez M, Woods SC, Porte DJ. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci* 1995; 109: 567-9.
84. Riedy CA, Chavez M, Figlewicz DP, Woods SC. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin. *Physiol Behav* 1995; 58: 755-60.
85. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 1-10.
86. Kulkosky PJ, Breckenridge C, Krinsky R, Woods SC. Satiety elicited by the C-terminal octapeptide of cholecystokinin-pancreozymin in normal and VMH-lesioned rats. *Behav Biol* 1976; 18: 227-34.
87. Moos AB, McLaughlin CL, Baile CA. Effects of CCK on gastrointestinal function in lean and obese Zucker rats. *Peptides* 1982; 3: 619-22.
88. Funakoshi A, Miyasaka K, Shinozaki H, Masuda M, Kawanami T, Takata Y, Kono A. An animal model of congenital defect of gene expression of cholecystokinin (CCK)-A receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210: 787-96.
89. Bi S, Moran TH. Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. *Neuropeptides* 2002; 36: 171-81.
90. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol* 1998; 274: R618-R625.
91. Lorenz DN, Goldman SA. Vagal mediation of the cholecystokinin satiety effect in rats. *Physiol Behav* 1982; 29: 599-604.
92. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 1997; 272: R1245-R1251.
93. Edwards GL, Ladenheim EE, Ritter RC. Dorsomedial hindbrain participation in cholecystokinin-induced satiety. *Am J Physiol* 1986; 251: R971-R977.
94. Fan W, Ellacott KL, Halatchev IG, Takahashi K, Yu P, Cone RD. Cholecystokinin-mediated suppression of feeding involves the brainstem melanocortin system. *Nat Neurosci* 2004; 7: 335-6.
95. Gibbs J, Fauser DJ, Rowe EA, Rolls ET, Maddison SP. Bombesin suppresses feeding in rats. *Nature* 1979; 282: 208-10.
96. Gibbs J, Guss JL. Bombesin-like peptides and satiety. *Appetite* 1995; 24: 257.
97. Ladenheim EE, Wirth KE, Moran TH. Receptor subtype mediation of feeding suppression by bombesin-like peptides. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54: 705-11.
98. Stein LJ, Woods SC. Gastrin releasing peptide reduces meal size in rats. *Peptides* 1982; 3: 833-5.
99. Ladenheim EE, Jensen RT, Mantey SA, Moran TH. Distinct distributions of two bombesin receptor subtypes in the rat central nervous system. *Brain Res* 1992; 593: 168-78.
100. Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin B: a novel bombesin-like peptide identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 114: 541-8.
101. Ladenheim EE, Taylor JE, Coy DH, Carrigan TS, Wohn A, Moran TH. Caudal hindbrain neuromedin B-preferring receptors participate in the control of food intake. *Am J Physiol* 1997; 272: R433-R437.
102. Ladenheim EE, Hampton LL, Whitney AC, White WO, Battey JF, Moran TH. Disruptions in feeding and body weight control in gastrin-releasing peptide receptor deficient mice. *J Endocrinol* 2002; 174: 273-81.
103. Miesner J, Smith GP, Gibbs J, Tyrka A. Intravenous infusion of CCKA-receptor antagonist increases food intake in rats. *Am J Physiol* 1992; 262: R216-R219.
104. Rushing PA, Gibbs J, Geary N. Brief, meal-contingent infusions of gastrin-releasing peptide 1-27 and neuromedin B-10 in spontaneous feeding in rats. *Physiol Behav* 1996; 60: 1501-4. 186 Strader and Woods Gastroenterology Vol. 128, No.1.
105. Rushing PA, Gibbs J. Prolongation of intermeal interval by gastrin-releasing peptide depends upon time of delivery. *Peptides* 1998; 19: 1439-42.
106. Rushing PA, Henderson RP, Gibbs J. Prolongation of the post-prandial intermeal interval by gastrin-releasing peptide 1-27 in spontaneously feeding rats. *Peptides* 1998; 19: 175-7.
107. Stuckey JA, Gibbs J, Smith GP. Neural disconnection of gut from brain blocks bombesin-induced satiety. *Peptides* 1985; 6: 1249-52.
108. Thaw AK, Smith JC, Gibbs J. Mammalian bombesin-like peptides extend the intermeal interval in freely feeding rats. *Physiol Behav* 1998; 64: 425-8.
109. Ludvik B, Kautzky-Willer A, Prager R, Thomaseth K, Pacini G. Amylin: history and overview. *Diabetic Med* 1997; 14(Suppl 2): S9-S13.
110. Chance WT, Balasubramaniam A, Zhang FS, Wimalawansa SJ, Fischer JE. Anorexia following the intrahypothalamic administration of amylin. *Brain Res* 1991; 539: 352-4.
111. Lutz TA, Del Prete E, Scharrer E. Reduction of food intake in rats by intraperitoneal injection of low doses of amylin. *Physiol Behav* 1994; 55: 891-5.
112. Lutz TA, Geary N, Szabady MM, Del Prete E, Scharrer E. Amylin decreases meal size in rats. *Physiol Behav* 1995; 58: 1197-1202.
113. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, Woods SC. Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight. *Endocrinology* 2000; 141: 850-3.
114. Lutz TA, Althaus J, Rossi R, Scharrer E. Anorectic effect of amylin is not transmitted by capsaicin-sensitive nerve fibers. *Am J Physiol* 1998; 274: R1777-R1782.
115. Lutz TA, Senn M, Althaus J, Del Prete E, Ehrensperger F, Scharrer E. Lesion of the area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) attenuates the anorectic effects of amylin and calcitonin related peptide (CGRP) in rats. *Peptides* 1998; 19: 309-17.
116. Lutz TA, Del Prete E, Scharrer E. Subdiaphragmatic vagotomy does not influence the anorectic effect of amylin. *Peptides* 1995; 16: 457-62.
117. Rushing PA, Lutz TA, Seeley RJ, Woods SC. Amylin and insulin interact to reduce food intake in rats. *Horm Metab Res* 2000; 32: 62-5.
118. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257-71.
119. D'Alessio DA, Kahn SE, Leusner CR, Ensink JW. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal. *J Clin Invest* 1994; 99: 2263-6.
120. D'Alessio D. Peptide hormone regulation of islet cells. *Horm Metab Res* 1997; 29: 297-300.
121. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterol* 2002; 122: 531-44.
122. Hermann C, Goke R, Richter G, Fehman HC, Arnbold R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56: 117-26.
123. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like

- peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136:3585-96.
124. Campos RV, Lee YC, Drucker DJ. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse. *Endocrinology* 1994; 134: 2156-64.
 125. Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 1005-12.
 126. Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. A study using alpha-glucosidase inhibition (acarbose). *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 892-6.
 127. Giralt M, Vergara P. Glucagonlike peptide-1 (GLP-1) participation in ileal brake induced by intraluminal peptones in rat. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 322-9.
 128. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide-1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy hu-mans. *Am J Physiol Soc* 1997; E981-E988.
 129. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding (comments). *Nature* 1996; 379: 69-72.
 130. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: R848-R856.
 131. Donahey JC, van Dijk G, Woods SC, Seeley RJ. Intraventricular GLP-1 reduces short-but not long-term food intake or body weight in lean and obese rats. *Brain Res* 1998; 779: 75-83.
 132. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 525-30.
 133. Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Hand-schin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44: 81-6.
 134. Thiele TE, Van Dijk G, Campfield LA, Smith FJ, Burn P, Woods SC, Bernstein IL, Seeley RJ. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversions in rats. *Am J Physiol* 1997; 272: R726-R730.
 135. van Dijk G, Thiele TE, Donahey JCK, Campfield LA, Smith FJ, Burn P, Bernstein IL, Woods SC, Seeley RJ. Central infusion of leptin and GLP-1-(7-36) amide differentially stimulate c-Fos-like immunoreactivity in the rat brain. *Am J Physiol* 1996; 271: R1096-R1100.
 136. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) mRNA in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1996; 137: 5159-62.
 137. Navarro M, Rodriguez de Fonseca F, Alvarez E, Chowen JA, Zueco JA, Gomez R, Eng J, Blazquez E. Colocalization of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2, and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J Neurochem* 1996; 67: 1982-91.
 138. Hwa JJ, Ghibaudi L, Williams P, Witten MB, Tedesco R, Strader CD. Differential effects of intracerebroventricular glucagon-like peptide-1 on feeding and energy expenditure regulation. *Peptides* 1998; 19: 869-75.
 139. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: R848-R856.
 140. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide 1(7-36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment. *Diabetes* 1998; 47: 530-7.
 141. Kinzig KP, D'Alessio DA, Seeley RJ. The diverse roles of CNS GLP-1 in the control of food intake and the mediation of visceral illness. *J Neurosci* 2002; 22: 10470-6.
 142. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Jessop DS. Central administration of glucagon-like peptide-1 activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 4445-55.
 143. McMahon LR, Wellman PJ. Decreased intake of a liquid diet in nonfood-deprived rats following intra-PVN injections of GLP-1 (7-36) amide. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 58: 673-7.
 144. McMahon LR, Wellman PJ. PVN infusion of GLP-1-(7-36) amide suppresses feeding but does not induce aversion or alter locomotion in rats. *Am J Physiol* 1998; 274: R23-R29.
 145. Rinaman L. A functional role for central glucagon-like peptide-1 receptors in lithium chloride-induced anorexia. *Am J Physiol* 1999; 277: R1537-R1540.
 146. van Dijk G, Thiele TE, Seeley RJ, Woods SC, Bernstein IL. Glucagon-like peptide-1 and satiety? *Nature* 1997; 385: 214.
 147. Kinzig KP, D'Alessio DA, Herman JP, Sakai RR, Vahl TP, Figueredo HF, Murphy EK, Seeley RJ. CNS glucagon-like peptide-1 receptors mediate endocrine and anxiety responses to interoceptive and psychogenic stressors. *J Neurosci* 2003; 23: 6163-70.
 148. Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, Rossner S, Hellstrom PM. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 304-11.
 149. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1137-43.
 150. Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am J Physiol* 1999; 276: R1541-R1544.
 151. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D, Brinkmann BH, Vella A, Camilleri M. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol* 2002; 282: G424-G431.
 152. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J Mol Neurosci* 2002; 18: 7-14.
 153. Larsen PJ, Vrang N, Tang-Christensen M. Central pre-proglucagon derived peptides: opportunities for treatment of obesity. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1373-82.
 154. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta Diabetol* 1998; 35: 117-29.
 155. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from Heloderma spectrum venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992; 267: 7402-5.
 156. Pohl M, Wank SA. Molecular cloning of the helodermin and exendin-4 cDNAs in the lizard. Relationship to vasoactive intestinal polypeptide/pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and glucagon-like peptide 1 and evidence against the existence of mammalian homologues. *J Biol Chem* 1998; 273: 9778-84.
 157. Goke R, Fehmann HC, Linn T, Schmidt H, Krause M, Eng J, Goke B. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting-cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 19650-5.
 158. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, Ghatei MA, Bloom SR. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E155-E161.
 159. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, Baron AD. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082-9.

160. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH, Egan JM. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141: 1936-41.
161. Al-Barazani KA, Arch JR, Buckingham RE, Tadayyon M. Central exendin-4 infusion reduces body weight without altering plasma leptin in (fa/fa) Zucker rats (In Process Citation). *Obes Res* 2000; 8: 317-23.
162. Kirkegaard P, Moody AJ, Holst JJ, Loud FB, Olsen PS, Christiansen J. Glicentin inhibits gastric acid secretion in the rat. *Nature* 1982; 297: 156-7.
163. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001; 142: 4244-50.
164. Dakin CL, Small CJ, Park AJ, Seth A, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1173-E1177.
165. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696-4701.
166. Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 153-6.
167. Jeppesen PB. Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome. *J Nutr* 2003; 133: 3721-4.
168. Warner BW. GLP-2 as therapy for the short-bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120: 1041-3.
169. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467-75.
170. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J, Vrang N. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat Med* 2000; 6: 802-7.
171. Sorensen LB, Flint A, Raben A, Hartmann B, Holst JJ, Astrup A. No effect of physiological concentrations of glucagon-like peptide-2 on appetite and energy intake in normal weight subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 450-6.
172. Schmidt PT, Naslund E, Gryback P, Jacobsson H, Hartmann B, Holst JJ, Hellstrom PM. Peripheral administration of GLP-2 to humans has no effect on gastric emptying or satiety. *Regul Pept* 2003; 116: 21-5.
173. Geary N. Glucagon and the control of meal size. In: Smith GP (ed.). *Satiation. From gut to brain*. New York: Oxford University Press; 1998, p. 164-97.
174. Salter JM. Metabolic effects of glucagon in the Wistar rat. *Am J Clin Nutr* 1960; 8: 535-9.
175. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503-5.
176. Geary N, Le Sauter J, Noh U. Glucagon acts in the liver to control spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol* 1993; 264: R116-R122.
177. Le Sauter J, Noh U, Geary N. Hepatic portal infusion of glucagon antibodies increases spontaneous meal size in rats. *Am J Physiol* 1991; 261: R162-R165.
178. Langhans W, Zieger U, Scharrer E, Geary N. Stimulation of feeding in rats by intraperitoneal injection of antibodies to glucagon. *Science* 1982; 218: 894-6.
179. Adrian TE, Bacarese-Hamilton AJ, Smith HA, Chohan P, Manolas KJ, Bloom SR. Distribution and postprandial release of porcine peptide YY. *J Endocrinol* 1987; 113: 11-14.
180. Taylor RG, Beveridge DJ, Fuller PJ. Expression of ileal glucagon and peptide tyrosine-tyrosine genes. Response to inhibition of polyamine synthesis in the presence of massive small-bowel resection. *Biochem J* 1992; 286: 737-41.
181. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, Reeve JR Jr. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept* 1994; 51: 151-9.
182. Mentlein R, Dahms P, Grandt D, Kruger R. Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV. *Regul Pept* 1993; 49: 133-44.
183. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept* 1996; 65: 165-74.
184. Corp ES, Melville LD, Greenberg D, Gibbs J, Smith GP. Effect of fourth ventricular neuropeptide Y and peptide YY on ingestive and other behaviors. *Am J Physiol* 1990; 259: R317-R323.
185. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
186. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* 2002; 23: 251-61.
187. Greeley GH Jr, Hashimoto T, Izukura M, Gomez G, Jeng J, Hill FL, Lluís F, Thompson JC. A comparison of intraduodenally and intracolonicly administered nutrients on the release of peptide-YY in the dog. *Endocrinology* 1989; 125: 1761-5.
188. Lin HC, Zhao XT, Wang L, Wong H. Fat-induced ileal brake in the dog depends on peptide YY. *Gastroenterology* 1996; 110: 1491-5.
189. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake-inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 1984; 25: 365-74.
190. Anini Y, Fu-Cheng X, Cuber JC, Kervran A, Chariot J, Roz C. Comparison of the postprandial release of peptide YY and proglucagon-derived peptides in the rat. *Pflugers Arch* 1999; 438: 299-306.
191. Hagan MM. Peptide YY: a key mediator of orexigenic behavior. *Peptides* 2002; 23: 377-82.
192. Hagan MM, Moss DE. Suppression of peptide YY-induced hyperphagia by terbutaline. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46: 679-81.
193. Nakajima M, Inui A, Teranishi A, Miura M, Hirose Y, Okita M, Himori N, Baba S, Kasuga M. Effects of pancreatic polypeptide family peptides on feeding and learning behavior in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1010-14.
194. Itoh E, Fujimiya M, Inui A. Thioperamide, a histamine H3 receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 475-81.
195. Morley JE, Levine AS, Grace M, Kneip J. Peptide YY (PYY), a potent orexigenic agent. *Brain Res* 1985; 341: 200-3.
196. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941-8.
197. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989-92.
198. Moran TH, Knipp S, Smedh U, Ladenheim EE. PYY(3-36) inhibits food intake and gastric emptying in monkeys. *Appetite* 2003; 40: 349.
199. Tschöp M, Castañeda TR, Joost HG, Thöne-Reineke C, Ortman S, et al. Physiology: does gut hormone PYY(3-36) decrease food intake in rodents? *Nature* 2004; 430: 165-66.
200. Thöne-Reineke C, Ortman S, Castañeda T, Birringer M, Tschöp M. Effects of peripheral administration of PYY(3-36) on energy balance in mice. Philadelphia: In *Endocrine Society*, 2003.
201. Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(Suppl 5): S63-S67.
202. Nonaka N, Shioda S, Niehoff ML, Banks WA. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3-36 in mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 948-53.

203. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994: 162-8.
204. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
205. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-33.
206. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-8.
207. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Science* 1998; 394: 90-3.
208. Cinti S, Matteis RD, Pico C, Ceresi E, Obrador A, Maffei C, Oliver J, Palou A. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 789-93.
209. Cinti S, de Matteis R, Ceresi E, Pico C, Oliver J, Oliver P, Palou A, Obrador A, Maffei C. Leptin in the human stomach. *Gut* 2001; 49: 155.
210. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Buyse M, Kermorgant S, Laigneau JP, Attoub S, Lehy T, Henin D, Mignon M, Lewin MJ. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000; 47: 178-83.
211. Pico C, Sanchez J, Oliver P, Palou A. Leptin production by the stomach is up-regulated in obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2002; 10: 932-8.
212. Sobhani I, Buyse M, Gouit H, Weber N, Laigneau JP, Henin D, Soul JC, Bado A. Vagal stimulation rapidly increases leptin secretion in human stomach. *Gastroenterology* 2002; 122: 259-63.
213. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Flier-Maratos E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-2.
214. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22: 221-32.
215. Tso P, Liu M, Kalogeris TJ, Thomson AB. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 231-54.
216. Liu M, Doi T, Shen L, Woods SC, Seeley RJ, Zheng S, Jackman A, Tso P. Intestinal satiety protein apolipoprotein AIV is synthe-sized and regulated in rat hypothalamus. *Am J Physiol* 2001; 280: R1382-R1387.
217. Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T, Tso P. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest* 1993; 91: 1830-3. January 2005 Gastrointestinal Hormones and Food Intake 189.
218. Fujimoto K, Machidori H, Iwakiri R, Yamamoto K, Fujisaki J, Sakata T, Tso P. Effect of intravenous administration of apolipoprotein A-IV on patterns of feeding, drinking and ambulatory activity in rats. *Brain Res* 1993; 608: 233-7.
219. Liu M, Shen L, Doi T, Woods SC, Seeley RJ, Tso P. Neuropeptide Y and lipid increase apolipoprotein AIV gene expression in rat hypothalamus. *Brain Res* 2003; 971: 232-8.
220. Okada S, York DA, Bray GA, Erlanson-Albertsson C. Enterostatin (Val-Pro-Asp-Pro-Arg), the activation peptide of procolipase, selectively reduces fat intake. *Physiol Behav* 1991; 49: 1185-9.
221. Shargill NS, Tsuji S, Bray GA, Erlanson-Albertsson C. Enterostatin suppresses food intake following injection into the third ventricle of rats. *Brain Res* 1991; 544: 137-40.
222. Mei J, Erlanson-Albertsson C. Effect of enterostatin given intravenously and intracerebroventricularly on high-fat feeding in rats. *Regul Pept* 1992; 41: 209-18.
223. Okada S, York DA, Bray GA, Mei J, Erlanson-Albertsson C. Differential inhibition of fat intake in two strains of rat by the peptide enterostatin. *Am J Physiol* 1992; 262: R1111-R1116.
224. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-19.
225. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540-7.
226. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiyama M, Nijjima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterol* 2001; 120: 337-45.
227. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8: 643-4.
228. Adolph EF. Urges to eat and drink in rats. *Am J Physiol* 1947; 151: 110-25.
229. Janowitz HD, Grossman MI. Effect of variations in nutritive density of food in dogs and rats. *Am J Physiol* 1949; 158: 184-93.
230. Woods SC. The eating paradox: how we tolerate food. *Psychol Rev* 1991; 98: 488-505.
231. Woods SC, Strubbe JH. The psychobiology of meals. *Psychol Bull Rev* 1994; 1: 141-155.
232. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
233. Seeley RJ, Van Dijk G, Campfield LA, Smith FJ, Nelligan JA, Bell SM, Baskin DG, Woods SC, Schwartz MW. The effect of intraventricular administration of leptin on food intake and body weight in the rat. *Horm Metab Res* 1996; 28: 664-8.
234. Woods SC, Seeley RJ. Insulin as an adiposity signal. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: S35-S38.
235. Banks WA. Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 801-9.
236. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 795-800.
237. Seeley RJ, Moran TH. Principles for interpreting interactions among the multiple systems that influence food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R46-R53.
238. Kopin AS, Mathes WF, McBride EW, Nguyen M, Al-Haider W, Schmitz F, Bonner-Weir S, Kanarek R, Beinborn M. The cholecystokinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet it is not essential for the maintenance of body weight. *J Clin Invest* 1999; 103: 383-91.
239. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998; 47: 159-69.
240. Drucker DJ, Boushey RP, Wang F, Hill ME, Brubaker PL, Yusta B. Biologic properties and therapeutic potential of glucagon-like peptide-2. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: S98-S100.
241. Scrocchi LA, Brown TJ, MacLusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2: 1254-8.
242. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7973-81.
243. Woods SC, West DB, Stein LJ, McKay LD, Lotter EC, Porte SG, Kenney NJ, Porte D Jr. Peptides and the control of meal size. *Diabetologia* 1981; 20: 305-13.
244. Vahl TP, D'Alessio DA. Gut peptides in the treatment of diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 177-88.
245. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738-42.
246. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47: 1345-51.
247. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954; 140: 439-48.
248. Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG. The gut and food intake: an update for surgeons. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 556-67.
249. Naslund E, Gryback P, Hellstrom PM, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E, Backman L. Gastrointestinal hormones and gastric

- emptying 20 years after jejunioleal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 387-92.
250. Kellum JM, Kuemmerle JF, O' Dorisio TM, Rayford P, Martin D, Engle K, Wolf L, Sugerman HJ. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical-banded gastroplasty. *Ann Surg* 1990; 211: 763-71.
251. Wilson P, Welch NT, Hinder RA, Anselmino M, Herrington MK, DeMeester TR, Adrian TE. Abnormal plasma gut hormones in pathologic duodenogastric reflux and their response to surgery. *Am J Surg* 1993; 165: 169-77.
252. Adami GF, Cordera R, Camerini G, Marinari GM, Scopinaro N. Recovery of insulin sensitivity in obese patients at short term after biliopancreatic diversion. *J Surg Res* 2003; 113: 217-21.
253. Greenway SE, Greenway FL III, Klein S. Effects of obesity surgery on non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Surg* 2002; 137: 1109-17.
254. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002; 236: 554-9.
255. Koopmans HS, Sclafani A. Control of body weight by lower gut signals. *Int J Obes* 1981; 5: 491-5.
256. Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL, Polak JM, Bloom SR. The effects of ileal transposition and jejunioleal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. *Physiol Behav* 1984; 33: 601-9.
257. Boozer CN, Choban PS, Atkinson RL. Ileal transposition surgery attenuates the increased efficiency of weight gain on a high-fat diet. *Int J Obes* 1990; 14: 869-78.
258. Chen DC, Stern JS, Atkinson RL. Effects of ileal transposition on food intake, dietary preference, and weight gain in Zucker obese rats. *Am J Physiol* 1990; 258: R269-R273.
259. Strader ADVT, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in the rat. *Am J Physiol* (in press).
260. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
261. Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology* 2003; 144: 2765-7.
262. Overduin JFR, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in prandial suppression of ghrelin. *NAASO Annual Meeting Obesity Research Supplement* 2003; 11: A21.
263. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-30.
264. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1594-602.
265. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Perrotta N, Bacci V, Basso MS, Basso N, Di Mario U. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4227-31.
266. Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004; 12: 346-50.
267. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 17-22.
268. Tritos NA, Mun E, Bertkau A, Grayson R, Maratos-Flier E, Goldfine A. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res* 2003; 11: 919-24.
269. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3177-83.
270. Meryn S, Stein D, Straus EW. Pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon and enteroglucagon in morbid obesity and following gastric bypass operation. *Int J Obes* 1986; 10: 37-42.
271. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* 2004; 70: 1-5.
272. Álvarez Bartolomé M, Borque M, Martínez-Sarmiento J, Aparicio E, Hernández C, Cabrerizo L, Fernández-Represa JA. Peptide YY recretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2002; 12: 324-7.
273. Gianetta E, Bloom SR, Sarson DL, Civalleri D, Bonalumi U, Griffanti Bartoli F, Friedman D, Pitton L, Binda PL, Degrandi R, Scopinaro N. Behavior of plasma enteroglucagon and neurotensin in obese patients subjected to biliopancreatic bypass. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1980; 56: 1915-21.
274. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunioleal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 1981; 5: 471-80.
275. Ockander L, Hedenbro JL, Rehfeld JF, Sjolund K. Jejunioleal bypass changes the duodenal cholecystokinin and somatostatin cell density. *Obes Surg* 2003; 13: 584-90.
276. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 963-77.