

GASTROINTESTINAL HORMONES IN FOOD INTAKE CONTROL

The discovery of gut hormones regulating the energy balance has aroused great interest in the scientific community. Some of these hormones modulate appetite and satiety, acting on the hypothalamus or the solitary tract nucleus in the brainstem. In general, the endocrine signals generated in the gut have direct or indirect (through the autonomous nervous system) anorexigenic effects. Only ghrelin, a gastric hormone, has been consistently associated with the initiation of food intake and is regarded as the main orexigenic signal both in animal models and humans. In this review, we provide a brief description of the major gastrointestinal hormones implicated in the regulation of food intake. Given the increased importance of food intake disturbances, especially obesity, a better understanding of the underlying mechanisms of action of the gastrointestinal hormones might contribute to the development of new molecules that could increase the therapeutic arsenal for treating obesity and its associated comorbidities.

Key words: Gastrointestinal hormones. Food intake control. Appetite. CCK. GLP-1. PYY. PP. GIP. Ghrelin.

Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos

MAYTE ÁLVAREZ CRESPO, LUCAS C. GONZÁLEZ MATÍAS, MANUEL GIL LOZANO, SOLEDAD FONTANS PAZ, MARINA ROMANÍ PÉREZ, EVA VIGO GAGOY FEDERICO MALLO FERRER

Laboratorio de Endocrinología. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. Vigo. España.

El descubrimiento de la existencia de hormonas gastrointestinales que modulan la homeostasis energética ha despertado un gran interés. Algunas de estas hormonas, actuando en el hipotálamo o el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico, ejercen efectos moduladores del apetito y la saciedad. En términos generales, las señales endocrinas generadas en el tracto gastrointestinal tienen efecto anorexigénico directo o indirecto a través del sistema nervioso vegetativo. Sólo la ghrelin, hormona producida en el estómago, se ha asociado de manera consistente con el inicio de la ingesta y se la considera una de las principales señales orexigénicas en los modelos animales estudiados y en humanos. En esta revisión, se describen brevemente las principales hormonas de origen gastrointestinal implicadas en la regulación del apetito. Dada la importancia que los trastornos de la ingesta de alimentos, especialmente la obesidad, han adquirido, un mejor conocimiento de los mecanismos de acción de estas señales endocrinas podría contribuir al desarrollo de nuevas moléculas que incrementen y mejoren nuestro arsenal terapéutico para tratar la obesidad y las enfermedades crónicas relacionadas con ella.

Palabras clave: Hormonas intestinales. Control de la ingesta. Apetito. CCK. GLP-1. PYY. PP. GIP. Ghrelin.

INTRODUCCIÓN

La ingesta de alimentos es una actividad imprescindible para la vida y, por ello, está bajo el control de una serie de mecanismos sofisticados que interactúan entre sí para conseguir un balance energético adecuado. Sin embargo, cuando alguno de estos mecanismos falla y el equilibrio se rompe, pueden generarse alteraciones fisiopatológicas como la obesidad.

La obesidad es uno de los principales problemas de las sociedades desarrolladas, no sólo por la afección en sí, sino por las numerosas complicaciones que suele conllevar: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer, hipertensión arterial, etc. Por todo ello, es de gran importancia conocer todos los mecanismos

Correspondencia: Dr. F. Mallo.
Laboratorio de Endocrinología. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo.
Campus Lagoas-Marcosende, s/n. 36310 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: fmallo@uvigo.es

Manuscrito recibido el 15-4-2009 y aceptado para su publicación el 25-5-2009.

que participan en el control del apetito y la homeostasis energética, lo que puede contribuir a prevenir y tratar tanto la obesidad como las enfermedades crónicas relacionadas.

El control del peso corporal ha suscitado gran interés en el entorno científico desde siempre. En un principio se pensó que el control del apetito era un proceso regulado exclusivamente en el sistema nervioso central. A partir de experimentos en los que se lesionaban o estimulaban distintas regiones cerebrales, se demostró la importancia en la ingesta de ciertos núcleos hipotalámicos, como el hipotálamo lateral o el núcleo ventromedial. Así se estableció la teoría dual, que postulaba la existencia de un centro del hambre y un centro de la saciedad. Más adelante se descubrió que en este proceso estaban implicados otros núcleos y regiones cerebrales extrahipotalámicas¹. Con el tiempo, se determinó que la regulación de la ingesta no era un proceso exclusivo del sistema nervioso central, sino que en él también participaban señales periféricas. Así, se demostró la importancia de la leptina y el tejido adiposo en lo que se conoce como regulación a largo plazo, la influencia del eje adrenal en la ingestión de alimentos o la importancia de señales procedentes del páncreas o del tracto gastrointestinal en la regulación de la ingesta a corto plazo². Estas señales periféricas llegan al sistema nervioso central por vía neuronal (a través del nervio vago) o por vía humoral (como secreciones endocrinas que se vierten al torrente sanguíneo). Pero en el ser humano también adquieren gran importancia en los patrones de ingesta otros elementos como el estilo de vida (cada vez más sedentario), la conducta social y factores hedónicos relacionados con el alimento. Recientemente, también se ha demostrado la existencia de una programación fetal o neonatal³.

En esta revisión pretendemos hacer una recapitulación de las principales señales periféricas de origen gastrointestinal y analizar su posible participación en el control de la ingestión de alimentos.

Desde que Starling y Bayliss (1902) identificaron la secretina como molécula encargada de las secreciones pancreáticas, sabemos que el tracto gastrointestinal (GI) no sólo es un sistema donde se almacenan y se procesan los alimentos, sino que también es determinante en su propia regulación, en el control de la ingesta y en el balance energético. Sin embargo, no ha sido hasta tiempos más recientes cuando se han identificado las señales que participan en esta regulación. Existen numerosos péptidos que son liberados desde el estómago o el intestino y participan en las sensaciones de saciedad o de hambre, que por vía neuronal o humoral van a originar la activación de diferentes regiones cerebrales, induciendo la ingesta o su cese. Se establece así una conexión recíproca entre cerebro y tracto GI. Estos péptidos de origen GI son en su mayoría señales de saciedad, y su descubrimiento ha supuesto un enorme avance científico en el campo del desarrollo de fármacos antiobesidad.

HORMONAS ANOREXIGÉNICAS

La mayoría de las hormonas de origen gastrointestinal que intervienen en el control de la ingestión de alimentos pertenecen a este grupo. El papel de algunas de ellas como moléculas saciantes se conoce desde hace tiempo, pero la relevancia fisiológica de cada una y de todas en su conjunto está por establecer.

Colecistocinina (CCK)

Se sintetiza principalmente en las células L del duodeno y el yeyuno, aunque también se libera como neurotransmisor en varias regiones cerebrales (córtex, amígdala, hipocampo, tálamo e hipotálamo, entre otras)⁴. La ingestión de nutrientes, fundamentalmente grasas y proteínas, induce la liberación de CCK al torrente sanguíneo. Se han descrito varias formas moleculares que difieren en el número de aminoácidos⁵: CCK-8, CCK-33, CCK-39 y CCK-58.

Sus efectos biológicos están mediados por dos tipos de receptores acoplados a proteínas G, el CCK1 y el CCK2, en un inicio denominados CCKa y CCKb, respectivamente⁶.

Primeramente, se describió su capacidad de contraer la vesícula biliar. Después se le atribuyeron otras funciones gastrointestinales como la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas o la inhibición del vaciamiento gástrico⁴.

En varias especies, incluido el hombre, la administración periférica de CCK causa saciedad y disminuye la cantidad de alimento ingerido en cada período de ingesta⁷⁻⁹. Esta respuesta anorexigénica es dependiente de la dosis de CCK administrada y parece estar mediada por los receptores CCK1 situados en las fibras aferentes del nervio vago, que van a transmitir la señal al núcleo del tracto solitario (NTS) para producir sensación de saciedad¹⁰. La vagotomía subdiafragmática evita el efecto saciante de la CCK^{11,12}. Esta inhibición de la ingesta también se observa en ratas tras la administración de CCK exógena directamente en el sistema nervioso central. En las ratas Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF), que presentan una mutación espontánea del receptor CCK1 y un fenotipo obeso, se ha observado un incremento de la ingesta^{13,14}.

La infusión intravenosa de CCK-33 en seres humanos causó un descenso en el volumen de la ingesta y redujo la sensación de hambre posprandial¹⁵. El empleo de antagonistas del CCK1, como loxiglumida, en seres humanos sanos inhibe el efecto saciante de la administración intraduodenal de grasas y bloquea la reducción del apetito inducida por la administración preprandial de CCK-8¹⁶. Sin embargo, el empleo de agonistas de CCK como la ceruleína no consiguió reproducir estos resultados. La administración de CCK en ratas delgadas o en ratas obesas Zucker, no modifica la ingesta de alimentos¹⁷.

La CCK se considera una señal de saciedad a corto plazo, pero no parece afectar al control del balance

energético a largo plazo. Su administración periférica crónica no modifica el peso corporal ya que, para compensar la respuesta anorexigénica inducida por el péptido, se produce un incremento en la frecuencia de las comidas¹⁸. Tampoco se observó pérdida de peso en pacientes obesos o con sobrepeso sometidos a un tratamiento prolongado con GI181771, agonista del receptor CCK1¹⁹. Además, si la CCK se administra continuamente, se desarrolla tolerancia a corto plazo (24 h)²⁰. No obstante, su efecto en la ingesta sí que parece estar influido por la insulina y la leptina, principales hormonas de la regulación a largo plazo. Cuando por vía central se administran junto con insulina o leptina, se incrementa la sensibilidad a la CCK y se obtiene como resultado final un efecto sinérgico en la regulación del apetito²¹⁻²³.

La CCK además interacciona con otras hormonas. Algunos estudios demuestran que la administración periférica de CCK inhibe el efecto orexigénico inducido por la administración intraperitoneal de ghrelina²⁴. Por otra parte, se ha comprobado que el péptido tirosina-tirosina (PYY) inhibe el efecto de la CCK estimulador de la secreción de enzimas pancreáticas²⁵. La CCK y su receptor CCK1 participan en la inhibición de la secreción de ghrelina y en la estimulación de la liberación de PYY, inducidas por la administración intraduodenal de grasas. Ambos procesos se pierden tras la administración de dexloxiglutimida, antagonista del receptor CCK1²⁶.

Los individuos obesos presentan unos valores de CCK circulante elevados, mientras que en la anorexia son bajos²⁷. En individuos con síndrome de Prader-Willi, la concentración plasmática de CCK es similar a la observada en los sujetos obesos²⁸.

Péptido tirosina-tirosina

El péptido fue aislado en 1980 de la mucosa del yeyuno de cerdo por Tatemoto et al²⁹. Pertenece a la familia del polipéptido pancreático (PP), que además incluye el neuropéptido Y (NPY), con los que comparte un 70% de homología. Esta familia de péptidos ejerce sus funciones a través de cinco receptores de membrana acoplados a proteínas G (denominados Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6), que se clasifican según su distribución y su diferente afinidad por PYY, PP y NPY³⁰.

PYY se sintetiza en las células L del tracto gastrointestinal distal, principalmente colon y recto, pero también está presente en estómago, páncreas y determinadas regiones del sistema nervioso central³¹.

Inicialmente se libera como PYY₍₁₋₃₆₎, molécula constituida por 36 aminoácidos que contiene un residuo de tirosina en cada uno de sus extremos, lo que le confiere el nombre de péptido tirosina-tirosina. Sin embargo, de todo el PYY liberado, alrededor del 40% pierde sus dos aminoácidos iniciales por acción de la enzima dipeptidilpeptidasa (DPP) IV y se convierte en PYY₍₃₋₃₆₎, que es la forma mayoritaria en circulación³².

PYY₍₁₋₃₆₎ se une a los receptores Y1, Y2, Y4 e Y5; mientras que PYY₍₃₋₃₆₎ tiene una afinidad más específica por los receptores Y2, distribuidos principalmente en el núcleo arcuato (ARC) hipotalámico, el hipocampo, el intestino y el nervio vago. La unión de PYY a estos receptores desencadena respuestas inhibitorias como la degradación de AMPc^{30,33}.

Su secreción depende de la ingesta calórica y de la composición de los alimentos, pues la estimulan fundamentalmente los lípidos³⁴. Otros factores como las sales biliares, el ácido gástrico, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la CCK parece que también estimulan su secreción. Sin embargo, la distensión gástrica no la afecta³⁵. Durante el ayuno, los valores de PYY plasmáticos son bajos y se incrementan en los 15-30 min del comienzo de cada comida y permanecen elevados durante 6 h³⁵. Una vez liberado a la sangre, tiene múltiples efectos. Promueve la absorción de los nutrientes retrasando el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal. Además, en el intestino delgado inhibe la secreción de fluidos y electrolitos³⁶. Su infusión intravenosa tiene efectos en el sistema cardiovascular, donde induce una respuesta vasoconstrictora e incrementa la presión arterial. En los riñones reduce la velocidad de filtración glomerular, disminuye la renina e incrementa la excreción de sodio, con lo que participa en la natriuresis posprandial³⁵.

Los valores de PYY se mantienen bajos antes de las comidas y se produce un incremento posprandial. La administración periférica de PYY₍₃₋₃₆₎ induce una respuesta hipofágica en roedores tanto sometidos a ayuno como con disponibilidad *ad libitum* de comida³⁷. Estos mismos resultados se reproducen en otras especies animales³⁸ y en seres humanos sanos, en quienes la infusión por vía intravenosa reduce el apetito y la ingesta de alimentos durante más de 24 h³⁹. En humanos obesos también se observa una reducción de la ingesta de hasta el 30% tras la administración intravenosa o subcutánea de PYY₍₃₋₃₆₎³⁹. La administración crónica, además de reducir la ingesta, induce un menor incremento de peso corporal en ratones, conejos y macacos Rhesus, por lo que parece participar en la regulación de la homeostasis energética a largo plazo^{38,40}. Este efecto saciante de PYY se confirma en el ratón deficiente en PYY, que ingiere una mayor cantidad de alimento por día y presenta un mayor peso corporal y más cantidad de tejido graso⁴¹.

El efecto anorexigénico de PYY₍₃₋₃₆₎ está mediado fundamentalmente por el nervio vago y se pierde en ratas vagotomizadas^{42,43}. También se ha demostrado la capacidad de PYY₍₃₋₃₆₎ de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que puede actuar directamente sobre los receptores Y2 presentes en el hipotálamo. Ahí interacciona con las poblaciones neuronales productoras de NPY y de proopiomelanocortina (POMC), por lo que se produce una reducción en el consumo de alimentos.

De este modo, la administración de PYY₍₃₋₃₆₎ a nivel central genera respuestas antagonicas según la región

en la que se inyecte el péptido y dependiendo del tipo de receptor que se active. Su administración directamente en el ARC actúa sobre los receptores Y2 presinápticos, que incrementan la liberación de POMC y reducen la de NPY, lo que desencadena una respuesta hipofágica⁴⁴. La delección de dicho receptor en el hipotálamo produce reducción del peso corporal e incremento de la ingesta⁴⁵. Sin embargo, la inyección del péptido en los ventrículos cerebrales, a diferencia de lo que ocurre tras el tratamiento periférico, estimula el apetito y la ingesta⁴⁶. Esta respuesta está atenuada en ratones deficientes en Y1 o Y5, por lo que este efecto orexigénico a nivel central parece deberse a la activación de estos receptores⁴⁷.

La administración de PYY a seres humanos no parece modificar las concentraciones circulantes de insulina, leptina, GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) o PP; sin embargo, sí que tiene efecto inhibitorio de la ghrelina. También se ha observado que la secreción de PYY en respuesta a la ingestión de grasas depende en gran medida de la CCK³⁵.

En la obesidad, los valores de PYY están reducidos respecto a los sujetos delgados⁴⁸; sin embargo, no se modifican en pacientes con síndrome de Prader-Willi (PWS)⁴⁹. En la bulimia se pierde el incremento de los valores circulantes de PYY en respuesta a la ingestión de alimentos, y en hembras adolescentes con anorexia nerviosa no se observaron diferencias entre las cifras basales y posprandiales de PYY respecto a las de los controles sanos. La concentración plasmática de PYY se incrementa tras la cirugía de *bypass* y podría contribuir a la pérdida de peso observada en estos pacientes⁵⁰. A pesar de todo, debido a su corta vida media en plasma y a la necesidad de administrarlo por vía parenteral, el empleo de PYY en terapia clínica está limitado.

Polipéptido pancreático

En 1975, el grupo de Kimmel consiguió aislar de extractos de páncreas de pollo un péptido de 36 aminoácidos con gran capacidad de inhibir la función exocrina pancreática⁵¹. Recibió el nombre de polipéptido pancreático y, junto con PYY o NPY, constituye la familia de péptidos PP. Al igual que lo que ocurre con el resto de los péptidos de esta familia, sus efectos están mediados por los receptores Y, y el PP es más afín por los receptores Y4 e Y5³⁰.

Se sintetiza principalmente en una subpoblación de células situadas en la periferia de los islotes de Langerhans del páncreas, que reciben el nombre de células tipo F o células PP, aunque también se ha detectado su expresión en el páncreas exocrino y en regiones distales del tracto gastrointestinal como el colon o el recto³¹.

El PP es secretado tras la ingestión de alimentos en correlación con el número de calorías ingeridas. Una vez liberado al torrente sanguíneo, la concentración de PP permanece incrementada durante aproximadamente las 6 h siguientes a la ingestión⁵².

La secreción del péptido se ve favorecida por ciertas hormonas pancreáticas y gastrointestinales como ghrelina, secretina o CCK, mientras que la somatostatina y sus análogos la inhiben. Otros factores como la activación adrenérgica, el tono vagal o la distensión gástrica pueden afectar a su secreción⁵².

En el tracto gastrointestinal, el PP, además de inhibir la función exocrina del páncreas, reduce la contracción de la vesícula biliar, retrasa el vaciamiento gástrico (aunque los estudios son controvertidos) y reduce el tránsito intestinal⁵².

El PP reduce la ingesta de comida en roedores y humanos delgados cuando se administra por vía periférica⁵³. Este efecto anorexigénico también se observó en pacientes con síndrome de Prader-Willi, en los que la administración de dos inyecciones diarias de PP redujo en un 12% la ingesta de alimentos⁵⁴. La administración periférica crónica de PP en ratones ob/ob produce un menor incremento de peso y mejora la resistencia a la insulina y la dislipemia⁵⁵. También se ha comprobado que la sobreexpresión de PP en un ratón transgénico produce hipofagia y determina un fenotipo más delgado que el de sus respectivos controles. La inyección de anticuerpos contra el PP puede revertir este fenotipo delgado⁵⁶.

El PP no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero su administración periférica parece activar neuronas en el área postrema (AP), región en la que dicha barrera es menos selectiva. En este proceso parecen ser de gran importancia los receptores Y4 que abundan en esta zona y en el nervio vago⁵⁷. De hecho, la vagotomía bloquea el efecto hipofágico de la administración intraperitoneal de PP en roedores⁵⁸. Además el tratamiento con antagonistas de los receptores muscarínicos reduce la liberación posprandial de PP un 60%⁵⁹.

Por otro lado, se ha observado que la administración periférica de PP en ratones inhibe la expresión hipotálamica de los neuropéptidos orexigénicos NPY y orexinas, por lo que el PP puede actuar directamente sobre los receptores Y4 que se expresan en el ARC y en el núcleo paraventricular (PVN)^{55,60}.

A este efecto anorexigénico del PP también puede contribuir que el péptido induce la reducción de la concentración plasmática de ghrelina y su expresión en el estómago de ratones y pacientes con PWS⁵⁴.

Sin embargo, la administración de PP a nivel central tiene un efecto opuesto al de la administración periférica, pues produce incremento de la ingesta y el vaciamiento gástrico⁶¹. En este caso, los receptores implicados en el proceso parecen ser los Y5, pues el ratón deficiente en este tipo de receptores manifiesta una respuesta hiperfágica atenuada tras la administración de PP a nivel central^{62,63}.

Los sujetos anoréxicos presentan valores posprandiales de PP más elevados que los individuos sanos⁶⁴; por el contrario, las cifras posprandiales de PP están reducidas en individuos obesos⁶⁵, por lo que existe una correlación inversa entre adiposidad y valores plasmáticos de PP. El PP, además, parece estar implicado en

la patogenia del síndrome de Prader-Willi. Estos pacientes presentan una respuesta de PP a la ingesta de alimentos atenuada, y tienen cifras basales y posprandiales más bajas que sus controles sanos⁶⁶.

Por todo ello, el PP podría ser utilizado como supresor del apetito, o sus antagonistas podrían ser útiles en el tratamiento de la anorexia. Sin embargo, todavía se desconoce el papel de PP en la obesidad.

Polipéptido insulino dependiente de glucosa (GIP)

Péptido de 42 aminoácidos descubierto por Brown et al, quienes observaron que la infusión intravenosa de una preparación de péptidos provenientes del intestino inhibía la secreción de ácido gástrico y pepsina, así como la motilidad del antro y del fundus de perros⁶⁷. El péptido que causa dicho efecto se llamó inicialmente polipéptido inhibidor gástrico. Sin embargo, en seres humanos este efecto es menos importante que el observado en perros. Posteriormente se descubrió la capacidad de GIP de inducir la secreción de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa, por lo que se le cambió la denominación por la actual (polipéptido insulino dependiente de glucosa), haciendo referencia a su efecto incretina pero manteniendo las mismas siglas^{68,69}.

El GIP se sintetiza y se libera tras ingerir hidratos de carbono o lípidos fundamentalmente, desde las células K del intestino delgado (principalmente en el duodeno, aunque también en menor cantidad en yeyuno e íleon) y en zonas del sistema nervioso central y en la glándula salival. Al igual que glucagón, GLP, VIP o somatolibarina, entre otros, el GIP pertenece a la superfamilia de la secretina-glucagón^{68,69}.

El péptido maduro consta de 42 aminoácidos (GIP₁₋₄₂) y su vida media en plasma es de aproximadamente 7 min. Contiene una alanina en la posición 2 del extremo N-terminal que lo convierte en sustrato de la DPP IV, enzima que lo transforma en el fragmento truncado GIP₃₋₄₂, que tiene actividades antagónicas a las de la molécula completa⁷⁰.

El GIP ejerce sus efectos a través de un único receptor descrito, el GIP-R, que presenta una homología del 40 y el 44% con los receptores de GLP-1 y glucagón, respectivamente^{68,69}.

Entre los efectos de GIP, debemos destacar su actividad incretina^{71,72}. Durante el ayuno, las concentraciones de GIP se mantienen bajas. La ingestión de glucosa o grasa desencadena la liberación de GIP y se produce un incremento en su concentración plasmática, hecho que favorece la secreción de GLP-1 desde las células L intestinales. De esta manera, ambas hormonas promueven la secreción de insulina desde las células beta de los islotes de Langerhans, en lo que se conoce como mecanismo incretina. Sin embargo, se ha comprobado que el efecto insulino dependiente de la administración de GIP en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es menos eficiente que en los individuos sanos,

por lo que en este caso la secreción posprandial de insulina no es suficiente para normalizar la glucemia⁷³. A pesar de que los valores de GIP están elevados, parece que en los individuos diabéticos se produce una reducción de la sensibilidad, por una expresión deficiente del receptor en las células beta del páncreas⁷⁴.

Además de estimular la secreción de insulina, el GIP ejerce efectos antiapoptóticos e induce el crecimiento de las células beta en el páncreas. En el hueso tiene efectos anabólicos y está implicado en la proliferación neuronal en el sistema nervioso central, donde también puede influir en aspectos relacionados con el aprendizaje y la memoria^{68,69}.

Los estudios sobre la influencia de GIP en la ingesta de alimentos son escasos y algo controvertidos. Verdich et al señalan la participación de GIP en la regulación del apetito en humanos⁷⁵. Sin embargo, en otro estudio se observa que la glucosa y la fructosa son igualmente efectivas suprimiendo la ingesta, a pesar de las grandes diferencias observadas en la secreción de GIP en respuesta a la administración de cada sacárido⁷⁶. Recientemente, se ha descrito que la infusión de GIP en individuos sanos de peso normal puede reducir el gasto energético y la sensación de hambre; sin embargo, esto no ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁷⁷.

A pesar de su escaso efecto sobre el control de la ingesta, se ha relacionado a GIP con la obesidad. En los adipocitos, se ha detectado una amplia presencia de receptores de GIP⁷⁸ y se sabe que en el tejido adiposo GIP estimula de forma dosis dependiente la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima que inactiva la lipólisis inducida por el glucagón y potencia el efecto lipogénico de la insulina, con lo que se favorece la formación de ácidos grasos, especialmente en el tejido adiposo omental^{79,80}.

Experimentos con el ratón deficiente en el receptor GIP-R demostraron que tenía un fenotipo resistente a la obesidad inducida por la dieta, por lo que GIP puede estar involucrado en la patogenia de la llamada obesidad central. Así lo corroboran también estudios con ratones ob/ob en los que, además, se ha truncado el gen del receptor de GIP. En estos ratones se produce un menor incremento del peso y de la cantidad de tejido adiposo^{81,82}. En el ratón *knockout* de GIP-R, también se ha descrito una menor incidencia de obesidad inducida por la extracción de los ovarios⁸³.

Se está estudiando el empleo de antagonistas del receptor de GIP como método para reducir el peso corporal^{84,85}. Sin embargo, hasta el momento los datos no son muy alentadores, pues un tratamiento crónico con estos antagonistas podría generar intolerancia a la glucosa o incluso hipertrigliceridemia.

GLP-1

Es un pequeño péptido de 29 aminoácidos secretado por las células L del intestino, principalmente en íleon y colon (donde colocaliza con PYY y oxintomodulina)

y también en zonas del sistema nervioso central. Se origina por procesamiento alternativo a partir de un precursor mayor, el preproglucagón, que es hidrolizado por las enzimas proconvertasas (PC1 y PC2), lo que origina distintos productos y fragmentos, según el tipo de tejido donde se lleve a cabo el proceso⁸⁶, y con actividad biológica diversa.

La forma bioactiva mayoritaria en plasma es el GLP-1₍₇₋₃₆₎-amida. Se libera desde el intestino tras la ingestión de nutrientes, fundamentalmente hidratos de carbono y ácidos grasos y en proporción con el contenido calórico. Ejerce sus funciones a través de un único receptor descrito hasta la fecha⁸⁶, el GLP-1R.

En roedores se ha observado que la administración de GLP-1 por vía central o periférica inhibe la ingestión de alimentos⁸⁷ y un tratamiento prolongado causa pérdida de peso⁸⁸. Estos efectos se pierden tras la administración de exendina (9-39), un antagonista del GLP-1R⁸⁷. Sin embargo, el ratón deficiente en este receptor manifiesta una conducta alimentaria y un peso corporal normales, lo que se podría explicar por la redundancia en los mecanismos que controlan el apetito^{89,90}. El GLP-1 también produce una reducción, dependiente de la dosis, del apetito y la ingestión de alimentos en humanos sanos, obesos o con diabetes mellitus⁹¹⁻⁹³. La infusión intravenosa de GLP-1₍₇₋₃₆₎-amida redujo en un 12% la ingesta de alimentos en humanos sanos no obesos y en pacientes diabéticos.

El GLP-1 también controla el balance energético a largo plazo. La administración subcutánea de GLP-1₍₇₋₃₆₎-amida en humanos con diabetes mellitus redujo de forma significativa la ingesta y el peso corporal⁹⁴. Esto mismo se observó en pacientes obesos, en los que el tratamiento con GLP-1 por vía subcutánea antes de cada comida durante 5 días redujo en un 15% la ingesta y produjo una pérdida de alrededor de 0,5 kg de peso⁹³.

La respuesta hipofágica inducida por el GLP-1 periférico se pierde tras la sección del nervio vago^{42,95}. El GLP-1, a través de las fibras aferentes del nervio vago, envía la señal anorexigénica al núcleo del tracto solitario, desde donde parten proyecciones hacia neuronas del núcleo arcuato que estimulan la liberación de POMC y tránsito regulado por cocaína y anfetamina (CART), con lo que se inhibe la ingestión de alimentos^{96,97}.

La reducción del apetito puede verse favorecida en parte por otras acciones que GLP-1 ejerce en el tracto gastrointestinal, donde inhibe la secreción de ácido gástrico inducida por la ingestión de alimentos, retrasa el vaciamiento gástrico y promueve la distensión gástrica, con lo que se crea sensación de saciedad⁸⁶. Por otro lado, se ha comprobado que el GLP-1 puede causar aversión al alimento actuando en la amígdala del sistema límbico^{98,99}.

En el páncreas, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón y estimula la biosíntesis de insulina incrementando su transcripción. El GLP-1 estimula además la síntesis de insulina dependiente de glucosa y es, conjuntamente con el GIP, una de las hormonas fundamen-

tales en el efecto incretina¹⁰⁰. Experimentos realizados en el *knockout* de GLP-1R reflejan una inadecuada respuesta insulínica a la administración oral de glucosa⁸⁹.

Además, el GLP-1 regula la proliferación y la regeneración de las células beta en los islotes pancreáticos. Promueve la diferenciación de las células beta a partir de las células madre del epitelio del conducto pancreático. Además tiene efectos en el sistema cardiovascular incrementando la frecuencia cardíaca y la presión arterial, probablemente por activación del sistema nervioso simpático⁸⁶.

La concentración de GLP-1 circulante es menor en individuos obesos, quienes presentan menos secreción posprandial del péptido que sus controles delgados. Cuando estos sujetos pierden peso, la concentración de GLP-1 se recupera¹⁰¹. Esta menor secreción de GLP-1 también se ha observado en mujeres adolescentes obesas y también en anoréxicas¹⁰².

Debido a su potente efecto insulínico y a su actividad anorexigénica, el GLP-1 ha suscitado gran interés como terapia en la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. Sin embargo, uno de sus mayores problemas es su corta vida media en plasma (aproximadamente 2 min), donde es transformado por la DPP IV en péptidos inactivos¹⁰³. En busca de alternativas se han desarrollado análogos de la molécula de GLP-1 con mayor vida media¹⁰⁰. Uno de esos compuestos es la liraglutida. Un tratamiento continuado con este análogo causó una pérdida de 1,2 kg de peso y redujo la hemoglobina glucosilada un 2%, y se demostró su utilidad en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2^{104,105}. Otros análogos de GLP-1 como la exendina-4 han resultado eficaces en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no consiguen un control glucémico adecuado con otros fármacos hipoglucemiantes. Exenatida es una molécula sintética modificada a partir de la exendina-4, péptido de 36 aminoácidos aislado del veneno del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), que se une al GLP-1R y lo activa¹⁰⁶. Es un agonista del GLP-1 resistente a la degradación por la DPP IV, lo que prolonga su vida media en plasma. Al igual que el péptido endógeno GLP-1, la exendina-4 es un potente secretagogo de insulina tanto en roedores como en humanos sanos o con diabetes mellitus tipo 2. En sujetos con diabetes tipo 2, el tratamiento con exenatida mejora el control glucémico y su administración por vía intravenosa tiene un efecto más duradero que el de GLP-1¹⁰⁷. También comparte con el GLP-1 su capacidad anorexigénica. La administración intracerebroventricular de exendina-4 produce una inhibición, dependiente de la dosis, de la ingesta en varias especies¹⁰⁸⁻¹¹⁰ y reduce el incremento de peso y la adiposidad en ratas Zucker tanto obesas como delgadas sin alterar la concentración de leptina¹¹¹ y, además, es capaz de inhibir el incremento de ghrelina durante el ayuno en ratas Sprague-Dawley¹¹². En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con exenatida durante 82 semanas consiguió una reducción de 4,4 kg en el peso corporal¹¹³.

Oxintomodulina (OXM)

Es un péptido de 37 aminoácidos que, al igual que GLP-1, se origina durante el procesamiento del gen del preproglucagón en las células L del intestino y en el sistema nervioso central¹¹⁴. Se aisló del intestino distal de cerdo, principalmente en yeyuno e íleon, y debe su nombre a su efecto inhibitorio en las glándulas oxínticas del estómago¹¹⁵.

Hasta la fecha no se ha descrito ningún receptor específico para OXM, pero dicho péptido parece ejercer sus efectos a través del receptor de GLP-1^{116,117}. Así lo indican experimentos en los que se consigue bloquear algunas de las acciones de OXM (como su efecto anorexigénico) con exendina (9-39), antagonista del receptor de GLP-1¹¹⁸. Sin embargo, se ha comprobado que la afinidad de OXM por el GLP-1R es la mitad que la de GLP-1. A pesar de esto, el efecto inhibidor de GLP-1 y OXM sobre la ingesta de alimentos es similar, por lo que no se descarta la posible existencia de un nuevo receptor específico para OXM todavía no descrito¹¹⁷. Otro hecho que sostiene esta hipótesis es que GLP-1 y OXM parecen activar distintas regiones del sistema nervioso central, mientras OXM estimula neuronas situadas en el ARC, la acción de GLP-1 parece estar mediada en el tronco encefálico⁹⁶. Sin embargo, existen estudios que demuestran la pérdida del efecto anorexigénico inducido por OXM en ratones deficientes en el receptor de GLP-1⁹⁰.

En las células L intestinales la OXM se expresa junto con otros péptidos anorexigénicos como PYY. Es liberada por el intestino al torrente sanguíneo tras la ingestión de alimentos, especialmente grasas, y su tasa de liberación es proporcional al número de calorías ingeridas. Su concentración se incrementa a los 30 min del inicio de la comida y permanece elevada varias horas^{119,120}.

En humanos la OXM tiene un potente efecto inhibitorio de la secreción ácida del estómago y el vaciamiento gástrico, y además produce distensión gástrica y genera sensación de saciedad. Por otra parte, inhibe la secreción exocrina pancreática e incrementa la secreción de insulina, proceso que requiere la integridad del nervio vago^{121,122}.

La administración central o periférica de OXM en roedores tiene un potente efecto anorexigénico, por lo que se la considera una de las señales de saciedad que influyen a corto plazo en la ingestión de alimentos^{118,123}. En este efecto anorexigénico a nivel central parece ser de gran importancia el PVN, pues cuando la OXM se administra directamente en esa región se requieren dosis más bajas que tras su administración intracerebroventricular. Se ha visto que la administración crónica de OXM durante 7 días reduce la ganancia de peso y la adiposidad y regula así la homeostasis energética a largo plazo¹²⁴. La administración periférica de OXM produce la activación de neuronas en el ARC y la administración de exendina (9-39) directamente en el ARC bloquea ese efecto de la OXM^{123,125}.

En humanos sanos, la infusión intravenosa de OXM antes de las comidas redujo en un 19% la ingesta calórica, reducción que persistió durante al menos 12 h después de la administración¹²⁶. Su infusión crónica redujo el peso corporal. Individuos obesos que recibieron inyecciones subcutáneas de OXM durante 4 semanas perdieron una media de 2,3 kg de peso; por su parte, los sujetos que sólo recibieron placebo redujeron su peso unos 0,5 kg¹²⁷. Este efecto anorexigénico puede deberse en parte a la capacidad de OXM de reducir la ghrelina circulante, pues se ha observado que la administración de dosis posprandiales de OXM produce una reducción de un 15-20% en roedores y del 44% en humanos¹²⁶. Por el contrario, la OXM no afecta a las concentraciones en ayuno o posprandiales de otras hormonas fundamentales en la regulación del balance energético, como la insulina, el glucagón, la leptina, el PYY y el GLP-1¹²⁶.

La administración intravenosa de OXM reduce además la sensación de hambre durante el ayuno¹²⁶. Los valores de OXM están elevados en condiciones asociadas a anorexia y pérdida de peso, como es el caso de la mala absorción tropical o tras la cirugía de *bypass* yeyuno-ileal¹²⁸.

GLP-2

También se origina a partir del precursor preproglucagón, al igual que el GLP-1 y la OXM. Se expresa fundamentalmente en el cerebro y se le han atribuido funciones tróficas y antiapoptóticas en la mucosa intestinal^{129,130}. El GLP-2 circulante estimula la motilidad intestinal; sin embargo, sus efectos en el control de la ingesta no están claros. Algunos estudios han demostrado que la administración de GLP-2 a nivel central induce una respuesta hipofágica en ratas; no obstante, este efecto parece estar mediado por la activación del receptor de GLP-1, pues se desvanece tras la administración de un antagonista del GLP-1R¹³¹. Sin embargo, estudios posteriores no demostraron ningún efecto de GLP-2 en la ingesta o el peso corporal ni en roedores ni en humanos^{132,133}, aunque sí se describió un descenso en la secreción de ghrelina tras la infusión intravenosa del péptido en humanos¹³⁴.

HORMONAS OREXIGÉNICAS

Ghrelina

A diferencia del resto de los péptidos descritos, la ghrelina es la primera hormona de origen gastrointestinal con capacidad activadora del apetito¹³⁵. Este péptido de 28 aminoácidos se aisló en 1999 como ligando endógeno del receptor de secretagogos de GH (GHS-R)¹³⁶.

La mayor parte de la ghrelina circulante procede de las células *X/A-like* de las glándulas oxínticas del fondo del estómago, aunque en menor medida se sinteti-

za también a lo largo del intestino, en ciertas regiones del sistema nervioso central o en tejidos periféricos como páncreas, riñones, corazón, placenta, sistema inmunitario, gónadas y pulmones¹³⁷.

La molécula de ghrelina antes de ser secretada sufre una modificación postraduccional en el grupo hidroxilo de su serina de la posición 3, al que se añade un ácido n-octanoico. La ghrelina es la primera hormona conocida en mamíferos que sufre este proceso de acilación¹³⁸. Esta modificación parece ser fundamental para algunas de las funciones biológicas de la ghrelina (entre ellas su efecto en la ingesta o la secreción de GH)¹³⁹. Aunque inicialmente se creía que la ghrelina no acilada estaba desprovista de actividad biológica, se le han atribuido distintas funciones, como la estimulación de la adipogénesis y el control de la proliferación celular, y efectos en los sistemas cardiovascular y reproductor¹³⁷.

La regulación de la secreción de ghrelina depende en gran medida del aporte de nutrientes. Durante el ayuno, los valores plasmáticos de ghrelina duplican los basales, para descender rápidamente tras la ingestión de alimentos y aumentar de nuevo progresivamente antes de la siguiente comida^{140,141}.

Este perfil de secreción preprandial se mantiene incluso cuando se elimina el factor tiempo¹⁴². Así, en humanos, la ghrelina se incrementa antes del desayuno, la comida o la cena y se reduce inmediatamente después de cada comida¹⁴⁰. Este ritmo en la secreción de ghrelina varía cuando se modifica el patrón de ingesta, lo que hace pensar que su secreción puede estar regulada por algún tipo de reflejo condicionado¹⁴³.

La ghrelina, además de su incuestionable capacidad inductora de la secreción de GH, ejerce numerosas actividades biológicas en el organismo, en los ejes lactotrope, corticotrope y gonadotrope, modulando la actividad cardíaca, el ciclo sueño-vigilia y el metabolismo de lípidos y glúcidos. También se han demostrado sus efectos estimuladores de la motilidad gástrica y la secreción ácida, funciones que se bloquean tras vagotomía. Además, se le han atribuido efectos antiproliferativos y antiapoptóticos en diversos tejidos¹³⁷.

La ghrelina es la señal orexigénica más potente descrita hasta la fecha. Su administración, ya sea central o por vía periférica, produce un incremento, dependiente de la dosis, de la ingesta en roedores¹⁴⁴. Asimismo, la administración periférica de ghrelina genera una respuesta hiperfágica en humanos, en los que se incrementa en un 28% la energía consumida y aumenta la sensación de hambre¹⁴⁵.

Pero la ghrelina también es importante en la regulación de la homeostasis energética a largo plazo. La administración periférica o intracerebroventricular crónica de ghrelina induce un incremento del peso corporal estimulando la deposición de grasas y, por lo tanto, incrementando la adiposidad en roedores¹⁴⁶. *In vitro* se ha comprobado también que la ghrelina promueve la diferenciación de los preadipocitos y estimula la adipogénesis¹³⁷.

En humanos, parece que la cantidad de ghrelina se correlaciona inversamente con la adiposidad. En sujetos obesos la concentración plasmática de ghrelina es menor que la observada en individuos normales¹⁴⁷ y se restaura tras la pérdida de peso¹⁴⁸. Sin embargo, los valores posprandiales de ghrelina no se reducen en sujetos obesos, lo que podría explicar la ingesta continua¹⁴⁹. Por el contrario, en la anorexia nerviosa o en procesos de caquexia, las cifras de ghrelina son más altas que en individuos normales^{150,151}. Tras la cirugía de *bypass* gástrico, los pacientes obesos presentan valores de ghrelina incluso más bajos, por lo que es probable que esta reducción de la ghrelina esté favoreciendo la disminución del apetito que se produce en estos sujetos¹⁴⁸. Una excepción a la reducción de ghrelina en la obesidad es el síndrome de Prader-Willi, enfermedad que cursa con un fenotipo hiperfágico, obesidad mórbida, disfunción hipotalámica e hiperghrelinemia¹⁵². Este incremento desmesurado de la ghrelina podría explicar la hiperfagia característica de este trastorno¹⁵³. Sin embargo, un estudio ha demostrado que, tras la administración de somatostatina en pacientes con Prader-Willi, se produce un descenso en los valores de ghrelina sin que se afecte la ingestión de alimentos¹⁵⁴.

El efecto orexigénico de la ghrelina es independiente de su capacidad de estimular la secreción de GH y parece estar mediado por el hipotálamo. De hecho, la ablación del ARC con glutamato monosódico impide la ingestión de alimentos inducida por ghrelina¹⁵⁵. La administración central o periférica de ghrelina incrementa en el ARC la expresión de NPY y AgRP (*Agouti-related protein*), potentes estimuladores de la ingesta, e inhibe neuronas productoras de POMC y CART, neuropéptidos anorexigénicos^{144,156-158}. El efecto orexigénico de la ghrelina también parece estar relacionado con las orexinas, pues su administración intracerebroventricular induce la expresión de c-fos en células inmunopositivas para orexinas, localizadas en el hipotálamo lateral^{159,160}. El ratón deficiente en NPY y AgRP no responde a la administración exógena de ghrelina¹⁶¹.

A pesar de que el hipotálamo parece ser el centro principal que media la acción orexigénica de la ghrelina, hay indicios de que otras zonas extrahipotalámicas podrían participar en el proceso. Así, se ha detectado la expresión de GHS-R en neuronas del NTS y en el área postrema y se ha observado que la administración de ghrelina directamente en el cuarto ventrículo incrementa la ingesta de forma similar a cuando se administra en el tercer ventrículo. Además, se ha comprobado que su efecto orexigénico se pierde en pacientes que han sufrido una cirugía que conlleva vagotomía, por lo que el nervio vago parece ser un importante mediador de la acción de la ghrelina¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Paradójicamente, el ratón deficiente en el gen de ghrelina y el que carece del receptor GHS-R1a no presentan alteraciones en el peso corporal, el tamaño y la conducta alimentaria, lo que se podría explicar por la existencia de sistemas compensadores¹⁶⁵. Lo que sí se

ha comprobado es que estos modelos de ratón evitan el desarrollo de una obesidad temprana cuando se exponen a una dieta rica en grasas, proceso que parece deberse a un incremento en el gasto energético¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

El empleo de antagonistas del receptor de ghrelina podría ser útil contra la obesidad. El tratamiento con el antagonista [D-Lys.3].GHRP-6 consigue inhibir la ingesta en un estado de ayuno. La administración crónica de este antagonista redujo el peso corporal del ratón ob/ob¹⁶⁹. Por el contrario, el empleo de BIM-28163, antagonista del GHS-R1a, consiguió inhibir la liberación de GH, pero incrementando de forma paradójica el peso corporal. Otros estudios han empleado anticuerpos contra la ghrelina endógena y han conseguido retrasar la ganancia de peso en ratas¹⁷⁰.

Del gen de la proghrelina deriva otro péptido denominado obestatina. Al igual que la ghrelina, la obestatina se ha aislado de estómago de rata¹⁷¹. Sin embargo, se han atribuido a la obestatina efectos contrarios a los de la ghrelina, de ahí su nombre. Se ha descrito que en roedores inhibe la ingestión de alimentos y el incremento de peso, además de retrasar el vaciamiento gástrico y disminuir la contractilidad intestinal¹⁷²⁻¹⁷⁴. Sin embargo, numerosos estudios no han conseguido reproducir estos resultados¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Se ha especulado que estas acciones de la obestatina podrían estar mediadas por el receptor huérfano GPR39¹⁷⁸, aunque no todos los grupos concuerdan en esta afirmación. Por lo tanto, hay muchas discrepancias en los trabajos realizados con la obestatina, con lo que hasta que haya estudios más detallados es conveniente interpretar estos datos con cautela¹⁷⁹⁻¹⁸³.

CONCLUSIONES

Las señales endocrinas originadas en el tracto gastrointestinal son fundamentales en la regulación de la ingestión de alimentos y la homeostasis energética. A excepción de la ghrelina, las hormonas gastrointestinales tienen efectos inhibidores del apetito. El conocimiento de los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos por los que estas moléculas regulan la ingestión de alimentos es fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de los trastornos alimentarios. Sin embargo, que sean péptidos con una vida media muy corta en plasma y que se deba administrarlos por vía parenteral, junto con la existencia de mecanismos compensatorios que controlan el balance energético, hacen difícil su utilización a corto plazo. El desarrollo de análogos más estables en plasma, vías de administración más eficaces y un posible uso combinado podrían resultar útiles en el tratamiento de la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Gao Q, Horvath TL. Neuronal control of energy homeostasis. *FEBS Lett.* 2008;582:132-41.

- 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.
- Nicolaïdis S. Prenatal imprinting of postnatal specific appetites and feeding behavior. *Metabolism.* 2008;57 Suppl 2:S22-6.
- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007;117:13-23.
- Reeve JR Jr, Liddle RA, McVey DC, Vigna SR, Solomon TE, Keire DA, et al. Identification of nonsulfated cholecystokinin-58 in canine intestinal extracts and its biological properties. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G326-33.
- Wank SA. Cholecystokinin receptors. *Am J Physiol.* 1995;269:G628-46.
- Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature.* 1973;245:323-5.
- 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;44:645-9.
- Gibbs J, Falasco JD, McHugh PR. Cholecystokinin-decreased food intake in Rhesus monkeys. *Am J Physiol.* 1976;230:15-8.
- Asin KE, Gore PA Jr, Bednarz L, Holladay M, Nadzan AM. Effects of selective CCK receptor agonists on food intake after central or peripheral administration in rats. *Brain Res.* 1992;571:169-74.
- 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:R1245-51.
- Smith GP, Jerome C, Cushman BJ, Eterno R, Simansky KJ. Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science.* 1981;213:1036-7.
- 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:R618-25.
- Moran TH, Bi S. Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361:1211-8.
- Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut.* 1995;36:176-9.
- 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 Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1149-54.
- Meereis-Schwanke K, Klonowski-Stumpe H, Herberg L, Niederer C. Long-term effects of CCK-agonist and -antagonist on food intake and body weight in Zucker lean and obese rats. *Peptides.* 1998;19:291-9.
- West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol.* 1984;246:R776-87.
- Jordan J, Greenway FL, Leiter LA, Li Z, Jacobson P, Murphy K, et al. Stimulation of cholecystokinin-A receptors with GI181771X does not cause weight loss in overweight or obese patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:281-7.
- Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature.* 1983;302:703-6.
- Matson CA, Reid DF, Ritter RC. Daily CCK injection enhances reduction of body weight by chronic intracerebroventricular leptin infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R1368-73.
- Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:R882-90.
- Riedy CA, Chavez M, Figlewicz DP, Woods SC. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin. *Physiol Behav.* 1995;58:755-60.

24. Kobelt P, Tebbe JJ, Tjandra I, Stengel A, Bae HG, Andresen V, et al. CCK inhibits the orexigenic effect of peripheral ghrelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R751-8.
25. Deng X, Guarita DR, Pedrosa MR, Kreiss C, Wood PG, Sved AF, et al. PYY inhibits CCK-stimulated pancreatic secretion through the area postrema in unanesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281:R645-53.
26. Degen L, Drewe J, Piccoli F, Gräni K, Oesch S, Bunea R, et al. Effect of CCK-1 receptor blockade on ghrelin and PYY secretion in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R1391-9.
27. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Borowiec M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:99-103.
28. Butler MG, Carlson MG, Schmidt DE, Feurer ID, Thompson T. Plasma cholecystokinin levels in Prader-Willi syndrome and obese subjects. *Am J Med Genet.* 2000;95:67-70.
29. Tatemoto K, Mutt V. Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature.* 1980;285:417-8.
30. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept.* 1996;65:165-74.
31. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides.* 2002;23:251-61.
32. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, et al. 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.
33. Keire DA, Bowers CW, Solomon TE, Reeve JR Jr. Structure and receptor binding of PYY analogs. *Peptides.* 2002;23:305-21.
34. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4052-5.
35. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008;145:12-6.
36. Playford RJ, Domin J, Beacham J, Parmar KB, Tatemoto K, Bloom SR, et al. Preliminary report: role of peptide YY in defence against diarrhoea. *Lancet.* 1990;335:1555-7.
37. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature.* 2002;418:650-4.
38. Koegler FH, Enriori PJ, Billes SK, Takahashi DL, Martin MS, Clark RL, et al. Peptide YY(3-36) inhibits morning, but not evening, food intake and decreases body weight in rhesus macaques. *Diabetes.* 2005;54:3198-204.
39. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med.* 2003;349:941-8.
40. Sileno AP, Brandt GC, Spann BM, Quay SC. Lower mean weight after 14 days intravenous administration peptide YY3-36 (PYY3-36) in rabbits. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:68-72.
41. Boey D, Lin S, Karl T, Baldock P, Lee N, Enriquez R, et al. Peptide YY ablation in mice leads to the development of hyperinsulinaemia and obesity. *Diabetologia.* 2006;49:1360-70.
42. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res.* 2005;1044:127-31.
43. Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology.* 2005;146:2369-75.
44. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature.* 2007;450:106-9.
45. Sainsbury A, Schwarzer C, Couzens M, Fetissov S, Furlinger S, Jenkins A, et al. Important role of hypothalamic Y2 receptors in body weight regulation revealed in conditional knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:8938-43.
46. Corp ES, McQuade J, Krasnicki S, Conze DB. Feeding after fourth ventricular administration of neuropeptide Y receptor agonists in rats. *Peptides.* 2001;22:493-9.
47. Kanatani A, Mashiko S, Murai N, Sugimoto N, Ito J, Fukuroda T, et al. Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology.* 2000;141:1011-6.
48. Le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology.* 2006;147:3-8.
49. Goldstone AP, Patterson M, Kalingag N, Ghatei MA, Brynes AE, Bloom SR, et al. Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide YY3-36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2681-90.
50. Näslund E, Grybäck P, Hellström PM, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E, et al. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:387-92.
51. Kimmel JR, Hayden LJ, Pollock HG. Isolation and characterization of a new pancreatic polypeptide hormone. *J Biol Chem.* 1975;250:9369-76.
52. Kojima S, Ueno N, Asakawa A, Sagiyama K, Naruo T, Mizuno S, et al. A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. *Peptides.* 2007;28:459-63.
53. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3989-92.
54. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides.* 1993;14:497-503.
55. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiyama Y, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology.* 2003;124:1325-36.
56. Ueno N, Inui A, Iwamoto M, Kaga T, Asakawa A, Okita M, et al. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology.* 1999;117:1427-32.
57. Whitcomb DC, Puccio AM, Vigna SR, Taylor IL, Hoffman GE. Distribution of pancreatic polypeptide receptors in the rat brain. *Brain Res.* 1997;760:137-49.
58. Taylor IL, Impicciatore M, Carter DC, Walsh JH. Effect of atropine and vagotomy on pancreatic polypeptide response to a meal in dogs. *Am J Physiol.* 1978;235:E443-7.
59. Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, Jensen SL, Nielsen OV, Rehfeld JF, et al. Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J Clin Invest.* 1978;61:781-9.
60. Campbell RE, Smith MS, Allen SE, Grayson BE, French-Mullen JM, Grove KL. Orexin neurons express a functional pancreatic polypeptide Y4 receptor. *J Neurosci.* 2003;23:1487-97.
61. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology.* 1984;115:427-9.
62. Kanatani A, Mashiko S, Murai N, Sugimoto N, Ito J, Fukuroda T, et al. Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology.* 2000;141:1011-6.

63. Marsh DJ, Hollopeter G, Kafer KE, Palmiter RD. Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nat Med.* 1998;4:718-21.
64. Fujimoto S, Inui A, Kiyota N, Seki W, Koide K, Takamiya S, et al. Increased cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a fat-rich meal in patients with restrictive but not bulimic anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1997;41:1068-70.
65. Lassmann V, Vague P, Vialettes B, Simon MC. Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes.* 1980;29:428-30.
66. Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Sotos J. Blunted pancreatic polypeptide responses in children with obesity of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:1264-6.
67. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J Physiol.* 1970;209:57-64.
68. Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs.* 2003;17:93-102.
69. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131-57.
70. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem.* 1993;214:829-35.
71. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:912-7.
72. Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest.* 1996;98:2440-5.
73. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91:301-7.
74. Tseng CC, Boylan MO, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Chronic desensitization of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor in diabetic rats. *Am J Physiol.* 1996;270:E661-6.
75. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety—effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1206-14.
76. Vozzo R, Baker B, Wittert GA, Wishart JM, Morris H, Horowitz M, et al. Glycemic, hormone, and appetite responses to monosaccharide ingestion in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2002;51:949-57.
77. Daousi C, Wilding JP, Aditya S, Durham BH, Cleator J, Pinkney JH, et al. Effects of peripheral administration of synthetic human glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) on energy expenditure and subjective appetite sensations in healthy normal weight subjects and obese patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* Doi: 10.1111/J.1365-2265.2008.03451.
78. Yip RG, Boylan MO, Kieffer TJ, Wolfe MM. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology.* 1998;139:4004-7.
79. Oben J, Morgan L, Fletcher J, Marks V. Effect of the entero-pancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36) amide, on fatty acid synthesis in explants of rat adipose tissue. *J Endocrinol.* 1991;130:267-72.
80. Eckel RH, Fujimoto WY, Brunzell JD. Gastric inhibitory polypeptide enhanced lipoprotein lipase activity in cultured preadipocytes. *Diabetes.* 1979;28:1141-2.
81. 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.
82. Althage MC, Ford EL, Wang S, Tso P, Polonsky KS, Wice BM. Targeted ablation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide-producing cells in transgenic mice reduces obesity and insulin resistance induced by a high fat diet. *J Biol Chem.* 2008;283:18365-76.
83. Isken F, Pfeiffer AF, Nogueiras R, Osterhoff MA, Ristow M, Thorens B, et al. Deficiency of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor prevents ovariectomy-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E350-5.
84. McClean PL, Irwin N, Cassidy RS, Holst JJ, Gault VA, Flatt PR. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance, and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1746-55.
85. McClean PL, Irwin N, Hunter K, Gault VA, Flatt PR. (Pro(3))GIP[mPEG]: novel, long-acting, mPEGylated antagonist of gastric inhibitory polypeptide for obesity-diabetes (diabetes) therapy. *Br J Pharmacol.* 2008;155:690-701.
86. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87:1409-39.
87. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature.* 1996;379:69-72.
88. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, et al. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology.* 1999;140:244-50.
89. Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, et al. 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.
90. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol.* 2004;89:507-16.
91. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest.* 1998;101:515-20.
92. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4382-9.
93. Näslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr.* 2004;91:439-46.
94. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet.* 2002;359:824-30.
95. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology.* 1999;140:1687-94.
96. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology.* 2004;127:546-58.
97. Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, Choi BJ, Fang H, Hollenberg AN, et al. Glucagon-like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites. *J Neurosci.* 2003;23:2939-46.

98. Thiele TE, Van Dijk G, Campfield LA, Smith FJ, Burn P, Woods SC, et al. Central infusion of GLP-1, but not leptin, produces conditioned taste aversions in rats. *Am J Physiol.* 1997;272: R726-30.
99. Lachey JL, D'Alessio DA, Rinaman L, Elmquist JK, Drucker DJ, Seeley RJ. The role of central glucagon-like peptide-1 in mediating the effects of visceral illness: differential effects in rats and mice. *Endocrinology.* 2005;146:458-62.
100. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regul Pept.* 2005;128:135-48.
101. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety —effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1206-14.
102. Tomasik PJ, Sztéfko K, Starzyk J. Cholecystokinin, glucose dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide 1 secretion in children with anorexia nervosa and simple obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:1623-31.
103. 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.
104. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1608-10.
105. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2004;27: 1335-42.
106. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem.* 1992;267:7402-5.
107. Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2006;28:652-65.
108. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH, et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology.* 2000;141:1936-41.
109. Navarro M, Rodríguez de Fonseca F, Álvarez E, Chowen JA, Zucco JA, Gómez R, et al. 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.
110. Scott KA, Moran TH. The GLP-1 agonist exendin-4 reduces food intake in nonhuman primates through changes in meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293: R983-7.
111. Al-Barazanji KA, Arch JR, Buckingham RE, Tadayyon M. Central exendin-4 infusion reduces body weight without altering plasma leptin in (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res.* 2000;8:317-23.
112. Pérez-Tilve D, González-Matías L, Alvarez-Crespo M, Leiras R, Tovar S, Diéguez C, et al. Exendin-4 potently decreases ghrelin levels in fasting rats. *Diabetes.* 2007;56:143-51.
113. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:436-47.
114. Bataille D, Gaspach C, Tatemoto K, Marie JC, Coudray AM, Rosselin G, et al. Bioactive enteroglucagon (oxyntomodulin): present knowledge on its chemical structure and its biological activities. *Peptides.* 1981;2 Suppl 2:41-4.
115. Bataille D, Tatemoto K, Gaspach C, Jörnvall H, Rosselin G, Mutt V. Isolation of glucagon-37 (bioactive enteroglucagon/oxyntomodulin) from porcine jejunum-ileum. Characterization of the peptide. *FEBS Lett.* 1982;146:79-86.
116. Schepp W, Dehne K, Riedel T, Schmidler J, Schaffer K, Classen M. Oxyntomodulin: a cAMP-dependent stimulus of rat parietal cell function via the receptor for glucagon-like peptide-1 (7-36)NH₂. *Digestion.* 1996;57:398-405.
117. Fehmann HC, Jiang J, Schweinfurth J, Wheeler MB, Boyd AE 3rd, Göke B. Stable expression of the rat GLP-I receptor in CHO cells: activation and binding characteristics utilizing GLP-I(7-36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin(9-39). *Peptides.* 1994;15:453-6.
118. Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology.* 2001;142:4244-50.
119. Le Quellec A, Kervran A, Blache P, Ciurana AJ, Bataille D. Oxyntomodulin-like immunoreactivity: diurnal profile of a new potential enterogastrone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:1405-9.
120. Druce MR, Bloom SR. Oxyntomodulin: a novel potential treatment for obesity. *Treat Endocrinol.* 2006;5:265-72.
121. Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Oxyntomodulin from distal gut. Role in regulation of gastric and pancreatic functions. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1411-9.
122. Schjoldager BT, Baldissera FG, Mortensen PE, Holst JJ, Christiansen J. Oxyntomodulin: a potential hormone from the distal gut. Pharmacokinetics and effects on gastric acid and insulin secretion in man. *Eur J Clin Invest.* 1988;18:499-503.
123. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology.* 2004;145:2687-95.
124. 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:E1173-7.
125. Chaudhri OB, Parkinson JR, Kuo YT, Druce MR, Herlihy AH, Bell JD, et al. Differential hypothalamic neuronal activation following peripheral injection of GLP-1 and oxyntomodulin in mice detected by manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350:298-306.
126. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4696-701.
127. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2005;54:2390-5.
128. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes.* 1981;5:471-80.
129. Dubé PE, Brubaker PL. Frontiers in glucagon-like peptide-2: multiple actions, multiple mediators. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E460-5.
130. Tsai CH, Hill M, Drucker DJ. Biological determinants of intestinal properties of GLP-2 in vivo. *Am J Physiol.* 1997;272:G662-8.
131. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Rømer 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.
132. Schmidt PT, Näslund E, Grybäck P, Jacobsson H, Hartmann B, Holst JJ, et al. Peripheral administration of GLP-2 to humans has no effect on gastric emptying or satiety. *Regul Pept.* 2003;116:21-5.
 133. Sørensen 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.
 134. Banasch M, Bulut K, Hagemann D, Schrader H, Holst JJ, Schmidt WE, et al. Glucagon-like peptide 2 inhibits ghrelin secretion in humans. *Regul Pept.* 2006;137:173-8.
 135. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402:656-60.
 136. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996;273:974-7.
 137. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.* 2004;25:426-57.
 138. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;279:909-13.
 139. Broglio F, Benso A, Gottero C, Prodham F, Gauna C, Filtri L, et al. Non-acylated ghrelin does not possess the pituitary and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:192-6.
 140. 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;50:1714-9.
 141. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:RC19-21.
 142. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E297-304.
 143. Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Ogura A, Hayashi R, Kurose Y, et al. A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;298:785-8.
 144. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409:194-8.
 145. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5992.
 146. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407:908-13.
 147. 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.
 148. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623-30.
 149. English PJ, Ghatti MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2984-7.
 150. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:669-73.
 151. Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2920-6.
 152. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med.* 2002;8:643-4.
 153. DelParigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5461-4.
 154. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatti MA, Goldstone AP. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4162-5.
 155. Tamura H, Kamegai J, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. *Endocrinology.* 2002;143:3268-75.
 156. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes.* 2001;50:2438-43.
 157. Riediger T, Traebert M, Schmid HA, Scheel C, Lutz TA, Scharner E. Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett.* 2003;341:151-5.
 158. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol.* 2000;12:1047-9.
 159. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology.* 2002;143:155-62.
 160. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology.* 2003;144:1506-12.
 161. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology.* 2004;145:2607-12.
 162. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatti MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4521-4.
 163. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology.* 2003;144:5184-7.
 164. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 2002;123:1120-8.
 165. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol.* 2003;23:7973-81.
 166. Wortley KE, Del Rincon JP, Murray JD, Garcia K, Iida K, Thorner MO, et al. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest.* 2005;115:3573-8.
 167. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115:3564-72.
 168. Pfluger PT, Kirchner H, Günzel S, Schrott B, Perez-Tilve D, Fu S, et al. Simultaneous deletion of ghrelin and its receptor increases motor activity and energy expenditure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294:G610-8.
 169. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut.* 2003;52:947-52.
 170. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. A novel growth hormone secretagogue-1a receptor anta-

gonist that blocks ghrelin-induced growth hormone secretion but induces increased body weight gain. *Neuroendocrinology*. 2005;81:339-49.

171. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005;310:996-9.

172. Bresciani E, Rapetti D, Donà F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:RC16-8.

173. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;357:264-9.

174. Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides*. 2007;28:981-7.

175. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*. 2007;148:21-6.

176. Kobelt P, Wisser AS, Stengel A, Goebel M, Bannert N, Gourcerol G, et al. Peripheral obestatin has no effect on feeding behavior and brain Fos expression in rodents. *Peptides*. 2008;29:1018-27.

177. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:RC13-5.

178. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*. 1997;46:426-34.

179. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology*. 2007;148:13-20.

180. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351:21-5.

181. Tremblay F, Perreault M, Klaman LD, Tobin JF, Smith E, Gimeno RE. Normal food intake and body weight in mice lacking the G protein-coupled receptor GPR39. *Endocrinology*. 2007;148:501-6.

182. Nogueiras R, Tschöp M. Biomedicine. Separation of conjoined hormones yields appetite rivals. *Science*. 2005;310:985-6.

183. Gourcerol G, St-Pierre DH, Taché Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept*. 2007;141:1-7.

FE DE ERRORES

En el artículo original de Pedro de Pablos Velasco et al titulado “Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPI-DIAP)”, publicado en *Endocrinol Nutr*. 2009;56(5):233-40, se han detectado los siguientes errores:

- Tanto en el resumen como en el abstract (p. 233), en el porcentaje que aparece en la última frase del apartado “Resultados”, donde dice “5,4%” (resumen) y “5.4%” (abstract) debe decir “3%”.
- En el texto:
 - Página 236, apartado “Otras variables”, primer párrafo, donde dice “5,4%” debe decir “3%”.
 - Página 239, segundo párrafo, primera línea, donde dice “5,8%” debe decir “3%”.
- En la tabla 5 (p. 238), se han detectado varios errores. A continuación se reproduce íntegramente la versión correcta de esta tabla:

TABLA 5. Cumplimiento de los criterios de la American Diabetes Association (ADA) de control para muestra total y según tipo de diabetes

Cumplimiento*	Tipo de DM en la actualidad							
	DMT1		DMT2-i		DMT2-ni		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Todos los criterios	0	0,0	1	0,6	17	4,5	18	3,0
Presión arterial	52	70,3	55	31,6	146	35,4	253	38,3
Triglicéridos	62	88,6	108	63,9	273	68,1	443	69,2
cHDL	48	61,5	101	56,7	252	59,6	401	59,1
cLDL	18	27,7	69	41,6	128	32,1	215	34,1
Colesterol total	43	60,1	117	67,2	240	58,0	400	60,7
HbA _{1c}	28	35,9	63	35,4	280	66,2	371	54,6
Consumo de tabaco	55	70,5	160	90,4	363	86,2	578	85,5

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2-i: diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina; DMT2-ni: diabetes mellitus tipo 2 no tratada con insulina; HbA_{1c}: glucohemoglobina. *Porcentajes válidos; 16 de los pacientes con DMT1, 21 de los pacientes con DMT1-y 47 de los pacientes con DMT2-ni tenían algún valor desconocido de los criterios ADA.