

EL ROL DE LOS NEUROPEPTIDOS Y LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES EN LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Gómez JV, Curriá MI. El rol de los neuropéptidos y las hormonas gastrointestinales en la cirugía bariátrica. *Rev Arg Med* 2019;7[4]:233-236

THE ROLE OF NEUROPEPTIDES AND GASTROINTESTINAL HORMONES IN BARIATRIC SURGERY

Juliana V. Gómez,¹ María I. Curriá²

Recibido: 24 de enero de 2019.

Aceptado: 26 de abril de 2019.

¹ Médica, Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico de Buenos Aires. Vocal, Consejo de Obesidad y Síndrome Metabólico, Sociedad Argentina de Medicina.

² Profesora y doctora en Medicina. Jefa, Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico de Buenos Aires. Vicedirectora, Consejo de Obesidad y Síndrome Metabólico, Sociedad Argentina de Medicina.

RESUMEN

En la actualidad, la obesidad es considerada una pandemia con etiopatogenia compleja y multifactorial, lo que dificulta su tratamiento de forma eficaz. La cirugía bariátrica (CB) es el tratamiento más efectivo, con pérdida de peso significativa y duradera y mejoría de las comorbilidades relacionadas. Las hormonas gastrointestinales (GI) y los neuropéptidos desempeñan un papel esencial en el descenso de peso y la resolución de comorbilidades, aunque los mecanismos no están completamente dilucidados. El objetivo de este artículo es intentar comprender el mecanismo fisiopatológico de la CB.

PALABRAS CLAVE. Neuropéptidos, hormonas gastrointestinales, cirugía bariátrica, obesidad, tejido adiposo.

ABSTRACT

These days obesity is considered a pandemic. The etiopathogenesis of this disease is complex and multifactorial, which makes it difficult to treat it effectively in the long run. Bariatric surgery is currently the most effective treatment with significant and lasting weight loss, causing a great improvement in obesity-related comorbidities. Gastrointestinal hormones and neuropeptides play an essential role in weight loss and resolution of bariatric surgery-related comorbidities, although the mechanisms are not completely elucidated. The objective of this article is to describe the pathophysiological mechanism of bariatric surgery.

KEY WORDS. Neuropeptides, gastrointestinal hormones, bariatric surgery, obesity, adipose tissue.

Las autoras manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Juliana V. Gómez. San Martín 705, 16 "B" (CP 1870), Avellaneda, Buenos Aires. Correo electrónico: julianavgomez@gmail.com

Introducción

En la actualidad, la obesidad es considerada una pandemia (1,2). La *Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles* informa que seis de cada diez personas presentan sobrepeso y dos de cada diez, obesidad (3). La etiopatogenia es multifactorial y su tratamiento, complejo, con el mantenimiento a largo plazo del peso como uno de los más grandes desafíos.

La modificación del estilo de vida deriva en una pérdida de peso moderada (5-10%), y la mayoría de los pacientes recuperan su peso luego de uno a dos años. La CB es hoy la opción terapéutica más efectiva. La pérdida de peso lograda es significativa y duradera; asimismo, las comorbilidades relacionadas con la obesidad mejoran significativamente (4). El objetivo de esta monografía es analizar información relevante publicada para intentar comprender el mecanismo fisiopatológico de la CB.

Regulación del apetito

La saciedad y el apetito son el resultado de señales provenientes del tracto gastrointestinal (GI) y del tejido adiposo que se integran en el sistema nervioso central (SNC) en el nivel del núcleo arcuato (5,6) y en el que se identifican dos poblaciones neuronales: las que expresan proteína r-agouti (AgRP, por sus siglas en inglés) y neuropéptido Y (NPY), con función orexigénica, y las que expresan proopiomelanocortina (POMC), con función anorexigénica. La estimulación del grupo de neuronas que expresan POMC induce la liberación de la hormona melanocitoestimulante α (α -MSH, por sus siglas en inglés), que actúa sobre el receptor de melanocortina 4 (MC4R, en inglés) y transmite señal de saciedad. La AgRP es una antagonista competitiva del MC4R y su unión lleva a un incremento de la ingesta. En la obesidad existe una alteración de estos factores neurohormonales que controlan el apetito y la homeostasis de energía (5).

Cirugía bariátrica

La CB es actualmente el único método conocido que ofrece una pérdida de peso significativa y sostenida en el tiempo (7). Está indicada en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg/m² o en aquellos de entre 35 y 40 kg/m² que hayan desarrollado enfermedades asociadas a la obesidad. Los procedimientos más utilizados son el baipás gástrico en Y de Roux (BGYR) y la gastrectomía vertical en manga (GM) (1).

Gastrectomía en manga (GM). Es una gastrectomía parcial del fondo y el cuerpo gástricos. Se considera un procedimiento restrictivo, aunque el mecanismo de pérdida de peso se debería a modificaciones neurohormonales (4).

Baipás gástrico en Y de Roux (BGYR). El BGYR es la técnica quirúrgica realizada con más frecuencia (7). El volumen gástrico se reduce a 15-30 ml, mientras que el flujo de nutrientes se desvía del estómago al yeyuno proximal. El mecanismo fisiopatológico incluye restricción gástrica, aumento de vaciado gástrico y cambios hormonales y neuronales debido a la modificación en la ruta de nutrientes (4).

Cambios hormonales relacionados con la cirugía bariátrica

La malabsorción y la restricción calórica no parecen ser los principales mecanismos implicados en el descenso de peso y en el control metabólico luego de la CB. Los cambios producidos en las hormonas GI juegan un papel preponderante.

Grelina. Péptido producido principalmente por las glándulas oxínticas de la mucosa fúndica gástrica. Actúa sobre las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arcuato del hipotálamo y estimula el apetito (4,5,7). Los niveles circulantes se incrementan durante la pérdida de peso inducida por dieta y disminuyen durante la alimentación. Se ha demostrado una supresión reducida de la grelina en los pacientes obesos, lo que favorece la hiperalimentación (4,7). Cummings y colaboradores observaron una reducción de esta hormona en respuesta al BGYR y un aumento en quienes habían logrado pérdida de peso únicamente con restricción calórica. Esto sugiere que el BGYR tendría un rol beneficioso sobre la regulación de esta hormona (9). Lin y colaboradores mostraron una reducción de sus valores en los 30 minutos posteriores al BGYR que se mantuvo durante más de un año, y determinaron que la resección gástrica era el componente responsable de la disminución de los niveles de grelina (7,10). Estudios subsiguientes demostraron que la supresión de grelina puede ser parte del mecanismo que contribuye a la remisión de la diabetes (11). Frühbeck y colaboradores, encontraron que los pacientes sometidos a BGYR o GM que no conservaron el fondo gástrico presentaron una disminución en la concentración de grelina, por lo que concluyeron que la resección gástrica es responsable de la reducción de los niveles de esta hormona (7,12).

Insulina. Hormona polipeptídica producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. Los niveles posprandiales elevados de glucosa plasmática estimulan su liberación promoviendo la transcripción de POMC y disminuyendo la expresión de NPY y AgRP, con reducción final de la ingesta y aumento del gasto energético. Pese a que los efectos centrales son reducir el apetito y la pérdida de peso, en pacientes obesos los niveles basales se muestran elevados (5). Los ácidos grasos libres inducen resistencia a la insulina, tanto en los tejidos periféricos como en el hipotálamo; esta resistencia es el principal cambio metabólico asociado con la obesidad. El deterioro de la acción de la insulina en el hipotálamo podría iniciar un nuevo punto

de referencia para la homeostasis de energía y favorecer la ingesta de alimentos (13). Los niveles plasmáticos de insulina han mostrado rápida caída luego del BGYR y GM, con mejoría de las concentraciones de glucosa plasmática independientemente del cambio en el peso (5,14). El aumento de la entrega de calorías al yeyuno/íleon aumenta la secreción de péptido similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) (14). Shauer y colaboradores compararon el efecto del control glucémico luego de la CB y del tratamiento médico. El 12% de los pacientes que recibieron tratamiento médico lograron un valor de hemoglobina A1c del 6,0% en comparación con el 42% de los pacientes sometidos a BGYR (14,15).

Péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). Péptido secretado por las células L en el íleon distal y el colon en respuesta a la ingesta de alimentos. Estimula el crecimiento y la proliferación de las células beta e inhibe la apoptosis. Su secreción reduce el apetito por distintos mecanismos: retarda el vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal, promueve la liberación de insulina e inhibe la secreción de glucagón y de ácido gástrico al actuar sobre el SNC para inducir la saciedad. El aumento del GLP-1 posprandial se evidencia 48 horas después del BGYR. Isbell y colaboradores mostraron que, cuando los niveles posprandiales de GLP-1 se compararon con personas con la misma pérdida de peso por medio de la restricción calórica vs. BGYR, sólo en el grupo quirúrgico habían aumentado los niveles de GLP-1 (16). Una hipótesis es que la entrega directa de nutrientes al intestino distal en el BGYR provoca una mayor secreción de GLP-1 por las células L. Distintos trabajos han informado una fuerte respuesta del GLP-1 diez años después del BGYR, lo que sugeriría un efecto a largo plazo (4,5,17). Falken y colaboradores encontraron que el GLP-1 aumenta progresivamente a los tres días, dos meses y un año del BGYR. Este aumento se asoció con cambios dramáticos en el hambre y la saciedad (18), por lo que se lo considera un potente inhibidor de la ingesta de alimentos (19).

Péptido YY (PYY). Polipéptido cosecretado con GLP-1 por las células L del tracto GI en respuesta al estímulo de la comida y degradado por la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) (4). La secreción provoca saciedad al retrasar el vaciado gástrico e inhibe la secreción de ácido clorhídrico. Asimismo, actúa inhibiendo la liberación de NPY para ejercer su efecto anorexígeno (7). Se encontraron niveles de PYY aumentados dos días después del BGYR y una semana después de la GM; la rápida entrega de nutrientes al intestino distal podría estimular a las células L. Valderas y colaboradores encontraron que el área bajo la curva del PYY se correlacionó con la saciedad (20).

Polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por sus siglas en inglés). Péptido secretado a partir de las células K en el duodeno y el yeyuno proximal. La secreción de GIP aumenta con la ingestión de nutrientes y es degradado por la DPP-IV. Está implicado en el metabolismo de la glucosa, a través de su papel incretina, y en

el metabolismo de los lípidos promoviendo la acumulación de grasas. La exclusión de la parte superior del intestino disminuye los niveles de GIP que podrían contribuir a una menor acumulación de grasas y pérdida de peso. Korner y colaboradores encontraron que los niveles posprandiales de GIP se redujeron en BGYR (21).

Leptina. Secretada principalmente a partir del tejido adiposo, está involucrada en el balance de energía a largo plazo y actúa sobre el hipotálamo para disminuir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto energético (7). Inhibe el receptor de las neuronas NPY/AgRP mientras que estimula las neuronas α -MSH, y provoca decremento de la ingestión de alimentos (5). Los niveles de leptina disminuyen con rapidez en las primeras doce horas luego de iniciado el ayuno y aumentan como respuesta a la sobrealimentación. Esto se considera una señal bidireccional que varía la regulación fisiológica entre los estados de ayuno e ingesta (22). El aumento de grasa corporal aumenta la leptina, lo que favorece la reducción de la ingesta de alimentos. Sin embargo, el aumento de los niveles de leptina no impide el desarrollo de la obesidad; Harvey y colaboradores han informado resistencia a la leptina en pacientes obesos, y se ha sugerido que la progresión de la obesidad es resultado de esta resistencia (23,24).

Adiponectina. Proteína secretada a partir de tejido adiposo blanco. Sus niveles se correlacionan de forma negativa con los de insulina sérica y glucosa plasmática, la grasa corporal y la relación cintura-cadera (5,25). Su concentración es particularmente baja en adultos con diabetes sacarina de tipo 2 (DM 2), enfermedad coronaria aterosclerótica y obesos. Lindegaard y colaboradores observaron que el BGYR induce un aumento en las concentraciones circulantes tanto en pacientes con DM 2 como en obesos (26).

Conclusión

La creciente prevalencia de la obesidad ha motivado el estudio de su fisiopatología. Los esfuerzos se han focalizado en los mecanismos moleculares del balance energético. Las señales originadas en el tracto GI y en el tejido adiposo son integradas en el núcleo arcuato del hipotálamo, a partir del cual se desencadenan respuestas para mantener el equilibrio energético. El principal factor orexígeno identificado es la grelina, mientras que el GLP-1, el PYY y la leptina son los factores anorexígenos más relevantes. Estos mecanismos de señales y respuestas se encuentran alterados en los pacientes obesos en favor del aumento de la ingesta de alimentos. La CB ha demostrado ser el tratamiento más eficaz para la obesidad. Los avances científicos han contribuido a esclarecer, en parte, los mecanismos mediante los cuales la CB puede conducir a un balance energético favorable. Sin embargo, todavía hay muchas preguntas por responder: primero, ¿cuál es el mecanismo por el cual se produce la pérdida de peso? ¿Sólo la restricción? ¿Los péptidos y las

hormonas GI y su efecto incretínico? ¿Los neuropéptidos en el nivel hipotalámico? ¿Todos ellos actuando simultáneamente? Para finalizar, ¿la pérdida de peso es independiente de la técnica quirúrgica? ¿Cuál sería el componente de las distintas técnicas que favorecen el descenso de peso?

Se plantea, entonces, la necesidad de desarrollar estudios a largo plazo que den más respuestas desde la evidencia científica para comprender la fisiología y la fisiopatología

moleculares de los tejidos periféricos y del hipotálamo asociadas a la CB. Cabe destacar que la cirugía no es más que una herramienta que debe ser utilizada con precisión y responsabilidad, en manos de un equipo de profesionales expertos para quienes el foco sea la obesidad y sus comorbilidades, y que tomen a la persona como una unidad sustancial, con su posibilidad psicológica de adaptación y su adherencia al cambio. **RAM**

Referencias bibliográficas

- McGrice M, Don Paul K. Interventions to improve long-term weight loss in patients following bariatric surgery: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:263-74
- WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee*. WHO Technical Report series; 854. Geneva: World Health Organization; 1995
- Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. *Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos; 2015
- Ionut V, Burch M, Youdim A, et al. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1093-103
- Cetinkunar S, Erdem H, Aktimur R, et al. Effect of bariatric surgery on humoral control of metabolic derangements in obese patients with type 2 diabetes mellitus: how it works. *World J Clin Cases* 2015;3:504-9
- Sternson SM, Atasoy D, Betley JN, et al. An emerging technology framework for the neurobiology of appetite. *Cell Metab* 2016;23:234-53
- Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc* 2010;110:571-84
- Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:159-91
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30
- Lin E, Gletsu N, Fugate K, et al. The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Arch Surg* 2004;139:780-4
- Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg* 2008;18:1089-96
- Frühbeck G, Diez-Caballero A, Gil MJ, et al. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg* 2004;14:606-12
- de Lima-Júnior JC, Velloso LA, Geloneze B. The obese brain—Effects of bariatric surgery on energy balance neurocircuitry. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:57
- Vella A. β -cell function after weight-loss induced by bariatric surgery. *Physiology (Bethesda)* 2014;29:84-5
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76
- Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2010;33:1438-42
- Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009;250:234-41
- Falkén Y, Hellström PM, Holst JJ, et al. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2227-35
- Manning S, Pucci A, Batterham RL. GLP-1: a mediator of the beneficial metabolic effects of bariatric surgery? *Physiology (Bethesda)* 2015;30:50-62
- Valderas JP, Irribarra V, Boza C, et al. Medical and surgical treatments for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite: a prospective study controlled for weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1069-75
- Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:359-65
- Kanaya AM, Vaisse C. Obesidad. En: Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan. Endocrinología básica y clínica*. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2012
- Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet* 2002;3:589-600
- Molina A, Vendrell J, Gutiérrez C, et al. Insulin resistance, leptin and TNF-alpha system in morbidly obese women after gastric bypass. *Obes Surg* 2003;13:615-21
- Domínguez Reyes CA. Adiponectina: el tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15:149-55
- Lindegaard KK, Jorgensen NB, Just R, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:12