

Bases moleculares y fisiopatológicas en el tratamiento de la obesidad

Communications to the 1st Meeting of Network Groups: Molecular and pathophysiological bases in obesity treatment

Diagnóstico del déficit de GH en el adulto tras el estímulo con hipoglucemia insulínica, GHRH, ACIPIMOX más GHRH o GHRP-6 más GHRH

Álvarez-Castro P¹, Isidro L², Martínez T², García-Buela J², Álvarez E², Casanueva FF³, Diéguez C³, Cordido F^{2,4}

¹Endocrinología, Hospital Virxe da Xunqueira, Cee. ²Hospital Juan Canalejo La Coruña. ³Dep. Fisiología y Medicina Univ Santiago. ⁴Dep. Medicina Univ La Coruña

El diagnóstico bioquímico del déficit de GH en el adulto (DGHA) se realiza por test de estímulo de secreción de GH, fundamentalmente hipoglucemia insulínica, esta prueba sin embargo, presenta baja reproducibilidad y contraindicaciones. El objeto de este estudio fue establecer la capacidad diagnóstica de 4 estímulos secretorios de GH, hipoglucemia insulínica, GHRH, acipimox más GHRH y GHRP-6 más GHRH, en dos situaciones fisiopatológicas, hipopituitarismo y obesidad y en sujetos normales.

Métodos: Estudiamos ocho adultos con hipopituitarismo, diez obesos, con un BMI de $34,2 \pm 1,2$ kg/m², y diez normales. Se realizaron cuatro pruebas: Hipoglucemia insulínica (HI) (0.1 U/kg, iv, 0 min), GHRH (100 ug, iv, 0 min), GHRH (100 ug, iv, 0 min), precedido por acipimox (250 mg, -270 min and -60 min) (GHRH+Ac). GHRH (100 ug, iv, 0 min) más GHRP-6 (100 ug, iv, 0 min) (GHRH+GHRP-6).

Resultados: Tras HI el pico medio de respuesta de GH fue: Hipopituitarios (Hipo): $1,5 \pm 0,3$ ug/L, Obesos (Ob): $10,1 \pm 1,7$ ug/L ($p < 0,05$ vs hipo) y Normales (N): $17,8 \pm 2,0$ ug/L ($p < 0,05$ vs hipo). Tras GHRH: Hipo: $2 \pm 0,7$ ug/L, Ob: $3,9 \pm 1,2$ ug/L ($p = NS$ vs Hipo), N: $22,2 \pm 3,8$ ug/L ($p < 0,05$ vs Hipo). Tras GHRH+ acipimox: Hipo: $3,3 \pm 1,4$ ug/L, Ob: $14,2 \pm 2,7$ ug/L ($p < 0,05$ vs Hipo), N: $35,1 \pm 5,2$ ug/L ($p < 0,05$ vs Hipo). Tras GHRH+ GHRP-6: Hipo: $4,1 \pm 0,9$ ug/L, Ob: $38,5 \pm 6,5$ ug/L ($p < 0,05$ vs Hipo), N: $68,1 \pm 5,5$ ug/L ($p < 0,05$ vs Hipo). La diferencia entre Hipo y N para GHRH+GHRP-6 (64 ug/l) fue mayor ($p < 0,05$) que para HI (16,3 ug/l), GHRH (20,2 ug/l) o GHRP+Ac (31,8 ug/l). La diferencia entre Hipo y Ob para GHRH+GHRP-6 (34,4 ug/l) fue mayor ($p < 0,05$) que para HI (8,6 ug/l), GHRH (1,9 ug/l) o GHRP+Ac (10,9 ug/l). Tras HI, GHRH or GHRH+Ac la respuesta máxima en Hipo

fue menor que la respuesta mínima en N pero mayor que la respuesta mínima en Ob. En contraste, tras GHRH+GHRP-6 la respuesta máxima en hipopituitarios fue menor que la respuesta mínima en N y Ob.

Conclusiones: Este estudio demuestra que aunque tanto acipimox como GHRP-6 restauran el hiposomatotropismo funcional de la obesidad tras GHRH pero no el orgánico del hipopituitarismo, el estímulo combinado GHRH+GHRP-6 distingue ambas situaciones de forma más precisa y sin los efectos secundarios de la hipoglucemia insulínica.

Agradecimientos: Estudio financiado por FIS (PI021479) and FIS del Instituto de Salud Carlos III RGTO (G03/028), Spain.

Mecanismos de señalización para la endocitosis y movilización de calcio intracelular regulados por el receptor de secretagogos de GH tipo 1A (GHS-R1A). Acciones de la ghrelina y la adenosina

Camiña JP¹, Carreira MC¹, El Messari S², Llorens-Cortes C², Smith RG³, Lage M¹, Casanueva FF¹

¹Departamento de Medicina. Área de investigación, Laboratorio de Endocrinología Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y Universidad de Santiago de Compostela. ²Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale, Unite 36, College de France, Chaire de Medecine Experimentale, Paris, Francia. ³Huffington Center on Aging and Department of Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, EEUU.

Antecedentes: El receptor de secretagogos tipo 1a, GHS-R1a, regula el amplio espectro de las acciones biológicas de la ghrelina mediante la activación de segundos mensajeros acoplados al complejo heterotrimérico G_{q/11}. La adenosina ha sido descrita como un agonista parcial para este receptor GHS-R1a, uniéndose a un sitio de unión diferente del descrito para la ghrelina. Esto sugiere una amplia variedad de funciones para este receptor; por lo que, la elucidación de los mecanismos implicados en la regulación de dicho receptor debería contribuir a una mejora en el entendimiento del papel fisiológico de la ghrelina así como la modulación de su respuesta por otros ligandos.

Objetivos: Se pretende realizar un análisis secuencial de las etapas implicadas en la desensibilización y endocitosis del receptor GHS-R1a tras su activación por la ghrelina y/o la adenosina.

Métodos: Los parámetros a estudio fueron evaluados en células establemente transfectadas con el receptor humano GHS-R1a en base a:

- Estudios de unión de la [¹²⁵I]-ghrelina
- Ensayos de microscopía confocal
- Ensayos de medida de movilización de calcio intracelular.

Resultados: El receptor GHS-R1a, fundamentalmente localizado a nivel de la membrana plasmática, es rápidamente desensibilizado tras su estimulación. La desensibilización dependiente de la ghrelina no está mediada por la PKC aunque ésta podría mediar la desensibilización cruzada de otros receptores y de esta forma inducir la desensibilización heteróloga de otros receptores. El complejo ghrelina/GHS-R1a desaparece de forma progresiva de la membrana plasmática, acumulándose mayoritariamente en la región perinuclear. La colocalización de los receptores internalizados con el marcador de endosomas tempranos EEA1 mostró que la ghrelina activa la endocitosis a través de vesículas de clatrina, lo cual fue concordante con la inhibición de la internalización de este receptor en bajas concentraciones de potasio. Además, los datos obtenidos indicaron que el receptor recicla a la membrana plasmática a través de una vía endosómica. La inhibición de las bombas de H⁺ ATPasa dependientes previno el reciclado del receptor, sugiriendo la implicación de la no disociación del complejo ligando/receptor de este hecho. Por otra parte, los estudios realizados con la adenosina mostraron que el receptor GHS-R1a es susceptible de ser activado de una forma dosis dependiente por la adenosina, activando la movilización de calcio de depósitos regulados por el receptor de inositol (1,4,5)-trifosfato (IP₃-R). Sin embargo, la adenosina no mostró efecto alguno sobre la formación de inosítoles fosfatos (IP₃). La movilización de calcio intracelular fue bloqueada tras la incubación de la células con cholera toxin (CTX), el inhibidor del adenilato ciclasa (AC), MDL-12, 330A, así como el inhibidor de la proteína quinasa A (PKA), H-89. Además, la administración de la adenosina estimuló la formación de cAMP intracelular. En base a estos datos, se ha propuesto como modelo de señalización intracelular una ruta en la que estaría implicado el AC y la PKA, la cual produciría la fosforilación de los receptores IP₃-R, mostrando un señalamiento cruzado con la ruta de señalización de la ghrelina.

Conclusiones-Discusión:

- La endocitosis del receptor GHS-R1a es un mecanismo regulado que fundamentalmente implica la participación de vesículas de clatrina, disociación del complejo ligando-receptor en los endosomas tempranos y la reaparición del receptor por una vía de reciclado a la membrana plasmática.
- La adenosina activa una cascada de señalización intracelular diferente de la activada por la ghrelina a través del mismo receptor, GHS-R1a. Esta ruta de señalización implica la activación consecutiva del AC y la PKA a través de una proteína G sensible a CTX. Los datos descritos sugieren que el receptor GHS-R1a es capaz de activar diferentes sistemas de mensajeros intracelulares de una forma dependiente del ligando.

Agradecimientos. Este trabajo fue financiado por el FIS y el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Red de Grupos G03/O28.

Cambios en el perfil de expresión génica relacionados con la hipertensión en el tejido adiposo omental de pacientes obesos

Gómez-Ambrosi J¹, Galofré JC², Díez Caballero A³, Salvador J², Frühbeck G^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación Metabólica. ²Departamento de Endocrinología y Nutrición. ³Departamento de Cirugía General y Digestiva. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra.

Antecedentes: La obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En este sentido, es bien conocido que tanto pacientes con sobrepeso como obesos poseen un mayor riesgo de padecer hipertensión arterial. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta asociación no han sido dilucidados en su totalidad.

Objetivos: El objetivo del presente trabajo consistió en comparar las diferencias en el perfil de expresión génica del tejido adiposo omental entre pacientes obesos normotensos (NM) [presión arterial sistólica (PAS) < 140 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) < 90 mm Hg, en al menos tres determinaciones independientes] frente a hipertensos (HT) (PAS ≥ 140 y/o PAD ≥ 90 mm Hg).

Métodos: Se obtuvieron biopsias de tejido adiposo omental de 10 varones (32,1 ± 2,8 años) obesos (IMC: 49,7 ± 2,9 kg/m²; porcentaje de grasa corporal: 47,8 ± 2,0%) sometidos a cirugía bariátrica por vía laparoscópica. Se extrajo el RNA total de cada individuo y se obtuvo el cRNA marcado con biotina sintetizado a partir de cDNA obtenido, a su vez, del RNA total purificado. El cRNA se hibridó en DNA-chips (Genechip® Affymetrix). Se utilizó el microarray *Human Genome U133A* (HG-U133), que contiene más de 20.000 sets de sondas correspondientes a otros tantos transcritos representando genes humanos bien caracterizados según información de las bases de datos GenBank®, dbEST, y RefSeq. Las secuencias están creadas a partir de la base de datos UniGene.

Resultados: Los pacientes pertenecientes al grupo NM presentaron un valor de 119 ± 3 y 72 ± 2 mm Hg de PAS y PAD, respectivamente, en tanto que los pacientes HT evidenciaron unas cifras de 151 ± 3 y 95 ± 2 mm Hg de PAS y PAD, respectivamente (p < 0,0001 mediante t de Student no pareada de dos colas). El análisis del perfil de expresión génica mostró un patrón diferencial. Los genes con expresión significativamente aumentada o disminuida se agruparon en categorías dependiendo del proceso biológico en el que se hayan involucrados, de acuerdo con los criterios de clasificación del *Gene Ontology Consortium* (GO). Se detectaron diferencias en diversos procesos biológicos con particular interés en genes implicados en la transducción de señales intracelulares.

Conclusiones: El estudio genómico revela la existencia de un patrón de expresión génica diferencial en el tejido adiposo omental de los pacientes obesos hipertensos. Posteriormente, se pretenden realizar comprobaciones de algunos de los genes con expresión diferencial. A la vista de los resultados obtenidos,

se concluye el alto interés de realizar análisis de clusters supervisado con objeto de identificar las familias de genes que participan en el desarrollo de hipertensión asociada a la obesidad.

Financiado por el FIS del Instituto de Salud Carlos III. Red de Grupos RGTO (G03/028), Madrid.

Valoración a largo plazo de la Derivación Biliopancreática de Larrad en el tratamiento de la obesidad mórbida

Larrad Jiménez A, Sánchez Cabezudo C, Quadros Borrado P, Bretón Lesmes I, Moreno Esteban B
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Objetivo: Analizar los resultados obtenidos a cinco-diez años con la derivación biliopancreática de Larrad en el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida.

Pacientes y métodos: Se estudian 248 pacientes consecutivos intervenidos quirúrgicamente mediante gastrectomía subcardial y gastroyeyunostomía en Y de Roux seccionando el yeyuno a 50 cm del ángulo de Treitz (canal alimentario) y yeyunoileostomía terminolateral a 50 cm de la válvula ileocecal (cana común). Rutinariamente todos los pacientes son tratados con complejo polivitamínico y calcio-VitD. Se incluyen 163 pacientes a 5 años y 59 a 10 años, con una pérdida de seguimiento del 21,5 y 35,6% respectivamente. El peso medio inicial fue de 148,7(28,5)Kg y el IMC 53,7 (10,8)Kh/m². Se analiza la morbimortalidad operatoria y la evolución de los parámetros ponderales (porcentaje de exceso de peso perdido (PSP)), complicaciones y secuelas quirúrgicas, gastrointestinales y metabólicas. Se realiza una valoración individual del PSP e IMC de acuerdo a los criterios de Fobi y Baltasar, separándose los pacientes en obesos mórbidos (OM) y superobesos (SOM).

Resultados: La mortalidad operatoria ha sido de 2 pacientes (0,80%), falleciendo 4 durante el seguimiento (cáncer de mama, dos por cirrosis alcohólica y uno por lesión cerebral anóxica yatrogénica). El 16,3% presentaron complicaciones inespecíficas, destacando una dilatación gástrica aguda del muñón, una hemorragia gástrica aguda, 4 infecciones de herida y 8 seromas. El 45% presentó eventración clínica tardía y 27,3% colelitiasis. La PSP en OM es del 78,3 (13,1)% a los 5 años y 75,8 (13,2)% a los 10, mientras que en los SOM es de 65,3 (12,8)% y 62,9 (13,8)% respectivamente. Valorados individualmente los OM obtiene a 5 años un 85% de resultados excelentes, 7% buenos y 8% fracasos, y a los 10 años un 80%, 9% y 11% respectivamente. Los SOM a 5 años obtienen un 59% de resultados excelentes, 29% de buenos y 14% de fracasos, y a 10 años un 56%, 23% y 21% respectivamente. El porcentaje acumulado de fracasos ponderales se cifra en un 33%. A largo plazo las secuelas son mínimas, destacando un 2,44% de diarrea mayor, 8,9% de diarrea menor, 6,53% de estreñimiento, 7,34% de flatulencia y 2% de vómitos ocasionales. Entre las secuelas metabólicas destaca un 9-13% de anemia-ferropenia con 3,26% de administraciones de hierro parenteral en la serie inicial, 2,85% de hipozinquemias, una (0,40%) hipoproteinemia por anorexia nerviosa, y un 5,71% de hipoavitaminosis A y/o E bioquímica y asintomática, todas ellas fundamentalmente durante los tres primeros años. El 45% presentan aumentos de PTH con calcio plasmático normal, si bien

un 28% ya la presentan en el preoperatorio, descendiendo a los 5 años al 16,3%. Un 30% presenta hipovitaminosis D preoperatoria y un 13% necesitan dosis más altas de VitD postoperatoria. El 98% de los pacientes diabéticos y el 100% de los hipercolesterinémicos normalizan las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina y colesterol y sus fracciones, mejorando o curando el 90,5% de los hipertensos, el 95,5% de las amenorreas y el 92% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. El índice de reintervenciones por problemas específicos (desnutrición, diarrea invalidante, intolerancia a la intervención o metabolopatía severa) fue del 0%. La reducción del PSP en un 35% aporta una mejoría-curación de las comorbilidades del 80%.

Conclusiones: A 10 años la derivación biliopancreática de Larrad ofrece un éxito terapéutico del 67%, con una incidencia de secuelas mínimas y un porcentaje nulo de reintervenciones por complicaciones severas.

Asociación entre el polimorfismo D358A en el GEN del receptor de la interleuquina-6 (IL-6R) y obesidad

Mallolas J¹, Recasens M², López- Bermejo A², Mauri S², Bosch M¹, Ricart W², Fernández-Real JM²

¹Fundació Dr Josep Trueta. Girona. ²Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta. Girona

Objetivos: Las citoquinas inflamatorias pueden estar involucradas en la patogénesis de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico. La interleuquina-6 (IL-6) ejerce su función a través de un receptor formado por IL6R-alfa y gp130. Recientemente se ha publicado la asociación entre un microsatélite polimórfico en el locus IL-6R α y obesidad así como entre variantes del gen IL-6R y obesidad en indios Pima. El objetivo de este estudio fue analizar la influencia del polimorfismo rs2228145, descrito en la región extracelular de IL-6R, sobre el desarrollo de obesidad y fenotipos asociados.

Métodos: estudio del polimorfismo A/C (D358A) del gen IL-6R a partir de DNA genómico en 227 individuos obesos y control.

Resultados: Los 164 individuos portadores del alelo C (A/C o C/C) presentaron un índice de masa corporal (IMC) superior [34,0596 \pm 9,8 vs 31,2082 \pm 8,6, p= 0034]. Asimismo, los homocigotos C/C presentaron un mayor índice cintura/cadera [0,9289 \pm 0,72 vs 0,8996 \pm 0,62, p=0,32]. Por otro lado, los homocigotos A/A presentaron concentraciones mayores de colesterol y hemoglobina glucosilada [Colesterol: 220.2 \pm 46.98 vs 200,5 \pm 46,65, p=0,047; HbA_{1c}: 5,0250 \pm 0,54 vs 4,8716 \pm 0,3395, p=0,005].

Discusión: El polimorfismo rs2228145 descrito en la región extracelular de IL-6R se asocia a obesidad en nuestra población.

Regulación por nutrientes de genes relacionados con la obesidad

Bonet ML, Picó C, Serra F, Palou A

Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología. Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud. Universitat de les Illes Balears

La composición de la dieta juega un papel muy importante en el desarrollo de la obesidad, no sólo porque la disponibilidad de nutrientes condiciona el flujo neto a través de las rutas metabólicas, sino porque muchos nutrientes y metabolitos derivados ejercen funciones reguladoras sobre procesos que son parte del sistema de control del peso corporal de los mamíferos. La termogénesis, la adipogénesis, la lipogénesis, la lipólisis, la oxidación tisular de ácidos grasos, la absorción intestinal de nutrientes y el propio control de la ingesta se ven influidos por la composición de la dieta. Los nutrientes regulan muchos de estos procesos a través de efectos directos sobre la expresión de genes y la actividad de proteínas, y de efectos más indirectos, condicionando la regulación hormonal. Nutrientes emblemáticos en este sentido son la vitamina A y ciertos ácidos grasos (poliinsaturados y derivados, oleico, ácidos grasos de cadena media), cuyos efectos venimos estudiando en nuestro laboratorio. En particular, destacaremos que el tratamiento con ácido retinoico, la forma ácida de la vitamina A, reduce el peso corporal y la adiposidad, aumenta la expresión de UCPs, y reduce la expresión de factores adipogénicos en los tejidos adiposos, mientras que la alimentación con dieta deficiente en vitamina A tiene efectos opuestos. Por otro lado, la composición en macronutrientes afecta el sistema de la leptina, incluyendo la expresión de leptina gástrica, aspectos quizás relacionados con el control de la saciedad. En definitiva, el conocimiento de las funciones reguladoras de los nutrientes sobre los mecanismos implicados en el control del peso corporal debería tenerse en cuenta a la hora de diseñar estrategias de intervención nutricional en la obesidad, y puede servir de base para el desarrollo de nuevos alimentos funcionales para su control.

Agradecimientos: esta investigación en nuestro laboratorio está financiada por los proyectos del Gobierno español G03/028, BF12000-0988-C06-01 y FIS 01/1379, y los proyectos europeos COST Action 918 y QLRT-2001-00183 (DLARFID).

La proteína mitofusina-2 determina el metabolismo mitocondrial: un nuevo mecanismo regulador alterado en la obesidad

Pich S¹, Bach D¹, Soriano FX¹, Camps M¹, Oriola J², Rivera F², Palacín M¹, Zorzano A¹

¹Universitat de Barcelona y Parc Científic de Barcelona.

²Servei Hormonal, Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Antecedentes: En muchos tipos celulares y especialmente en músculo, las mitocondrias forman filamentos o un retículo ramificado. Se ha demostrado en levadura que estas formaciones mitocondriales dependen de la actividad de proteínas de fusión tales como fzo y de proteínas de fisión. En células de mamífero se expresan dos isoformas que muestran identidad con fzo, y que se denomina mitofusina 1 (Mfn1) y 2 (Mfn2). El objetivo de este estudio ha sido el de determinar el papel de mitofusina 2 (Mfn2), en el mantenimiento de la red mitocondrial en células musculares así como en el funcionamiento del metabolismo mitocondrial.

Métodos: La expresión de Mfn2 se redujo mediante la infección con adenovirus que codifican para un fragmento antisentido de Mfn2 de ratón. Asimismo, la expresión de Mfn2

aumentó mediante la infección con retrovirus que codifican para Mfn2 humana.

Resultados: La represión de Mfn2 en células musculares causó la alteración morfológica y funcional de la red mitocondrial de manera que ésta se fragmentó en agrupaciones independientes de tamaño menor. Además, la represión de Mfn2 redujo la velocidad de oxidación de glucosa, el potencial de membrana mitocondrial y la respiración celular. La sobre-expresión de Mfn2 en células musculares L6E9 produjo un incremento en la tasa de oxidación de glucosa. La obesidad humana se caracteriza por la reducción en la expresión de proteína y ARNm de Mfn2 en el músculo esquelético.

Conclusiones y discusión: En resumen, nuestros resultados indican que la expresión de Mfn2 es crucial en el metabolismo mitocondrial a través del mantenimiento en la arquitectura de la red mitocondrial. Además, nuestros resultados sugieren que la alterada expresión de Mfn2 en el músculo de sujetos obesos pudiera participar en el desarrollo de las alteraciones asociadas a la obesidad.

Agradecimientos: Proyecto SAF2002-0197 (A.Z.) e Instituto de Salud Carlos III/FIS, G03/028 (A.Z.) y C03/08 (A.Z.).

Las aciletanolamidas: nuevas reguladoras del apetito que actúan periféricamente a través de los receptores CB1 y PPARα

Rodríguez de Fonseca F¹, Serrano A¹, Gómez R², Ferrer B¹, Bilbao A², Del Arco I², Pavón J¹, Navarro M²

¹Fundación de Investigación Carlos Haya, Málaga. ²Departamento de Psicobiología. Universidad Complutense de Madrid.

Antecedentes: Estudios recientes sugieren que las aciletanolamidas regulan la ingesta de comida. Aunque se han propuesto mecanismos centrales para explicar la hiperfagia inducida por cannabinoides, no se ha descartado la existencia de mecanismos periféricos implicados en estas acciones farmacológicas, así como la participación de receptores diferentes del receptor CB1.

Objetivos y metodología: Para estudiar esta hipótesis hemos investigado: 1. los efectos de la administración central (intracerebroventricular) y periférica (intraperitoneal) de agonistas cannabinoides, oleiletanolamida, palmitiletanolamida y agonistas PPAR α sobre la ingesta de comida en ratas, 2. La interacción de estos compuestos con colecistocinina, 3. los efectos de la desafrentación sensorial sobre la modulación de la ingesta y 4. los efectos de estos compuestos sobre ratones ko para el receptor PPAR α .

Resultados: Los agonistas cannabinoides promovieron la ingesta, los antagonistas la bloquearon y la oleiletanolamida y otros agonistas PPAR α suprimieron la ingesta, actuando aditivamente con los antagonistas cannabinoides. Los efectos supresores de la ingesta fueron aditivos a los de la colecistocinina, y la desafrentación sensorial inducida por el tratamiento con la neurotoxina capsaicina abolió los efectos sobre la ingesta tanto de los cannabinoides como los de los agonistas PPAR α . En los animales ko para PPAR α la oleiletanolamida no suprimió la ingesta.

Conclusiones: Estos efectos sugieren que las aciletanolamidas modulan la ingesta mediante la estimulación de recep-

tores CB1 o los receptores PPAR α localizados en los terminales sensoriales sensibles a capsaicina. Conclusiones: Estos resultados sugieren que la anandamida y la oleiletanolamida actúan periféricamente como señales coordinadas reguladoras de la ingesta, ofertando una nueva diana periférica para el desarrollo de terapias antiobesidad.

Financiado por FIS 2001/0654 y RED G03/028.

Efectos a corto plazo del bypass gástrico en y de roux sobre la secreción de ghrelina

Vidal J, Morínigo R, Casamitjana R, Moizé V, Gomis R
Unidad Funcional de Obesidad. Hospital Clínic Universitari.
Barcelona

Antecedentes: Los determinantes hormonales de la pérdida de peso en los pacientes obesos sometidos a *bypass* gástrico en Y de Roux (BPG) son poco conocidos. Se ha sugerido que una pérdida en la adaptación normal de ghrelina a la pérdida de peso pudiera ser un factor.

Objetivo: Evaluar prospectivamente la secreción de ghrelina y su importancia sobre la pérdida de peso en sujetos obesos sometidos a BPG.

Métodos: Evaluamos la ghrelina en ayunas y en respuesta a una comida estándar en 8 sujetos obesos (Ob: IMC 43,5 - 59,1

kg/m²) antes y seis semanas después del BPG. Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo de pacientes con peso normal (C: BMI 19,6 - 24,9 kg/m²) apareados por edad.

Resultados: Los niveles de ghrelina en ayunas fueron significativamente inferiores en los pacientes obesos que en el grupo control (Ob 980,9 \pm 77,3 versus C 1221,8 \pm 65,01 pg/ml, p<0,05). El análisis estadístico con el modelo lineal general mostró que la comida estándar indujo una reducción significativa de las concentraciones de ghrelina tanto en los pacientes control (p<0,05) como en los pacientes obesos (p<0,05). A pesar de que 6 semanas después de la cirugía los pacientes habían perdido un 10,1 \pm 1,3 del peso corporal (p<0,05), ello no se asoció a un aumento en los niveles plasmáticos de ghrelina (Ob post-BPG 844,1 \pm 58,2 pg/ml). Además, tras la cirugía la toma de una comida estándar no se asoció a una supresión de la ghrelina. Los cambios en la secreción de ghrelina tras la cirugía se correlacionaron con los cambios en la sensibilidad a la insulina (rho= -0.556, p<0,05) y la ingesta calórica (rho= -0.833, p<0,05), pero no con los cambios en el peso corporal. En resumen, los datos de este estudio muestran que el BPG se asocia de manera precoz a una alteración en la respuesta normal de ghrelina a la pérdida de peso. Sin embargo, los resultados sugieren que los cambios en la secreción de ghrelina no juegan un papel fundamental en la pérdida asociada al BPG en las 6 primeras semanas tras la cirugía.