

## [ r e v i s i ó n ]

# Modificaciones del eje neuroendocrino tras pérdida de peso

Ana Ortolá Buigues

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

### Palabras clave

Peso, gasto energético, leptina, neuroendocrino.

### >>RESUMEN

La pérdida de peso desencadena múltiples señales para reducir el gasto energético e incrementar la ingesta con el objetivo final de mantener el peso estable. El descenso del gasto energético basal se produce por una reducción de la masa libre de grasa (músculo), un aumento de la eficiencia del trabajo del músculo esquelético, un descenso de la termogénesis, la inhibición de los ejes hormonales tiroideo y gonadal, la activación del eje adrenal, así como por una reducción de la actividad simpática. El principal desencadenante de estas adaptaciones hormonales y autonómicas es el descenso de leptina. Pero también intervienen otras hormonas que influyen en la saciedad, como la disminución de la insulina, incretinas, péptido YY, colecistocinina y amilina, y el aumento de la grelina o adiponectina. Por todo ello se explica la dificultad en el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo, más allá de factores psicológicos. La cirugía bariátrica y algunos fármacos pueden influir para mejorar esta respuesta neuroendocrina.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (1): 1-13

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.1.5117

### Key words

Weight, energy expenditure, leptin, neuroendocrine.

### <<ABSTRACT

Weight loss generates multiple signals to reduce energy expenditure and increase intake, with the final aim of maintaining stable weight. The decrease in basal energy expenditure is through a reduction in fat free mass (muscle), more efficient muscle metabolism, a decrease in thermogenesis, the inhibition of the thyroid and sexual hormonal axes, the activation of the adrenal axis, and a reduction in sympathetic activity. The main trigger of these hormonal and autonomic adaptations is the decrease in leptin. Other hormones that influence satiety, such as the decrease in insulin, incretins, peptide YY, cholecystokinin, and amylin, and the increase in ghrelin or adiponectin, also play a role. This explains the difficulty in long-term sustained weight loss, beyond psychological factors. Bariatric surgery and some drugs can influence this neuroendocrine response.

*Nutr Clin Med* 2023; XVII (1): 1-13

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.1.5117

### Correspondencia

Ana Ortolá Buigues  
Email: anaortola@hotmail.com

## >>INTRODUCCIÓN

El peso corporal, el gasto energético y la ingesta están regulados por múltiples señales hormonales. Su objetivo es mantener el peso estable, por lo que se considera una de las barreras para alcanzar una pérdida de peso a largo plazo. En resumen, con el descenso de las reservas de energía, se reduce el gasto y se aumenta la hiperfagia, tendiendo a volver al peso previo<sup>1</sup>. A nivel central, el principal centro regulador es el hipotálamo, mientras que a nivel periférico las hormonas se liberan fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, páncreas y tejido adiposo. Es el llamado eje cerebro-intestino-tejido adiposo. Además, influye la reducción de la masa libre de grasa, el descenso de la termogénesis (termogénesis adaptativa), la reducción de la actividad simpática y los cambios en las glándulas endocrinas periféricas<sup>2</sup>.

El conocimiento de todos estos cambios neuroendocrinos es esencial para comprender y poder actuar en la prevención de la regainancia de peso. En la actualidad ya tenemos algunos fármacos que actúan en la modulación de esta respuesta. Por otra parte, se ha demostrado que en el mantenimiento del peso perdido tras una cirugía bariátrica influye algún cambio neuroendocrino diferente a la pérdida de peso no quirúrgica, más allá del efecto restrictivo y/o malabsortivo de la propia cirugía.

Como resumen, en la tabla I se enumeran todas las hormonas y neurotransmisores implicados en el metabolismo energético que se van a describir detalladamente.

## >>CENTRO REGULADOR: EL HIPOTÁLAMO Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Varios centros neuronales hipotalámicos contribuyen al control del equilibrio energético, como el núcleo arqueado, el núcleo ventromedial, el núcleo dorsomedial, el núcleo paraventricular y el área hipotalámica lateral. Clásicamente se ha considerado el área hipotalámica lateral como el centro de la alimentación, y el núcleo ventromedial como el centro de la saciedad<sup>3</sup>. Sin embargo, con los avances en investigación de las subpoblaciones neuronales específicas que intervienen en

**TABLA I. HORMONAS Y NEUROTRANSMISORES QUE REGULAN LA SACIEDAD**

<b>Anorexígenos (disminución de la ingesta)</b>	<b>Orexígenos (estimulación de la ingesta)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leptina</li><li>• Insulina</li><li>• Melanocortina (<math>\alpha</math>-MSH)</li><li>• Colecistocinina</li><li>• GLP1</li><li>• Oxintomodulina</li><li>• Péptido YY</li><li>• Amilina</li><li>• Hormonas tiroideas, TSH y TRH</li><li>• Gonadotropinas y hormonas sexuales</li><li>• Serotonina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proteína señalizadora del agutí</li><li>• Hormona concentradora de melanina</li><li>• Orexinas A y B</li><li>• Grelina</li><li>• Neuropeptido Y</li><li>• ACTH y cortisol</li></ul>

ACTH: hormona adrenocorticotropa; GLP1: péptido similar al glucagón 1; TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: hormona estimulante de la tiroides-tirotropina.

la homeostasis energética, hoy en día se prefiere hablar más de vías neuronales que de “centros” específicos<sup>4</sup>.

El hipotálamo recibe múltiples flujos aferentes: señales nerviosas del tubo digestivo sobre el llenado gástrico a través del nervio vago, señales químicas de los nutrientes de la sangre (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos), señales de hormonas gastrointestinales (grelina, colecistocinina, neuropeptido YY, insulina), señales de hormonas del tejido adiposo (leptina) y señales de la corteza cerebral (vista, olfato, gusto). Todas estas aferencias son principalmente recibidas en el núcleo arqueado, mientras que los flujos eferentes hacia otros centros del tronco del encéfalo que controlan la ingesta están principalmente en el núcleo paraventricular. El núcleo dorsomedial se encargaría de integrar las señales entre los núcleos previos<sup>2</sup>.

### Sistema hipotalámico de la melanocortina

Las neuronas del núcleo arqueado sintetizan proopiomelanocortina (POMC), la cual es procesada para producir la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH; melanocortina) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH)<sup>5</sup>. Se conoce

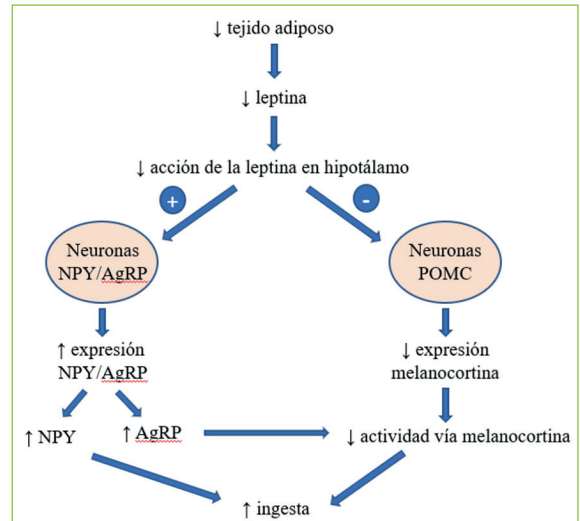
que la administración de  $\alpha$ -MSH intraventricular disminuye la ingesta de alimentos, mientras que la hiperexpresión de su antagonista, la proteína señalizadora del agutí (ASIP), bloquea esta acción anorexígena de la  $\alpha$ -MSH. Por tanto, el sistema hipotalámico de la melanocortina es esencial en el equilibrio energético. El principal receptor de melanocortina es el MC4R, que se expresa en múltiples localizaciones del hipotálamo y del tronco del encéfalo, pero sobre todo en el núcleo paraventricular<sup>6</sup>. Actualmente, se considera que la haploinsuficiencia de MC4R es la causa monogénica más frecuente de obesidad grave<sup>6</sup>.

Por otra parte, en el núcleo arqueado otras neuronas expresan el péptido relacionado con el agutí (AgRP), que es un homólogo de la ASIP (inhibe los receptores de melanocortina), así como los transmisores inhibitorios neuropéptido Y (NPY) y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)<sup>5</sup>. El aumento de la expresión de NPY/AgRP por parte de estas neuronas estimula la hiperfagia, aunque también es necesaria la presencia de GABA. La función de GABA es inhibir la producción de POMC del núcleo arqueado, favoreciendo así la ingesta, e inhibir las células anorexígenas del núcleo parabraquial lateral que sintetizan el péptido relacionado en el gen de la calcitonina (CGRP)<sup>7</sup>. Estas neuronas que sintetizan NPY/AgRP son los objetivos principales de la función de muchas hormonas que regulan el apetito. Se inhiben principalmente por la leptina, pero también por la insulina, la colecistocinina o los nutrientes, y se estimulan por la grelina, tal y como se irá describiendo más adelante<sup>2</sup>.

Por tanto, tras una pérdida de peso, en el núcleo arqueado se activan las neuronas que sintetizan NPY/AgRP, y disminuye POMC, es decir, se inhibe la producción de melanocortina. Como resultado, hay un aumento del apetito y se reduce el gasto energético (figura 1).

### Otras vías secundarias de señalización hipotalámicas

Varias áreas hipotalámicas como el núcleo paraventricular, el área perifornical o el área hipotalámica lateral reciben información de las neuronas del núcleo arqueado que expresan NPY/AgRP y POMC, por lo que también participan en la homeostasis energética<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Principal respuesta hipotalámica a la pérdida de peso. AgRP: péptido relacionado con el agutí; NPY: neuropéptido Y; POMC: proopiomelanocortina.

En primer lugar, en las neuronas del núcleo paraventricular se sintetizan varios péptidos con función anorexígena. Entre ellos se incluye la hormona liberadora de corticotropina, que aparte de activar el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, provoca descenso de ingesta y estimula el sistema nervioso simpático. Otro neuropéptido considerado anorexígeno de esta zona es la hormona liberadora de tirotrópina, cuya principal función es la activación del eje tiroideo. Todos ellos se estimulan por acción de la melanocortina y se inhiben por NPY/AgRP<sup>2,8</sup>. En el caso de la oxitocina, aunque también se sintetiza en este núcleo y se incrementa con la melanocortina, no está clara su implicación en el metabolismo energético. Lo que sí parece bastante definido es que las neuronas del núcleo paraventricular que expresan los receptores de melanocortina MC4R tienen un papel fundamental en la regulación de la alimentación, pero no tanto sobre el gasto energético. La delección de este receptor en el núcleo paraventricular provoca una obesidad hiperfágica. Por último, otras neuronas de este núcleo que también participan en la homeostasis energética son las que expresan factor neurotrófico cerebral, Nos1, vasopresina y nefastina<sup>6</sup>.

El núcleo dorsomedial se considera un centro hipotalámico integrador al recibir información del núcleo arcuato. Se han descubierto además receptores de colecistoquinina, que modularían la respuesta de NPY. Aparte, participa en otros procesos fisiológicos como la termorregulación o el estrés<sup>4</sup>.

En el área hipotalámica lateral y en el área perifornical se sintetizan otros neuropéptidos que, al contrario que los previos, son orexígenos y aumentan el apetito. Estos son la hormona concentradora de melanina y las orexinas A y B. Ambas se estimulan por las neuronas que sintetizan NPY/AgRP y se inhiben por la melanocortina<sup>9</sup>. La hormona concentradora de melanina, además, influye en los sistemas cerebrales de la recompensa a través de su acción en el núcleo *accumbens*. La función de las orexinas es aún más compleja porque actúan en la regulación de la vigilia. Se piensa que uno de los mecanismos más importantes por el que las orexinas incrementan el consumo de comida es por el aumento de la vigilia. Las neuronas con orexina expresan el receptor de grelina, que las activa.

En resumen, de manera secundaria a la acción de la melanocortina y del NPY/AgRP, tras una restricción energética y una pérdida de peso, aumentarían los niveles de hormona concentradora de melanina y orexinas, y disminuirían la hormona liberadora de corticotropina y hormona liberadora de tirotrópina.

### Sistema central de la serotonina

La serotonina se expresa en varios núcleos mesencefálicos, con varias proyecciones hacia el sistema nervioso central (SNC). Se ha descrito que tendría un efecto anorexígeno, aunque aún no está bien determinada su función fisiológica real en la regulación energética. A nivel farmacológico, agonistas de los receptores de serotonina sí provocan descenso de peso. En el sistema hipotalámico de la melanocortina, la serotonina participaría en la inhibición de la alimentación, ya que las neuronas del núcleo arqueado con POMC expresan receptores de serotonina. Como curiosidad, estas neuronas con POMC que tienen receptores de serotonina no tienen receptores de leptina<sup>10</sup>.

### Tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo también participa en el control de la alimentación, sobre todo en la saciedad generada durante la ingesta. Recibe varias señales aferentes del nervio vago y del nervio glossofaríngeo. Estas aferencias intestinales convergen en el núcleo del tracto solitario, un

área que integra información sensorial del tracto gastrointestinal, de vísceras abdominales y de fibras gustativas de la cavidad oral. El área postrema está situada encima del tracto solitario y periventricular, es decir, por fuera de la barrera hematoencefálica. Diversos péptidos intestinales activan las neuronas del área postrema y derivan las señales al núcleo del tracto solitario<sup>2</sup>.

Las señales inductoras de saciedad que llegan al núcleo del tracto solitario pueden ser por: distensión o contracción gástrica, contenidos químicos de la luz intestinal, o péptidos y neurotransmisores intestinales por el tracto gastrointestinal (grelina, colecistocinina, amilina, péptido YY, etc.) en respuesta a nutrientes. Como ejemplos: la colecistocinina se libera por la estimulación de nutrientes sobre las células secretoras neuroendocrinas que recubren la luz intestinal; neuronas aferentes vagales expresan el receptor para el péptido similar al glucagón 1 (GLP1) transportando señales de distensión gástrica; otras neuronas que expresan el receptor 65 acoplado a proteínas G (GPR65) detectan nutrientes en el intestino<sup>2</sup>.

El núcleo del tracto solitario inerva al hipotálamo, a zonas del tronco del encéfalo como el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo parabraquial lateral. El núcleo motor dorsal del vago contiene neuronas parasimpáticas preganglionares que aportan aferencias parasimpáticas a todo el tubo digestivo. Desde el tracto solitario, tras su activación por la comida, se modula la actividad de las neuronas del núcleo motor dorsal del vago que modifica el tono parasimpático del estómago, lo que descende la velocidad de vaciamiento gástrico. Por tanto, el proceso fisiológico de finalizar una comida involucra a áreas cerebrales que pueden funcionar con independencia del hipotálamo<sup>2,11</sup>.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la generación de saciedad, como se describirá posteriormente, también influyen señales procedentes del tejido adiposo, como la leptina y la insulina. Se considera que ambas tienen la capacidad de aumentar el efecto saciante de la colecistocinina y otros péptidos intestinales, potenciado su activación del núcleo del tracto solitario. Además, hay evidencia de que en el núcleo del tracto solitario hay receptores de leptina y neuronas que expresan POMC<sup>2,11</sup>.

Por todo ello podemos concluir que también el tronco del encéfalo contribuye a la respuesta adaptativa a largo plazo tras una pérdida de peso.

## >>LEPTINA

La leptina es una hormona sintetizada en el tejido adiposo en cantidad proporcional a la cantidad de tejido graso. Tiene un papel fundamental en el control de la homeostasis energética. Cuando las reservas grasas disminuyen, la producción de leptina cae, provocando así un aumento del apetito y un descenso del gasto energético para devolver al cuerpo a los niveles previos de reserva grasa. Por tanto, actúa manteniendo la masa grasa constante<sup>12,13</sup>.

En el cerebro, la mayoría de los receptores de leptina están en el tronco del encéfalo y, sobre todo, en el hipotálamo. En el tronco del encéfalo, la reducción de leptina altera el control de la cantidad de comida y aumenta un poco la ingesta de alimentos a largo plazo<sup>11</sup>.

En el hipotálamo, la mayor cantidad de receptores de leptina están en las neuronas POMC y NPY/AgRP de los núcleos arqueados y en las neuronas de los núcleos paraventriculares<sup>13,14</sup>. Tras una pérdida de peso y descenso de tejido adiposo, la ausencia de estimulación de estos receptores de leptina hipotalámicos desencadena una respuesta neuroendocrina para incrementar el apetito y descender el gasto energético, favoreciendo así el aumento de grasa:

- Aumento de producción de NPY/AgRP.
- Inhibición de las neuronas POMC con descenso de melanocortina.
- Descenso de actividad simpática.
- Aumento de la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas.
- Descenso de las gonadotropinas y hormonas sexuales.
- Descenso de la tirotrópina (TSH) y hormonas tiroideas.
- Aumento de la ACTH y del cortisol.

Se conoce que esta respuesta neuroendocrina está mediada principalmente por la leptina a nivel hipotalámico, porque la administración de leptina exógena logra corregir los cambios hormonales sin modificaciones en el peso<sup>12</sup>.

Por el contrario, en la obesidad, el exceso de leptina no actúa tanto en la aparición de saciedad. Existen varias hipótesis, como la aparición de resistencia a la leptina, o la influencia de muchos otros factores psicológicos y socioculturales, que lo intentan explicar. En definitiva, tras una pérdida de peso, el descenso de leptina es la señal crucial que desencadena los cambios neuroendocrinos para aumentar la ingesta; mientras que, en la obesidad, los niveles elevados de leptina no disminuyen tanto el apetito.

Pero la leptina, en la regulación del metabolismo energético, no solo actúa en las vías hipotalámicas. También se ha observado su influencia sobre los circuitos de recompensa del sistema nervioso central. Y es que la alimentación está regulada tanto por el sistema de la saciedad que hemos descrito previamente, como por los circuitos que controlan la recompensa producida por la comida, es decir, los gustos y deseos. En los circuitos de recompensa interviene el sistema mesolímbico dopaminérgico, que está compuesto por neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral que se relacionan con el núcleo *accumbens*. A este nivel se han objetivado receptores de leptina, y su desaparición provoca un incremento de ingesta de alimentos “gratificantes”<sup>15</sup>.

## >>ADIPONECTINA

Las adipocinas son péptidos bioactivos también secretados por el tejido adiposo. La más conocida y estudiada es la adiponectina. Sus niveles plasmáticos son inversamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo. La pérdida de peso aumenta sus concentraciones. Su función es la regulación de la sensibilidad a la insulina al aumentar la oxidación de ácidos grasos, estimular el uso de glucosa y disminuir la gluconeogénesis hepática. Por tanto, el aumento de adiponectina con el menor peso ayuda en la mejoría a la resistencia a la insulina. También se ha descrito su influencia en el equilibrio energético, aunque no está bien determinada<sup>16</sup>.

## >>INSULINA

La insulina, aunque se secreta por las células  $\beta$ pancreáticas, su nivel en plasma es directamente proporcional a los depósitos de grasa, al igual que la leptina. También actúa en el SNC para el control del equilibrio energético reduciendo la ingesta de alimentos, pero su papel es bastante menor que el de la leptina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para el depósito de grasa es esencial la presencia de insulina. La glucosa y el resto de los nutrientes tendrían el efecto contrario a la insulina en el metabolismo energético.

Tras una pérdida de peso, la insulina y la leptina disminuyen. Secundariamente a ello, en el núcleo arqueado hipotalámico se activan las vías neuronales anabólicas para estimular la ingesta y bajar el gasto energético, y se disminuye la actividad de las vías catabólicas. Es decir, se activan las neuronas que sintetizan NPY/AgRP y se inhiben las neuronas que expresan POMC, suprimiéndose así la producción de melanocortina<sup>8</sup>.

## >>PÉPTIDOS INTESTINALES

El tracto gastrointestinal tiene unas células endoteliales especializadas (células enteroendocrinas) que detectan el contenido luminal y el flujo transepitelial de nutrientes y estimulan la síntesis y liberación de hormonas o péptidos intestinales. Los péptidos intestinales, junto a las señales mecánicas del estómago e intestino, son los que más intervienen en la aparición de saciedad a corto plazo a través de centros del tronco del encéfalo. Estas señales se pueden modular por las que actúan en el equilibrio energético a largo plazo, como la leptina. El núcleo del tracto solitario tiene receptores de leptina que incrementa el estímulo de finalización de la comida hecho por los péptidos intestinales. De la misma forma, los péptidos intestinales también modulan los circuitos hipotalámicos que regulan la homeostasis energética a largo plazo<sup>8,17</sup>.

### Grelina

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos sintetizado principalmente en el estómago, y en menor medida por el intestino. Precisa de la incorporación de una cadena lateral con un ácido graso de ocho carbonos para adquirir actividad

agonista sobre el receptor de grelina, acción catalizada por la enzima grelina-O-aciltransferasa. Durante el día sus concentraciones se van modificando en función de la ingesta. Tras cada comida sus niveles descienden (proporcionalmente a las calorías consumidas y en mayor medida con la ingesta de carbohidratos), vuelven al basal antes de la siguiente comida, y aumentan con el ayuno. Las concentraciones de grelina en ayunas son inversamente proporcionales al peso corporal y en pacientes con obesidad hay una reducción de la supresión posprandial en comparación con individuos con normopeso. Con la pérdida de peso, sus niveles aumentan, por lo que se ha considerado que estimula la alimentación. Se ha demostrado que la grelina activa las neuronas con PHY/AgRP del núcleo arqueado<sup>17</sup>.

Sin embargo, en estudios experimentales, la deleción completa de la grelina, de su receptor, de la enzima grelina-O-aciltransferasa o la destrucción de células productoras de grelina desencadenan pocas alteraciones en el consumo de energía. Por tanto, se ha puesto en duda la relevancia funcional de la grelina. Se ha hipotetizado sobre una posible sobreexpresión de las neuronas con NPY/AgRP para justificarlo<sup>17,18</sup>.

### Incretinas

Las incretinas estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta oral de alimentos. Se conocen dos tipos: el GLP1 y el péptido inhibidor gástrico (GIP).

El GLP1 se libera por las células L localizadas en íleon distal y colon. Está codificado por el gen del proglucagón. Además del estímulo de liberación de insulina y disminuir la de glucagón, provoca una inhibición del vaciamiento gástrico y otras acciones directas sobre la saciedad, disminuyendo así la ingesta de alimentos. Tras su secreción experimentan una rápida degradación en la circulación por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). En el SNC se expresa GLP1 en unas neuronas del núcleo caudal del tracto solitario que recibe información sensitiva visceral del tubo digestivo. La estimulación de estas neuronas reprime la ingesta y disminuye el índice metabólico. Varias áreas cerebrales reciben proyecciones de las neuronas con GLP1 del tracto solitario y expresan receptores de GLP1, entre ellas, el área postrema, el núcleo parabraquial

lateral, el núcleo paraventricular, el núcleo dorsomedial y el arqueado<sup>8,17</sup>.

Actualmente están comercializados fármacos agonistas de GLP1 para la diabetes *mellitus* tipo 2 y para la obesidad. El descenso de peso que generan es principalmente debido a su acción a nivel central, mientras que la mejoría del control glucémico es secundaria a su efecto incretínico en la liberación de insulina.

El GIP se sintetiza en las células K del duodeno y yeyuno. Al contrario que el GLP1, aumenta la secreción de glucagón. Además, promueve el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos por estímulo de la lipoproteína lipasa. Aunque favorecería así el aumento de peso, parece que el agonismo crónico de sus receptores conduciría a su desensibilización, provocando un antagonismo, sobre todo a través de un efecto a nivel del SNC. Es por ello que se han desarrollado fármacos agonistas de GIP para el tratamiento de la obesidad<sup>19</sup>.

### Oxintomodulina y glicentina

La oxintomodulina y la glicentina son péptidos derivados del proglucagón que se secretan por las células L intestinales junto a GLP1 tras la ingesta. La oxintomodulina tiene como acciones la estimulación de secreción de insulina, el descenso del vaciamiento gástrico y la supresión de secreciones de ácido gástrico. Además, actúa como agonista de los receptores de glucagón y GLP1. Por tanto, también interviene en la reducción del apetito. Por su parte, las funciones de la glicentina son: incrementar la secreción de insulina, inhibir el glucagón, reducir las secreciones de ácido gástrico, regular la motilidad intestinal y promover el crecimiento intestinal<sup>20</sup>.

### Péptido YY

El péptido YY (PYY) se libera en las células L de íleon y colon tras el estímulo de la alimentación en dos formas: el PYY completo de 36 aminoácidos o un péptido de 34 aminoácidos (PYY [3-36]). Su pico máximo se alcanza a las 1-2 horas postprandiales y dependiendo del tipo de alimentos, habiendo un estímulo mayor con comidas ricas en grasa. Sus principales lugares de unión son el área postrema, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal del vago. Entre sus

funciones se encuentran la inhibición del vaciamiento gástrico, la secreción de ácidos gástricos y la secreción exocrina del páncreas. Aunque son bien conocidos sus efectos anorexígenos a corto plazo, también hay datos que sugieren que actúa en la regulación de las reservas de energía a largo plazo. Tanto las neuronas AgRP/NPY como las neuronas POMC tienen receptores para PYY. Tras su unión se reduce la expresión de NPY y se activan las neuronas POMC<sup>19</sup>.

### Colecistocinina

La colecistocinina también se produce por el tubo digestivo, en su caso en las células I duodenales como respuesta a la entrada duodenal de grasa y aminoácidos. Entre sus funciones estarían la estimulación de la secreción pancreática de enzimas, la inhibición de la motilidad gástrica, la contracción de la vesícula biliar que conduce a la liberación de bilis, la activación de la motilidad intestinal y la reducción inmediata de la alimentación por su efecto directo a nivel central<sup>17</sup>. Por su parte, no parece regular a largo plazo las reservas energéticas. Estudios donde se han administrado agonistas de colecistocinina no han demostrado pérdidas de peso significativas.

### Amilina

La amilina es un polipéptido de 37 aminoácidos que se secreta junto con la insulina a partir de las células  $\beta$ -pancreáticas tras la ingesta de alimentos. Influye en la motilidad gástrica y ejerce efectos sobre la homeostasis energética independiente de la insulina. Tiene receptores cerebrales de alta afinidad en hipotálamo y tronco del encéfalo y se conoce su efecto en la reducción de la ingesta<sup>17</sup>.

## >> TERMOGÉNESIS ADAPTATIVA

La pérdida de peso se asocia con un descenso del gasto energético, secundario al cambio en el componente metabólicamente activo del cuerpo, la masa libre de grasa. Pero el cambio de peso no explica exactamente la predicción del cálculo del desequilibrio energético. Esto se debe a las adaptaciones metabólicas independientes de la masa libre de grasa, lo cual se ha denominado termogénesis adaptativa. Esta termogénesis adaptativa puede llegar a explicar hasta un 50 % de la

pérdida de peso inferior a la prevista en pacientes obesos<sup>21</sup>.

Por otra parte, esta masa libre de grasa (masa muscular) pasa a tener un metabolismo más eficiente. El mantenimiento de la pérdida de peso se ha asociado con un descenso de la actividad enzimática glucolítica, en especial de la proporción de actividad enzimática glucolítica a oxidativa, sin cambios significativos en las actividades de enzimas relevantes en la densidad mitocondrial, en la cadena respiratoria, en el tipo de fibra muscular o en las reservas de glucógeno. El cambio fraccional en relación con la actividad glucolítica/oxidativa en sujetos tras pérdida de peso se ha correlacionado significativamente con cambios en la relación de intercambio respiratorio sistémico y medidas de eficiencia mecánica del músculo esquelético con cargas de trabajo bajas. Por tanto, los cambios predecibles en la bioquímica del músculo esquelético sistémico provocan una mejoría en la eficiencia del trabajo del músculo esquelético, lo que conlleva una reducción del gasto energético<sup>22</sup>.

En una primera fase de pérdida de peso, se ha demostrado que el descenso de insulina es el principal factor que regula la termogénesis adaptativa. Otras modificaciones de señales neuroendocrinas que pueden influir son la disminución de triyodotironina (T3), la menor actividad del sistema nervioso simpático y la reducción de la leptina. Por otra parte, se movilizan fuentes endógenas de glucógeno y triglicéridos para la obtención de energía, agotándose principalmente las reservas de glucógeno. Las pérdidas en masa corporal y la termogénesis adaptativa se suman para reducir la demanda energética<sup>21</sup>.

Sin embargo, en el período de mantenimiento del peso perdido, el descenso de grasa corporal, es decir, los niveles bajos de leptina, es lo que más determina la termogénesis adaptativa. En esta fase también influye el descenso de T3 y de la actividad del sistema nervioso simpático<sup>21</sup>.

## >> EJES HORMONALES: TIROIDEO, ADRENAL, GONADAL Y LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Se han descrito cambios en los principales ejes hormonales que actúan como resistencia ho-

meostática frente a la pérdida de peso. Esta respuesta neuroendocrina está mediada principalmente por el descenso de la leptina y el incremento secundario de producción de NPY/AgRP a nivel hipotalámico, aunque hay otros mecanismos aun desconocidos.

Las hormonas tiroideas (T3 y tiroxina-T4) y, en menor medida la TSH, disminuyen sus niveles como respuesta a la pérdida de peso. Por el contrario, se ha observado un incremento de la ACTH y el cortisol, así como una desregulación del patrón circadiano del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. La inyección de NPY intracerebroventricular produce estos mismos efectos y, con la administración de leptina exógena se pueden corregir en parte, sin modificaciones en el peso. Es por ello que se ha confirmado el papel del NPY, mediado por el descenso de la leptina a nivel hipotalámico, en estas modificaciones neuroendocrinas<sup>12</sup>.

En el eje gonadal, la pérdida de peso provoca un descenso de la frecuencia de los pulsos de gonadotropinas y de sus niveles plasmáticos, y de manera secundaria, una disminución de los esteroides sexuales<sup>12,23</sup>. Como en el resto de ejes, gran parte de estas modificaciones son desencadenadas por la acción de la leptina a nivel central. Los estrógenos tienen un especial interés, ya que su descenso se relaciona directamente con aumento de hiperfagia y, sobre todo, con la reducción del gasto energético. La isoforma  $\alpha$  del receptor de estrógenos (ER $\alpha$ ) es el mediador de muchas de las funciones de los estrógenos en la homeostasis energética. Se precisa de su intervención en el proceso de saciedad. Este receptor se expresa en el núcleo arqueado, en el núcleo paraventricular y en el núcleo ventromedial del hipotálamo, así como en otros puntos del tronco del encéfalo como el núcleo del tracto solitario. Como ejemplo, las neuronas con POMC del núcleo arqueado expresan ER $\alpha$  y los estrógenos regulan su excitabilidad. La administración de esteroides exógenos en mujeres con hipopostrogenismo (ovariectomía, menopausia, etc.) logra disminuir la ingesta de alimentos y elevar el gasto energético<sup>23</sup>.

Por último, la secreción de GH se incrementa con el descenso de peso y el ayuno. El papel que tiene la GH a nivel central en la homeostasis energética se ha estado investigado en estos últimos años. Se han observado receptores de GH



**TABLA II. CAMBIOS DE LAS PRINCIPALES HORMONAS Y PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES RELACIONADOS CON EL BALANCE ENERGÉTICO SEGÚN EL TIPO DE PÉRDIDA DE PESO (NO QUIRÚRGICA Y DIFERENTES TÉCNICAS QUIRÚRGICAS)**

	Pérdida de peso no quirúrgica	BGYR	MG	DBP
Leptina	↑↓	↓	↓	↓
Insulina	↑	↑	↑	↑
Adiponectina	↑	↑	↑	↑
Grelina	↑	↑↓	↓	↑↔
GLP1	↔	↑	↑	?
Péptido YY	↔	↑	↑	↑
Colecistocinina	↔	↑	↑	↑
Oxintomodulina	↔	↑	↑↔	?

BGYR: *bypass* gástrico en Y de Roux; DBP: derivación biliopancreática; GLP1: péptido similar al glucagón 1; MG: manga gástrica.

en las neuronas del núcleo arqueado que secretan AgRP y que la GH las activa. Por tanto, el aumento GH parece ser una señal clave que ayuda a desencadenar las respuestas neuroendocrinas que hemos estado describiendo en los apartados previos, actuando de manera concomitante junto al descenso leptina<sup>24</sup>. A este respecto se ha evaluado la acción de fármacos antagonistas del receptor de GH (pegvisomant), observándose que atenúa el descenso del gasto energético total que se da con la pérdida de peso<sup>24</sup>.

## >> RESPUESTA NEUROENDOCRINA A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Las diferentes técnicas de cirugía bariátrica, tanto restrictivas (gastrectomía tubular-manga gástrica), malabsortivas (derivación biliopancreática) como mixtas (*bypass* gástrico en Y de Roux), tienen una repercusión metabólica más allá de la generada por la propia pérdida de peso y la restricción calórica. Además, la pérdida ponderal se mantiene con mayor facilidad. Se producen múltiples cambios neuroendocrinos que controlan las reservas energéticas a largo plazo, previniendo las respuestas fisiológicas que se desencadenan con la pérdida de peso no quirúrgica<sup>20</sup>.

No se conocen con claridad todos estos mecanismos que intervienen tras las diferentes técnicas de cirugía bariátrica, pero se han descrito los siguientes cambios, sobre todo gastrointestinales, que además pueden influirse entre sí:

- Cambios en las hormonas gastrointestinales (tabla II).
- Sensores de motilidad gástrica que actúan a nivel cerebral.
- Remodelación intestinal adaptativa.
- Cambios en la microbiota intestinal.
- Modificación en los ácidos biliares.
- Detección de nutrientes en la vena porta.
- Efectos a nivel del SNC.

### Cambios en las hormonas gastrointestinales tras cirugía bariátrica

La leptina e insulina siguen el mismo patrón que tras una pérdida de peso no quirúrgica, es decir, caen sus concentraciones en todos los tipos de cirugía bariátrica como respuesta adaptativa. Del mismo modo, la adiponectina se eleva.

En el *bypass* gástrico en Y de Roux se genera una respuesta exagerada a la comida de las células L enteroendocrinas, con un aumento de GLP1 y péptido YY. Por tanto, se genera un incremento rápido de GLP1, provocando así saciedad precoz tras pequeñas comidas<sup>19,25</sup>. Además, al estimular la secreción de insulina, influye en la mejoría de la tolerancia a la glucosa, junto al propio efecto metabólico de la pérdida de peso. También hay evidencia de que en manga gástrica o derivación biliopancreática

hay un incremento de GLP1, pero menor que la descrita en el *bypass* gástrico. Este efecto incretínico parece aumentar tras cualquier procedimiento que coloque las células L más cerca del del quimo gástrico. A nivel clínico estos hallazgos se confirman, ya que con el *bypass* gástrico se obtiene una mayor tasa de remisión de diabetes al compararlo con la misma pérdida de peso con otro tipo de cirugías. De forma negativa, también se ha descrito un mayor riesgo de hipoglucemias por hiperinsulinismo endógeno. Sin embargo, solo se ha observado un leve deterioro de la tolerancia a la glucosa con el bloqueo de receptores de GLP1 con exendina, por lo que se piensa que actúan otros mecanismos adyuvantes en la remisión de la diabetes tras *bypass* gástrico<sup>20</sup>.

La oxintomodulina y la glicentina también incrementan sus concentraciones a nivel posprandial tras el *bypass* gástrico en Y de Roux, aunque no se ve este cambio en ayunas. Con el resto de las técnicas de cirugía bariátrica se han observado modificaciones menos relevantes. A mayor respuesta mejorada de la oxintomodulina y glicentina se ha objetivado una mayor pérdida de peso tras cirugía<sup>20</sup>.

En cuanto a la grelina, inicialmente se describió una reducción de sus niveles mayor tras un *bypass* gástrico o manga gástrica que en la pérdida de peso no quirúrgica. Pero estos hallazgos no se han confirmado en estudios posteriores, con resultados contradictorios. Se tiene la hipótesis de que hay un mayor descenso por la exéresis del fundus gástrico, y que las variaciones se pueden explicar por distintas técnicas de la cirugía en las que pueda alterarse o no el nervio vago. Pero, en definitiva, no está claro el papel de la grelina en las señales para la mejoría del mantenimiento del peso perdido a largo plazo tras cirugía bariátrica<sup>20</sup>.

También en el *bypass* gástrico en Y de Roux se ha documentado un incremento de glucagón, a pesar de los niveles altos de GLP1, y en ausencia de hipoglucemia. Se ha relacionado con un estímulo transitorio de GIP, pero no parece ser determinante en la mejoría de la tolerancia a la glucosa.

La colecistocinina es uno de los péptidos menos estudiado. A pesar de que el duodeno se excluye en el *bypass* gástrico en Y de Roux, tanto con esta

técnica como con la manga gástrica se ha observado aumento de los niveles de colecistocinina tras la cirugía. Se ha relacionado a la proliferación de células secretoras o a la activación de impulsos parasimpáticos y factores de liberación intraluminal que estimulan su producción<sup>20</sup>.

### Sensores de motilidad gástrica que actúan a nivel cerebral

Con las cirugías de manga gástrica y *bypass* gástrico en Y de Roux, y previamente con la gastroplastia con banda vertical, se ha observado un aumento de saciedad en los pacientes, independientemente de las hormonas gastrointestinales ni del vaciamiento gástrico. Aunque inicialmente se pensaba que era secundario a la aversión a la comida por el efecto restrictivo de la cirugía, ya se ha demostrado la influencia de mecanorreceptores gastrointestinales en las capas musculares. Los principales se han localizado en la capa externa de la capa muscular del estómago, principalmente en la zona del esfínter gastroesofágico. Se activarían con el estiramiento, enviando a centros cerebrales, como el núcleo del tracto solitario, la señal de saciedad gástrica por fibras aferentes vagales<sup>20</sup>. En modelos experimentales se ha visto que el bloqueo de estas fibras aferentes vagales en la región del esfínter gastroesofágico anula el efecto de la saciedad de una banda gástrica. Por otra parte, se considera que el nervio vago tiene cierta plasticidad y puede cambiar su sensibilidad en respuesta a cambios hormonales al tener receptores hormonales a colecistocinina, GLP1 o leptina. Sin embargo, los estudios del efecto de la vagotomía en la pérdida de peso tras cirugía bariátrica siguen dando resultados contradictorios<sup>20</sup>.

### Remodelación intestinal adaptativa

Este concepto se refiere a la hiperplasia-hipertrofia intestinal que se genera ante cualquier resección o derivación intestinal. En cirugía bariátrica, en la Y de Roux intestinal del *bypass* gástrico, se ha demostrado una remodelación al exponerse a alimentos no digeridos del estómago remanente. El transportador de glucosa-1 (GLUT-1) aumenta su expresión y la eliminación de glucosa intestinal, contribuyendo así al mejor control glucémico<sup>26</sup>.

## Cambios en la microbiota intestinal

La composición de la microbiota intestinal suele ser estable y tiene varias funciones, como la extracción de nutrientes, el almacenamiento de energía, la síntesis de vitaminas, la prevención de la colonización patógena y la modulación del sistema inmunitario. Se conoce que puede contribuir a la obesidad al aumentar la obtención de energía de la fibra dietética, alterar las vías de señalización metabólicas y del apetito, y generar inflamación local y sistémica. Hay mucha investigación en los últimos años al respecto, pero al haber una amplia población microbiana, con influencias externas con el entorno, es muy complejo llegar a conclusiones. Por ejemplo, se ha observado que a mayor riqueza de microbiota intestinal existe un menor riesgo de obesidad y síndrome metabólico<sup>27</sup>.

Estudios de microbiota intestinal tras *bypass* gástrico han obtenido cambios genómicos específicos asociados con modificaciones en lípidos, metabolismo de glucosa y marcadores inflamatorios. En estudios experimentales se observó una mayor riqueza en microbiota intestinal tras *bypass* gástrico, independiente de la pérdida de peso, y que la implantación de esta microbiota a otros animales favorecía la pérdida de peso. El cambio más común informado es una disminución de Fimicutes y aumento de Bacteroides y Proteobacteria. Esta modificación de la microbiota se debería no solo a la influencia de la propia cirugía digestiva, sino también por la disminución de la respuesta inflamatoria y del tejido adiposo. Por tanto, la microbiota intestinal parece influir en el mantenimiento de la pérdida de peso tras cirugía bariátrica. Las diferentes técnicas dan como resultado diferentes cambios en la microbiota debido al reordenamiento del tracto gastrointestinal que provoca cada una. Con el *bypass* gástrico en Y de Roux se ven las variaciones más significativas<sup>20,27</sup>.

## Modificaciones en los ácidos biliares

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol, se almacenan en la vesícula biliar y se secretan en la segunda porción duodenal en respuesta a la comida. Posteriormente se absorben en el íleon terminal y se reciclan a través de la vena porta hacia el hígado, donde pueden secretarse nuevamente a la bilis, conformando así

el ciclo enterohepático. Sus niveles fluctúan con la alimentación y el ayuno. La reserva de ácidos biliares se regula principalmente por el receptor nuclear farnesoide X (FXR). El FXR puede influir en los efectos hepáticos más importantes de los ácidos grasos sobre la tolerancia a la glucosa al inhibir la gluconeogénesis, mejorar la secreción y sensibilidad a la insulina y estimular la síntesis de glucógeno. Aparte, también influye la estimulación del receptor 5 de ácidos biliares acoplado a proteína G (TGR5) que promueve la secreción de incretinas<sup>20</sup>.

Los ácidos biliares se incrementan tras cirugía bariátrica tipo manga gástrica o *bypass* gástrico, pero no con una banda gástrica ajustable<sup>28</sup>. En el *bypass*, la bilis no está en la rama de Roux, por lo que hay una exposición tardía de la bilis a los nutrientes y una mayor disponibilidad de ácidos biliares en el intestino distal. En la manga gástrica hay un vaciado gástrico rápido, que puede generar una distribución irregular del contenido gástrico y la secreción de bilis. El aumento de estos ácidos biliares libres (no unidos a nutrientes) puede estimular de manera más precoz a las células enteroendocrinas, aumentando GLP-1 y PYY, mejorando así la saciedad y la tolerancia a la glucosa por los mecanismos previamente descritos<sup>20,28</sup>.

## Detección de nutrientes en la vena porta

La proteína dietética y la fibra soluble pueden influir en la homeostasis de la glucosa y de la energía a través de la gluconeogénesis intestinal, que es detectada por los receptores neurales en la pared de la vena porta. La gluconeogénesis intestinal y la liberación en la vena porta puede intervenir en la saciedad y la producción de glucosa endógena a través de influencias en la sensibilidad a la insulina hepática. Esta detección de glucosa en la vena porta influye en varias regiones cerebrales que intervienen en la elección de alimentos y la aparición de saciedad. Se ha visto que la exclusión del duodeno puede provocar una detección más rápida en la vena porta, actuando en la regulación energética, pero se precisan más estudios para su confirmación<sup>29</sup>.

## Efectos a nivel del sistema nervioso central

Además de los efectos secundarios de los cambios de las hormonas gastrointestinales o de

las aferencias vagales sobre el SNC, cada vez hay más datos que sugieren que también varias zonas del SNC, sobre todo el hipotálamo, se ven afectadas directamente por la cirugía bariátrica. Como ejemplo, varios estudios observacionales de neuroimagen utilizando resonancia magnética funcional han observado una actividad hipotalámica en pacientes tras cirugía bariátrica mejor que en obesos, y similar a pacientes con normopeso<sup>30</sup>. Por otra parte, también hay cambios de expresión de neuropéptidos a nivel hipotalámico, aunque aun no están claramente establecidos y hay datos contradictorios<sup>20</sup>.

## >>CONCLUSIONES

El mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo se ve dificultado por la propia respuesta adaptativa fisiológica que se genera al aumentarse el apetito y disminuir el gasto energético. Aunque el eje cerebro-intestino-tejido adiposo ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas, siguen existiendo muchos puntos en investigación, que quizás sean clave para futuros tratamientos. La cirugía bariátrica sería un ejemplo de mejor respuesta neuroendocrina a la pérdida de peso, a pesar de que tampoco son del todo conocidos todos los mecanismos que influyen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kennedy G. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in rats. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953;140:578-92.
2. Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T25-46.
3. Stellar E. The physiology of motivation. 1954. *Psychol Rev.* 1994;101(2):301-11.
4. Waterson M, Horvath T. Neuronal regulation of energy homeostasis: beyond the hypothalamus and feeding. *Cell Metab.* 2015;22(6):962-70.
5. Cone R. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci.* 2005;8(5):571-8.
6. Garfield A, Li C, Madara J, Shah B, Webber E, Steger J, et al. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat Neurosci.* 2015;18(6):863-71.
7. Tong Q, Ye C, Jones J, Elmquist J, Lowell B. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci.* 2008;11(9):998-1000.
8. Schwartz M, Woods S, Porte DJ, Seely R, Baskin D. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661-71.
9. Lord M, Subramanian K, Kanoski S, Noble E. Melanin-concentrating hormone and food intake control: Sites of action, peptide interactions, and appetite. *Peptides.* 2021;137:170476.
10. D'Agostino G, Lyons D, Crstiano C, Lettieri M, Olarte-Sánchez C, Burke L, et al. Nucleus of the Solitary Tract Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> Receptors Modulate Food Intake. *Cell Metab.* 2018;28(4):619-30.
11. Grill H, Hayes M. Hindbrain neurons as an essential hub in the neuroanatomically distributed control of energy balance. *Cell Metab.* 2012;16(3):296-309.
12. Ahima R, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996;382(6588):250-2.
13. Harris R. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):414-23.
14. Rupp A, Allison M, Jones J, Patterson C, Chelsea L, Bozadjieva N. Specific subpopulations of hypothalamic leptin receptor-expressing neurons mediate the effects of early developmental leptin receptor deletion on energy balance. *Mol Metab.* 2018;14:130-8.
15. Fulton S, Pissios P, Manchon R, Stiles L, Frank L, Pothos E, et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron.* 2006;51(6):811-22.
16. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar A, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy N, et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180.
17. Clemmensen C, Müller T, Woods S, Berthoud H, Seeley R, Tschöp M. Gut-brain cross-talk in metabolic control. *Cell.* 2017;168(5):758-74.
18. McFarlane M, Brown M, Goldstein J, Zhao T. Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet. *Cell Metab.* 2014;20(1):54-60.

19. Kim K, Seeley R, Sandoval D. Signalling from the periphery to the brain that regulates energy homeostasis. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(4):185-96.
20. Martinou E, Stefanova I, Iosif E, Angelidi A. Neurohormonal changes in the gut–brain axis and underlying neuroendocrine mechanisms following bariatric surgery. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3339.
21. Müller M, Enderle J, Bösby-Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):413-23.
22. Goldsmith R, Joannisse D, Gallagher D, Pavlovich K, Shamoon E, Leibel R, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency, fuel utilization, and biochemistry in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(1):R79-88.
23. Xu Y, Nedungadi T, Zhu L, Sobhani N, Irani B, Davis K, et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. *Cell Metab*. 2011;14(4):453-65.
25. Furigo I, Teixeira P, De Souza G, Couto G, García Romero G, Perelló M, et al. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to weight loss via AgRP neurons. *Nat Commun*. 2019;10(1):662.
25. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger J, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2479-85.
26. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta N, Kvas S, Kucharczyk J, et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science*. 2013;341(6144):406-10.
27. Luijten J, Vugts G, Nieuwenhuijzen G, Luyer M. The importance of the microbiome in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2019;29(7):2338-49.
28. Kohli R, Bradley D, Setchell K, Eagon J, Abumrad N, Klein S. Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E708-12.
29. Mithieux G. Nutrient control of energy homeostasis via gut-brain neural circuits. *Neuroendocrinology*. 2014;100(2-3):89-94.
30. Sewaybricker L, Schur E. Is bariatric surgery brain surgery? *Diabetes*. 2021;70(6):1244-6.