

Editorial

Péptido YY: una nueva estrategia para el tratamiento de la obesidad

OLGA GIMÉNEZ PALOP Y ASSUMPTA CAIXÀS

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Sabadell. Barcelona. España.

La homeostasis energética es el proceso de regulación activa mediante el cual se consigue mantener un peso estable durante largos periodos a pesar de que la ingesta calórica varíe de forma sustancial día a día. En el control de la homeostasis energética están involucradas hormonas que informan sobre la adiposidad del organismo y señales gastrointestinales que informan sobre la ingesta. El péptido YY (PYY) forma parte de estas señales.

En los últimos años se ha empezado a describir el papel del PYY en la fisiopatología de la obesidad y se lo considera de gran potencial para el desarrollo de futuros fármacos antiobesidad.

El PYY es un péptido de 36 aminoácidos con dos residuos de tirosina (Y) tanto en su extremo N-terminal como en el C-terminal, de ahí su nombre. Comparte la misma estructura proteínica terciaria en forma de U que el neuropéptido Y (NPY), un potente orexígeno, y el polipéptido pancreático (PP), secretado por las células pancreáticas endocrinas (células PP)^{1,2}.

El PYY está presente en dos formas, PYY₁₋₃₆ y PYY₃₋₃₆. El PYY₃₋₃₆ es la forma circulante predominante, creada tras la sección de los residuos de tirosina y prolina del extremo N-terminal por la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV)³⁻⁵.

El PYY se secreta en las células L de la mucosa del tracto gastrointestinal, particularmente de colon y recto, tras la ingestión. Los microvilli apicales de estas células están en contacto con los nutrientes del lumen intestinal⁶. El PYY también se produce en el estómago y el páncreas y está presente en neuronas del sistema nervioso central (hipotálamo, tronco cerebral, médula espinal) y del sistema nervioso periférico (neuronas entéricas)⁷.

Existen cinco receptores (Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6) que median la acción de PYY, NPY y PP. La activación de estos receptores Y, miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G, causan la inducción de respuestas inhibitorias, como la degradación del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc)⁸⁻¹⁰. Los subtipos de receptores difieren en su distribución, su función y su afinidad por PYY, NPY y PP. El PYY₁₋₃₆ se une a los receptores Y1, Y2 e Y5 y con menor afinidad a Y4, mientras que PYY₃₋₃₆ tiene una alta afinidad por el receptor Y2 y una moderada afinidad por el receptor Y5¹¹. Los receptores Y2 están distribuidos en el hipotálamo, principalmente en el núcleo arcuato, el hipocampo, el intestino y los cuerpos neuronales de los ganglios vagales¹².

El péptido YY se secreta a los 15 min de empezar a comer, alcanza una meseta a los 60-90 min aproximadamente y persiste elevado hasta 6 h⁶. El máximo plasmático de PYY está influido por el número de calorías y la composición de la comida. A igual aporte calórico, la concentración de PYY es mayor si la dieta es rica en grasa que si predominan los hidratos de carbono o las proteínas¹³. Otros estímulos para el PYY son el ácido gástrico, la colecistocinina y las sales biliares, aunque no la distensión gástrica. El inicio de su secreción ocurre incluso antes de que los nutrientes hayan llegado a las partes más distales del tracto gastrointestinal, donde el PYY se secreta en mayor proporción. Por este motivo se cree que su secreción puede depender de reflejos nerviosos, posiblemente a través del nervio vago. Existen otros factores que influyen en la concentración de PYY. El factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1), la bombesina y el *calcitonin-gene-related peptide* aumentan la cantidad de PYY y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) la disminuye¹⁴. Recientemente se ha descrito que en sujetos normales las concentraciones de PYY₁₋₃₆ y PYY₃₋₃₆ aumentan de forma paralela tras una comida mixta; simultáneamente, la ghrelina total y la acilada disminuyen, y disminuye también el cociente entre el nadir de ghrelina acilada y el máximo de PYY₃₋₃₆. Este conjunto de datos indica su posible participación en la regulación aguda del apetito tras la comida¹⁵.

Correspondencia: Dra. O. Giménez
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. España.
Correo electrónico: olga_gimenez@yahoo.com

Manuscrito recibido el 27-6-2008 y aceptado para su publicación el 29-9-2008.

El PYY produce saciedad a través de la inhibición de las neuronas orexígenas productoras de NPY y *agouti related peptide* (AGRP), y de la activación de las neuronas anorexígenas productoras de proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato^{16,17}. En concreto, el PYY₃₋₃₆ periférico inhibe la ingesta a través de la activación del receptor Y2 en el núcleo arcuato, zona asequible para las hormonas circulantes. El receptor Y2 es un receptor presináptico inhibitorio¹⁸. El ARNm de este receptor se expresa en más del 80% de las neuronas del núcleo arcuato productoras de NPY¹⁹. Además, el PYY₃₋₃₆ también inhibe la actividad eléctrica de las terminales nerviosas de NPY, y da lugar a una activación de las neuronas productoras de POMC adyacentes¹⁸. Por otra parte, es a través de los receptores Y2 de las terminaciones vagales aferentes que el PYY₃₋₃₆ periférico transmite la señal de saciedad al cerebro¹². Al contrario de lo que ocurre con la administración periférica de PYY, la inyección intraventricular de PYY en ratas estimula la ingesta²⁰. Se cree que este efecto orexígeno de PYY estaría mediado por la activación de los receptores Y1 e Y5²¹.

En individuos obesos, las concentraciones plasmáticas de PYY₃₋₃₆ en ayunas son menores que en sujetos delgados y aumentan menos tras la comida²². Nuestro grupo también pudo observar este hecho en pacientes con obesidad y síndrome de Prader-Willi²³. La pérdida de peso con dieta en sujetos obesos se asocia a un aumento de las concentraciones de PYY en ayunas²⁴. También se ha observado un incremento de las concentraciones posprandiales de PYY tras la realización de cirugía bariátrica tipo *bypass* gástrico, que se correlacionan con la pérdida de peso^{25,26}, así que el PYY podría estar involucrado en la sustancial pérdida de peso observada en este tipo de cirugía. Un estudio reciente ha observado que las mujeres con antecedentes familiares de diabetes mellitus (DM) tipo 2 presentan concentraciones séricas de PYY en ayunas menores que las de mujeres control sin antecedentes familiares de DM²⁷. En este estudio, las concentraciones de PYY en ayunas se correlacionaron positivamente con la sensibilidad a la insulina y negativamente con las concentraciones de adiponectina en ayunas. Más recientemente, el mismo grupo ha observado que la secreción posprandial de PYY está disminuida en sujetos con antecedentes familiares de DM tipo 2. Esta alteración precede a la resistencia a la insulina y podría predisponer al desarrollo de DM tipo 2²⁸.

La administración intravenosa de PYY₃₋₃₆ a dosis fisiológicas produjo en voluntarios humanos sanos una reducción de la ingesta calórica del 30%¹⁸. Además, la duración de la comida y la sensación subjetiva de hambre disminuyen, sin ninguna alteración en el vaciado gástrico. Este efecto persiste después de 2 h de haber terminado la perfusión, a pesar de que la concentración circulante de PYY₃₋₃₆ haya vuelto a los valores basales. La administración de PYY₃₋₃₆ (vías intravenosa y sub-

cutánea) a sujetos obesos produjo un aumento de la saciedad con una reducción de la ingesta del 30% y pérdida de peso. No se observaron^{22,29} estos efectos si se administraba PYY₁₋₃₆. La administración de PYY₃₋₃₆ vía intranasal antes de las comidas a sujetos obesos fue mal tolerada —produjo náuseas y vómitos— y no se asoció a pérdida de peso³⁰. Estos resultados indican que, a diferencia de lo que ocurre con la leptina, la obesidad no se asocia con una resistencia al PYY.

En experimentación con animales, la activación selectiva del receptor Y2 con un agonista de larga duración redujo el peso y la ingesta en ratones y ratas³¹. Por último, recientemente se han comercializado inhibidores de la DPP-IV para el tratamiento de la DM tipo 2 (sitagliptina, vildagliptina). Estos fármacos podrían bloquear el paso de PYY₁₋₃₆ a PYY₃₋₃₆ y producir menos saciedad. Sin embargo, estudios³² en ratas han observado que la administración de un inhibidor de la DPP-IV atenúa la generación de PYY₃₋₃₆, pero no elimina la acción saciante de la administración exógena de PYY₁₋₃₆, posiblemente debido al efecto de otros péptidos reguladores del apetito, la inhibición parcial de la enzima DPP-IV o la acción de otras dipeptidil-peptidasas que permiten que persista el paso de PYY₁₋₃₆ a PYY₃₋₃₆. Es evidente que se requieren más estudios para aclarar este punto.

En conclusión, el PYY es un péptido secretado en el intestino en proporción con la cantidad de calorías ingeridas. Tiene una acción saciante actuando en los núcleos que controlan el apetito en el sistema nervioso central. Los sujetos obesos presentan concentraciones en ayunas menores que los individuos con normopeso, y estas concentraciones aumentan con la pérdida de peso. El incremento posprandial de las concentraciones de PYY es menor en sujetos obesos que en sujetos con normopeso y parece que aumentan cuando se someten a un *bypass* gástrico. Están en investigación potenciales tratamientos antiobesidad como la administración de PYY y agonistas del PYY, con resultados dispares pero prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conlon JM. The origin and evolution of peptide YY (PYY) and pancreatic polypeptide (PP). *Peptides*. 2002;23:269-78.
2. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*. 1982;296:659-60.
3. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89:1070-7.
4. Eberlein GA, Eysselein VE, Schaeffer M, Layer P, Grandt D, Goebell H, et al. A new molecular form of PYY: structural characterization of human PYY (3-36) and PYY (1-36). *Peptides*. 1989;10:797-803.
5. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY)

- are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept.* 1994;51:151-9.
6. Adrian TE, Savage AP, Sagor GR, Allen JM, Bacarese-Hamilton AJ, Tatemoto K, et al. Effect of peptide YY on gastric pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology.* 1985;89:494-9.
 7. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides.* 2002;146:879-88.
 8. Naveilhan P, Neveu I, Arenas E, Ernfors P. Complementary and overlapping expression of Y1, Y2 and Y5 receptors in the developing and adult mouse nervous system. *Neuroscience.* 1998;87:289-302.
 9. Parker RM, Herzog H. Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *Eur J Neurosci.* 1999;11:1431-48.
 10. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept.* 1996;65:165-74.
 11. Blomqvist AG, Herzog H. Y-receptor subtypes-how many more? *Trends Neurosci.* 1997;20:294-8.
 12. Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36 induced feeding reduction in rats. *Endocrinology.* 2005;146:2369-75.
 13. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4052-5.
 14. Wyne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2576-82.
 15. Penín M, Pérez Fontán M, García Buela J, Isidro ML, Martínez T, Outeiriño E, et al. Respuesta secretora de PYY1-36 y PYY3-36 tras una comida mixta en sujetos normales. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:333-9.
 16. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature.* 2002;418:595-7.
 17. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008;145:12-6.
 18. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature.* 2002;418:650-4.
 19. Broberger C, Landry M, Wong H, Walsh JN, Hokfelt T. Subtypes Y1 and Y2 of the neuropeptide Y receptor are respectively expressed in proopiomelanocortin- and neuropeptide-Y-containing neurons of the rat hypothalamic arcuate nucleus. *Neuroendocrinology.* 1997;66:393-408.
 20. Corp ES, McQuade J, Krasnicki S, Conze DB. Feeding after fourth ventricular administration of neuropeptide Y receptor agonists in rats. *Peptides.* 2001;22:493-9.
 21. Kanatani A, Mashiko S, Murai N, Sugimoto N, Ito J, Fukuroda T, et al. Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology.* 2000;141:1011-6.
 22. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Whitters DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med.* 2003;349:941-8.
 23. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol.* 2007;66:198-204.
 24. Roth CL, Enriori PJ, Harz K, Woelfle J, Cowley MA, Reinehr T. Peptide YY is a regulator of energy homeostasis in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6386-91.
 25. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity.* 2008;16:298-305.
 26. Morínigo R, Vidal J, Lacy AM, Delgado S, Casamitjana R, Gomis R. Circulating peptide YY, weight loss, and glucose homeostasis after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2008;247:270-5.
 27. Boey D, Heilbronn L, Laybutt DR, Kriketos AD, Herzog H, Campbell LV. Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Neuropeptides.* 2006;40:317-24.
 28. Viardot A, Heilbronn LK, Herzog H, Gregersen S, Campbell LV. Abnormal postprandial PYY response in insulin sensitive nondiabetic subjects with a strong family history of type 2 diabetes. *Int J Obes.* 2008;32:943-8.
 29. Sloth B, Davidsen L, Holst JJ, Flint A, Astrup A. Effect of subcutaneous injections of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, ad libitum energy intake, and plasma free fatty acid concentration in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E604-9.
 30. Gantz I, Erondy N, Mallick M, Musser B, Krishna R, Tanaka WK, et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1754-7.
 31. Ortiz AA, Milardo LF, DeCarr LB, Buckholz TM, Mays MR, Claus TH, et al. A novel long-acting selective neuropeptide Y2 receptor polyethylene glycol-conjugated peptide agonist reduces food intake and body weight and improves glucose metabolism in rodents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323:692-700.
 32. Unniappan S, McIntosh CH, Demuth HU, Heiser U, Wolf R, Kieffer TJ. Effects of dipeptidyl peptidase IV on satiety actions of peptide YY. *Diabetologia.* 2006;49:1915-23.