

La ghrelina y su importancia con el eje gastrohipotalámico

Nahum Méndez-Sánchez,* Norberto C. Chávez-Tapia y Misael Uribe-Esquivel

Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F., México

Recibido en su versión modificada: 15 de julio del 2005

aceptado: 21 de julio del 2005

RESUMEN

La obesidad se considera una de las enfermedades más importantes en la medida que acarrea gran morbilidad y mortalidad. El conocimiento de los mecanismos que intervienen en la saciedad, el peso corporal y el gasto de energía ha permitido el descubrimiento de hormonas relacionadas con el eje gastrohipotalámico, encargado de regular la saciedad y otros procesos que participan en la obesidad. La ghrelina, una hormona de secreción predominantemente gástrica, dio luz para comprender estos mecanismos, pues se trata de una hormona que regula la saciedad y el peso corporal por medio de mecanismos centrales mediados por el neuropéptido Y y la proteína relacionada con el agutí. En este artículo se revisan los aspectos fundamentales de esta hormona y de sus efectos en diversos órganos y sistemas.

Palabras clave:

Apetito, ghrelina, neuropéptido Y, saciedad, obesidad

SUMMARY

Obesity is currently considered one of the most important diseases worldwide due to its high morbidity and mortality rates. The mechanisms involved in the control of satiation, body weight and energy expenditure has led to the discovery of new hormones that participate in the gastric-hypothalamic axis in charge of regulating satiation and other obesity-related processes. Ghrelin a novel hormone secreted mainly by gastric tissue, has shed some light on this mechanism. It is a hormone that regulates satiation and body weight by centrally mediated mechanisms, involving neuropeptide Y and Agouti associated proteins. The present review focuses on some important physiological aspects of this hormone.

Key words:

Appetite, ghrelin, neuropeptide Y, satiation, obesity

Introducción

La obesidad y sus enfermedades relacionadas -como las cardiovasculares- se consideran entre las principales causas de mortalidad en México.¹ Las prevalencias de obesidad y sobrepeso muestran incrementos importantes en las últimas décadas, lo cual pudiera afectar en forma deletérea las expectativas en la esperanza de vida.² Se estima que en el año 2010, en México, habrá de 8 a 14 millones de sujetos obesos mayores de 35 años,³ lo que ejercerá un marcado impacto en las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular.⁴ De aquí se desprende el gran interés de la comunidad científica por comprender los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la obesidad, centrándose sobre todo en aquellos que regulan el equilibrio de energía, así como la ingesta y el gasto de energía.⁵

La regulación del peso corporal depende de diversos procesos en los que el sistema nervioso central juega un papel importante.⁶ Una de las primeras regiones reconocidas fue el hipotálamo, cuyo núcleo ventromedial se considera el centro de la saciedad, mientras que en el núcleo hipotalámico lateral

radica el centro del hambre.⁷ De manera adicional, diversos péptidos participan en las vías de señalización que regulan la homeostasis del gasto energético, en donde el núcleo arqueado funge como el centro en el que se integran dichas señales.⁸ Como este núcleo se localiza en la base del hipotálamo, la barrera hematoencefálica no lo aísla de la circulación general, circunstancia que permite a las neuronas del núcleo un acceso directo a los factores circulantes. Estas neuronas pueden ser de dos tipos principales: las que inhiben el apetito mediante proopiomelanocortina (POMC) y las que estimulan el apetito a través del neuropéptido Y (NPY), y coexpresión de neuronas en las que el péptido relacionado con el agutí (AgRP) participa activamente.⁹ En este complejo sistema de neuronas específicas y factores neurohumorales, participan diversos péptidos en la regulación de los procesos relacionados con el control del peso corporal.

En las últimas dos décadas se describió nueva evidencia en torno al papel primordial de los sistemas peptidérgicos en la regulación del apetito y el metabolismo. El descubrimiento de la ghrelina (de la raíz proto-indoeuropea *ghre-*, que significa crecer)¹⁰⁻¹³ y su influencia en el control del apetito, utiliza-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Nahum Méndez-Sánchez, Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología & Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, México, D.F., México. Teléfono: (+525) 55606-6222, ext. 4215; Fax: (+525) 55666-4031 y 55606-1651; Correo electrónico: nmendez@medicasur.org.mx

ción de productos energéticos, peso y composición corporal ha facilitado la comprensión de los complejos sistemas de regulación energética.¹⁴ En la actualidad se considera como una de las hormonas más importantes que secreta el estómago¹⁵ y ha despertado un nuevo interés por los mecanismos implicados en el eje gastro-hipotálamo-hipofisario.¹⁶ La ghrelina estimula de manera muy intensa la ingesta de alimento y la secreción de hormona de crecimiento (GH) y se correlaciona de manera inversa con el peso corporal. A la vez, sus concentraciones se elevan en sujetos que se someten a procesos de pérdida de peso.¹⁷

Por otro lado, la hormona periférica paralela leptina, la cual se expresa en el tejido adiposo, presenta concentraciones proporcionales a la masa de adipocitos. La administración periférica de leptina (de forma opuesta a la de ghrelina) causa reducción en la ingesta de alimento, disminución del peso corporal e incremento en el gasto energético,¹⁸ todo ello mediado por inhibición de las neuronas orexígenas y estimulación de las neuronas anorexígenas.^{19, 20}

Descubrimiento

El término "farmacología inversa"^{21, 22} parece el más apropiado para describir la forma en que la ghrelina fue descubierta, si se considera que el proceso de investigación farmacológica para la síntesis de análogos de los secretagogos de la GH (GHS) precedió por muchos años el descubrimiento de esta nueva hormona.²³ Una de las primeras descripciones de los GHS se debió a Bowers y Momany, quienes en 1976, cuando trabajaban con análogos de metaencefalina, descubren sustancias capaces de liberar GH de cultivo de hipófisis de rata.²⁴ Los agonistas sintéticos derivados de la metaencefalina, con actividad similar a la de la ghrelina [péptidos liberadores de la hormona del crecimiento y GHS] se descubrieron a finales de la década de los ochenta,^{10, 25-27} así como un fármaco de administración oral con capacidad peptidomimética para el GHS.²⁸ Más tarde Howard *et al.*²⁹ logran la clonación del receptor de GHS en los laboratorios Merck, lo que representa un paso importante previo al descubrimiento de Kojima *et al.*¹² Este autor y su equipo se encontraban trabajando con un modelo de células de ovario de hámster que expresaban el receptor de GHS (GHSR) cuando tuvieron ocasión de observar cambios importantes en las concentraciones de calcio intracelular inducidas por extractos tisulares de rata. Lo más significativo del hecho consistió en descubrir que el mayor nivel de activación del GHSR se presentaba en respuesta a la exposición al tejido gástrico. Al ligando subyacente en cuestión, purificado por medio de cromatografía líquida de alto desempeño, se le denominó ghrelina. Un segundo ligando endógeno para el GHSR fue aislado a partir de tejido gástrico de rata¹¹ y debido a sus cualidades químicas y gran similitud con la ghrelina se le conoce como *des-Gln¹⁴-ghrelina*.

Aspectos moleculares

En humanos el gen que codifica a la ghrelina se localiza en el cromosoma 3, en el locus 3p25-26,³⁰⁻³² y consiste en 4 exones y 3 intrones.³³ La proteína madura se codifica en los

exones 1 y 2, mientras que la transcripción del gen se procesa por corte y pegado en un sitio alterno, lo que permite la producción de dos diferentes RNAm maduros y finalmente de dos péptidos: la ghrelina y la *des-Gln¹⁴-ghrelina*,¹¹ que conservan una gran homología entre diversas especies de mamíferos.¹⁵ El precursor de la ghrelina (prepro-ghrelina) está compuesto de 117 aminoácidos (que carece de Gln en su posición 14), y comparte homología con el precursor de la motilina, lo que supone un proceso ontogénico similar.¹³

La ghrelina tiene un dominio hidrofóbico que contiene una cadena octanoilada y un puente éster que une la cadena alquilo a la cadena de serina (Ser³) (Figura 1). Tiene un peso molecular de 3,314.9 unidades de masa y un residuo de serina en la posición 3. Por medio de análisis de DNAC se ha demostrado que cambios en la Ser³ modifican su peso molecular en 126 unidades. El proceso citoplasmático que se encarga de añadir en grupo n-octanoilo a la Ser³ es esencial para ejercer su acción biológica (debido probablemente al incremento en su liposolubilidad), a través de la activación de GHSR1a.³⁴ Sin embargo, la forma no acilada muestra efectos cardiovasculares y antiproliferativos mediados a través de formas del GHSR que no son las clásicas.²³ En el plasma humano, el péptido sin modificar (*des-acil-ghrelina*) se encuentra en mayor proporción que la forma acilada. Al respecto, estudios recientes demuestran que esta forma de la hormona puede unirse a partículas de lipoproteínas de alta densidad e intervenir en el transporte de lípidos.³⁵

Utilizando el modelo de líneas celulares transfectadas con el GHSR1a humano se ha observado que los péptidos sintéticos que conservan los primeros cuatro o cinco residuos de ghrelina en asociación con la Ser³ esterificada son capaces de activar al GHSR1a humano de forma tan eficiente como la molécula completa de ghrelina.^{36, 37} De hecho, el péptido sintético muestra la misma respuesta biológica que el péptido aislado y purificado.³⁸ Partiendo de estos análisis *in vitro* se puede postular que el núcleo requerido para la activación del receptor es el tetrapéptido Gly-Ser-Ser(n-octanoil)-Phe. Sin embargo, como análogos más cortos que la ghrelina no estimulan la liberación de GH en modelos animales *in vivo*, es posible que la porción carboxilo terminal pueda tener un papel importante en la conformación bioactiva de la ghrelina.¹⁵

Expresión tisular

La ghrelina se produce principalmente en estómago, aunque pequeñas cantidades se obtienen de tejido intestinal, hipófisis, placenta y páncreas.^{12, 39-44} Si bien la fuente más importante de producción de ghrelina es la gástrica, la producción continúa a lo largo del tubo digestivo (a excepción del plexo mientérico),⁴⁵ y existe evidencia experimental reciente indicativa de que el tejido intestinal desempeña un papel importante en la regulación de las funciones de la ghrelina y pudiera estar implicado en procesos patológicos como la obesidad.⁴⁶

Resultados contradictorios se han reportado en relación con la expresión de ghrelina en el tejido pancreático. En humanos, la expresión de ghrelina es variable en las células α ,⁴⁷ y hay reportes disponibles en los que no se pudo detectar la hormona en islotes de humanos adultos, aunque se observan células productoras de ghrelina durante la vida fetal.⁴⁸ De

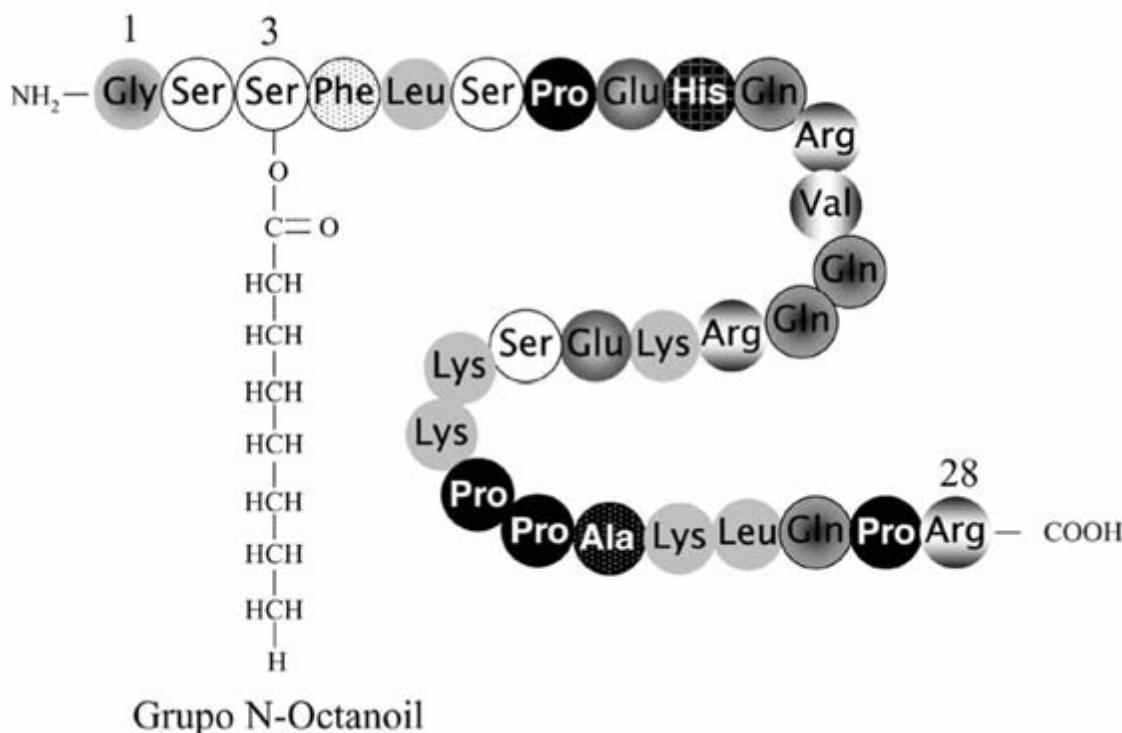


Figura 1. Estructura de la ghrelina en su forma octanoliada en la serina colocada en la posición 3.

hecho, algunos autores han propuesto que en fetos de rata, a diferencia del adulto, el páncreas, y no el estómago, es la principal fuente de ghrelina inmunorreactiva.⁴⁹

El contenido de ghrelina en el sistema nervioso central es bajo,⁴⁰ y sin embargo, por medio de análisis inmunohistoquímico, se han identificado neuronas productoras de la hormona en el núcleo arqueado y el hipotálamo.¹² A pesar de tan mínimas concentraciones, pueden tener un papel relevante en la regulación homeostática de la energía,⁵⁰ aunque su papel no se ha aclarado por completo y se postula que la forma de regulación a nivel central pudiera ser diferente de la que se observa en el tejido gástrico.⁵¹

Las células productoras de ghrelina, que no son las células secretoras de histamina (células parecidas a las enterocromafines), ni las secretoras de somatostatina (células D), ni las secretoras de serotonina (células enterocromafines), representan alrededor de 20% de las células endocrinas en las glándulas oxínticas tanto en ratas como en humanos.⁴¹ En modelos animales, la ghrelina gástrica se encuentra presente en un tipo de células distintas, células parecidas a X/A, en las que sus productos hormonales y funciones fisiológicas no están determinados por completo. Las células parecidas a X/A, en la actualidad designadas como células productoras de ghrelina, no se encuentran en continuidad con la luz del estómago, pero sí con la red de capilares de la lámina propia. La cantidad de ghrelina durante el periodo fetal es muy baja en el estómago y se incrementa conforme lo hace la edad.⁴⁴ Las concentraciones plasmáticas de ghrelina también se incrementan en el periodo posnatal en forma paralela con la cantidad de ghrelina que produce el estómago.⁵²

Secreción de ghrelina

La regulación de la secreción de ghrelina depende de diversos procesos como son: 1) regulación de la transcripción y traducción del gen de ghrelina; 2) la actividad enzimática de la probable enzima en la que recae la octanoilación de la molécula de ghrelina; 3) la tasa de secreción de la molécula biológicamente activa; 4) posibles procesos enzimáticos que desactiven a la hormona circulante; 5) influencia de las proteínas que se unen a la hormona y su posible papel en su función biológica; 6) acceso al órgano blanco; 7) degradación o depuración por el hígado y riñón; 8) concentraciones de otros ligandos endógenos u hormonas con acción cruzada; 9) la magnitud de la expresión del receptor de ghrelina en el órgano blanco; y 10) la sensibilidad de los mecanismos de señalización intracelular.⁵³

La ghrelina tiene un patrón de secreción episódico (en ratas) que se caracteriza por la emisión de 5 a 6 pulsos cada 3 horas⁵⁴ que en humanos no se ha podido confirmar,^{55, 56} con una vida media de 30 minutos,⁵⁷ porque posteriormente proteasas plasmáticas y esterasas tisulares la biodegradan e inactivan.¹⁰

No existe evidencia contundente en relación con todos los mecanismos que regulan la producción de ghrelina. Se ha demostrado que existe un patrón dimórfico, en el que las mujeres muestran concentraciones más elevadas que los hombres durante el final de la fase folicular.⁵⁶ Entre los determinantes que participan en la secreción de ghrelina se encuentra la insulina y la glucosa,⁵³ aunque datos disponibles ponen en duda su papel en la regulación de la secreción de

ghrelina.⁵⁸ Sin embargo, estudio clínicos recientes muestran que al parecer existe una relación inversa entre la concentración de ghrelina y las concentraciones de insulina y glucosa,⁵⁹⁶¹ e incluso la reducción de su síntesis secundaria a la ingesta de alimento parece depender de las concentraciones de insulina.⁵⁹ Existe un posible efecto en la regulación de la ghrelina dependiente de la hormona del crecimiento, leptina, melatonina, hormonas tiroideas, glucagón y el sistema nervioso simpático.⁵³

En la obesidad, la secreción de ghrelina se encuentra inhibida, pero se revierte después de la disminución de peso,^{62, 63} por lo que los niveles bajos de ghrelina pueden contribuir con los niveles disminuidos de GH en sujetos obesos. Esto resulta de particular importancia ya que la ghrelina se relaciona de forma inversa con otros péptidos que se consideran factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (como el inhibidor del activador del plasminógeno).⁶⁴ Se postula que esta disminución de los niveles de ghrelina responde a un estado adaptativo ante una situación de equilibrio energético positivo crónico⁶⁵ que condiciona un incremento de la ingesta dado que en sujetos obesos no se observa la disminución fisiológica en los niveles de ghrelina posterior a una comida.⁶⁶ De este modo la ghrelina juega un papel fundamental en la homeostasis energética, debido a que se considera una señal de insuficiencia energética,⁶⁷ lo que pudiera tener efectos deletéreos en la función reproductiva.⁶⁸

Funciones en el sistema nervioso central

El núcleo arqueado es el principal sitio hipotalámico que regula la ingesta de alimento y el peso corporal a través de una población de neuronas que contienen productos orexígenos y péptidos anorexígenos como la POMC y el transcripto regulado por cocaína-anfetaminas (CART).

Cuando la ghrelina se administra de manera directa en el sistema nervioso central, las neuronas expresan en forma muy temprana factores de transcripción, en especial en las zonas encargadas de regular el apetito -núcleos arqueado, dorsomedial y ventromedial-,⁶⁹ lo que sugiere que la ghrelina puede contribuir con la homeostasis energética regulada por vía central. Esta distribución coincide con la del GHSR.⁷⁰ El RNAm se expresa en 94% de las neuronas del núcleo arqueado que expresan NPY, 8% de las células que expresan POMC, 30% en aquellas que expresan somatostatina y en 20-25% de aquellas que expresan RNAm de hormona liberadora de GH.⁷¹ El núcleo arqueado es un sitio importante de traducción de las vías de entrada provenientes de diversas vías de señalización hormonal hacia las vías de respuesta que regulan las respuestas conductuales y metabólicas que influyen en el equilibrio energético.⁷² El NPY y el AgRP (moléculas orexígenas) se expresan también en las mismas neuronas del área medial de núcleo arqueado,^{73, 74} mientras que la POMC y el CART (moléculas anorexígenas) lo hacen en el área lateral del mismo núcleo.⁷⁵ La administración intraventricular de ghrelina favorece el incremento en la expresión de RNAm tanto de NPY como de AgRP, y la administración previa de anticuerpos específicos que antagonizan la acción del NPY y del AgRP inhibe en forma significativa la ingesta

inducida por ghrelina.^{69,76} Dado que la administración de ghrelina no modifica la expresión del RNAm de POMC, los efectos orexígenos dependientes de ghrelina se encuentran mediados por la respuesta de las neuronas que expresan NPY y AgRP en el núcleo arqueado. En un estudio reciente, Cowley *et al.*⁷⁷ demostraron la presencia de ghrelina en regiones hipotalámicas que carecían de caracterización, en neuronas adyacentes al tercer ventrículo, entre la región ventral, dorsal, paraventricular y el núcleo arqueado. Estas neuronas que contienen ghrelina envían fibras eferentes a las neuronas que contienen NPY y AgRP, donde estimulan la liberación de péptidos orexígenos. Estos patrones de localización sugieren su papel regulador de la ingesta.^{53,78}

El núcleo arqueado es un objetivo crucial de la leptina para que tengan lugar sus efectos anorexígenos.⁷⁹ La mayor parte de las células productoras de NPY-AgRP o POMC-CART también expresan receptores de leptina, y los tipos de neuronas se encuentran regulados por la leptina de manera opuesta a la ghrelina.⁸⁰ La leptina inhibe la ingesta dependiente de ghrelina, y la ghrelina revierte en forma sustancial los efectos anorexígenos de la leptina, lo que indica que la ghrelina puede antagonizar la acción de la leptina en la regulación del sistema NPY-AgRP.⁸¹

Control del peso y la saciedad

Antes del descubrimiento de la ghrelina, algunos estudios habían demostrado que la administración periférica o central de GHS ejercía efectos orexígenos en la rata.^{82,83} Este efecto no depende sólo de la liberación de GH y se encuentra mediado por diferentes receptores.⁸² La acción orexígena también parece ser independiente de la hormona liberadora de GH, pero requiere la integridad del núcleo hipotalámico y la secreción de NPY (potente estimulante del apetito de origen hipotalámico),⁸³ aunque recientemente se observó que los péptidos liberadores de la hormona del crecimiento administrados en forma exógena alteran el comportamiento que regula la ingesta de alimento.⁸⁴ Tanto los compuestos sintéticos GHS como la ghrelina promueven la ingesta con una eficacia similar a la del NPY^{14, 85} mediante un mecanismo de acción que incorpora al NPY y el AgRP (otro péptido orexígeno de origen hipotalámico).⁸⁶ Este incremento del apetito se acompaña de aumento en el peso corporal en el que no participa la masa muscular (como en el caso de la GH), ya que favorece la adipogénesis y reduce el metabolismo de los lípidos⁸⁷ (Figura 2).

Efectos periféricos de la ghrelina

Alteraciones gastrointestinales

Uno de los modelos más estudiados de la relación entre alteraciones del tubo digestivo y la función de la ghrelina es en el periodo posoperatorio que cursa con inhibición del vaciamiento gástrico y de la actividad motora digestiva.⁸⁸⁻⁹⁰ La manipulación que ocurre en la cirugía abdominal induce un estado posoperatorio de inactividad motora del tubo digestivo que se acompaña de un incremento en la morbilidad. Diver-

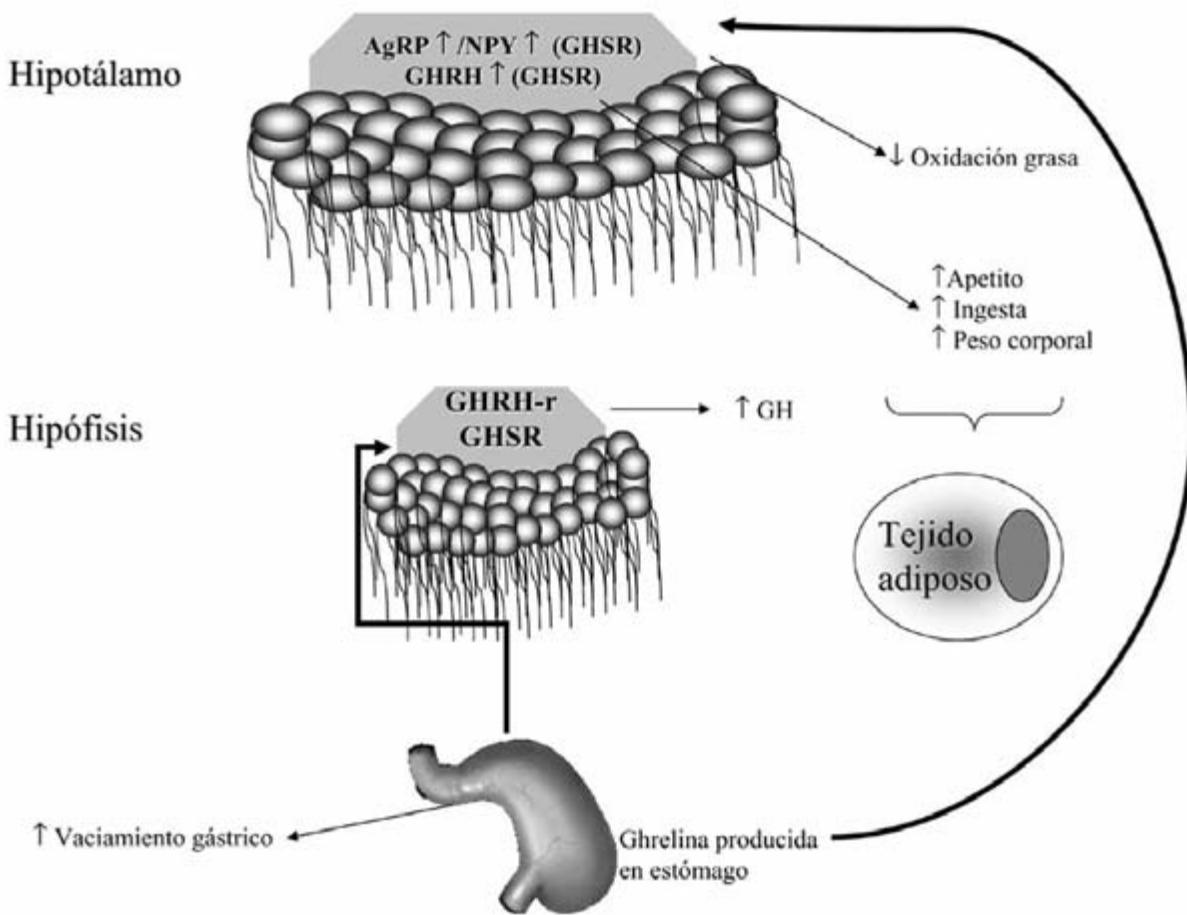


Figura 2. Efectos de la ghrelina en el sistema nervioso central, el que influye en los mecanismos reguladores del apetito (hipotálamo) y participa en la regulación de los procesos relacionados con la secreción de hormona del crecimiento (hipófisis). Estos efectos influyen en modificaciones relacionadas con la motilidad gástrica y las características del tejido adiposo.

GHRH-R (del inglés growth hormone release hormone receptor): receptor de hormona liberadora de hormona del crecimiento, AgRP (del inglés Agouti related protein): proteína relacionada a Agutí, NPY: neuropéptido Y, GHSR (del inglés growth hormone secretagogue receptor): receptor de secretagogo de hormona del crecimiento, GHRH (del inglés growth hormone release hormon): hormona liberadora de hormona del crecimiento.

sos agentes terapéuticos han sido utilizados, como Acetilcolina, Cisaprida y Motilina, con el objeto de estimular las vías eferentes neuronales.^{88, 89, 91} A últimas fechas, estudios realizados a base de administración exógena de ghrelina⁹⁰ muestran resultados interesantes indicativos de que puede ser la sustancia más potente para revertir el ileo posoperatorio; empero, todavía se carece de resultados contundentes.

Otra entidad en la que el vaciamiento se encuentra alterado es en la gastroparesia diabética, donde la motilina y la eritromicina ocupan un papel central ya que incrementan la velocidad de vaciamiento gástrico.⁹²⁻⁹⁵ Dada la gran potencia procinética de la ghrelina y compuestos similares a GHS en animales, esta alternativa parece ser promisoria en los pacientes con la alteración citada.

Entre otras manifestaciones el síndrome de intestino corto se caracteriza por desnutrición y en estos sujetos, contrariamente a lo que se esperaría, las concentraciones plasmáticas de ghrelina se encuentran disminuidas, lo que indica que cantidades significativas de ghrelina se producen en las

células neuroendocrinas del intestino y que las concentraciones disminuidas de la hormona pueden contribuir a la pérdida del apetito que exhiben estos pacientes.¹⁶

Otro de los efectos de la ghrelina es su acción potencial en contra de lesiones gástricas inducidas por etanol mediada por la producción de óxido nítrico.⁹⁶

La relación que existe entre la ghrelina y la infección gástrica por *Helicobacter pylori* se ha descrito en lo últimos años. Al principio no se observó ninguna diferencia *in vivo* en los niveles de ghrelina entre sujetos con infección por *H. pylori* y controles,⁹⁷ pero luego surgieron reportes en los que se observa que los niveles de ghrelina se encuentran elevados en sujetos que padecieron una infección por *H. pylori* después de tratamiento,⁹⁸ lo que indica el papel del *H. pylori* en la regulación de los niveles de ghrelina. Este efecto se corroboró también en modelos de animales experimentales,⁹⁹ por lo que se han implicado los niveles bajos de ghrelina que se relacionan con la infección por *H. pylori* en la gravedad de la atrofia gástrica.^{100,101}

Recientemente se ha observado que las concentraciones plasmáticas de ghrelina en ayuno se acompañan de un efecto protector contra el desarrollo de litiasis vesicular, incluso en modelos estadísticos multivariados ajustados para variables confusoras.¹⁰²

Efectos renales

La expresión del gen que codifica a la ghrelina del GHSR ha sido demostrado en podocitos, células mesangiales y células parecidas a los fibroblastos. Al parecer la producción de ghrelina ejerce actividad paracrina y autocrina. Se sabe que la GH incrementa la perfusión renal, la filtración glomerular y la reabsorción tubular de fosfatos y sodio, por lo que la ghrelina parece influir en estos efectos.^{43,103}

Efectos hemodinámicos

La presencia de receptores de ghrelina se ha demostrado en la aorta, el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda, en ratas. En voluntarios humanos, la influencia de la ghrelina en la función hemodinámica también ha sido estudiada. Se ha observado que después de una infusión intravenosa hay una disminución de la presión arterial (12 mmHg), incremento en el índice cardíaco (16%) y mayor volumen del pulso (22%).¹⁰⁴

Secreción de insulina

El papel de la ghrelina en la secreción de insulina es un tema que sigue en debate. Se ha demostrado en diversos estudios que la ghrelina inhibe la secreción de insulina, mientras que en otros reportes se señala el efecto opuesto.^{52,105-108} Estas discrepancias pueden deberse al diseño de los estudios. Los niveles plasmáticos tanto de ghrelina como de insulina se modifican en relación con las concentraciones de glucosa: niveles elevados de glucosa suprimen la secreción de ghrelina y estimulan la de insulina. Sin embargo, Date *et al.*¹⁰⁷ informaron que la ghrelina estimula la secreción de insulina en presencia de altas concentraciones de glucosa. En contraste, la ghrelina no altera la liberación de insulina en el contexto de concentraciones basales de glucosa. La gluconeogénesis hepática y renal es crucial para mantener la homeostasis de la glucosa. La enzima limitante de la gluconeogénesis (carboxilasa de fosfoenolpiruvato) tiene regulación a la baja dependiente de las concentraciones de insulina a nivel transcripcional.¹⁰⁹ Estudios *in vitro* han demostrado que la ghrelina invierte esta regulación a la baja dependiente de insulina.¹¹⁰ Con base en estos datos y como el RNAm del receptor de ghrelina se reconoce tanto en hígado como en riñón, es factible pensar que la ghrelina se encuentra implicada en la regulación de la gluconeogénesis *in vivo*.⁷⁸

Efectos antiproliferativos

Existe evidencia acerca de que la ghrelina y algunos GHS sintéticos poseen capacidades antiproliferativas en diferen-

tes líneas celulares tumorales.^{111,112} La expresión de varios subtipos del GHSR en distintos tejidos tumorales provenientes de órganos que en condiciones normales no los expresan apoya esta hipótesis, que descarta a la forma desacilada como ligando ya que es incapaz de unirse al GHSR1a. Tras el incremento de receptores, la ghrelina y algunos GHS estimulan la liberación de GH tanto *in vivo* como *in vitro*, lo que inhibe la proliferación celular tumoral.¹¹³

Importancia clínica

Deficiencia de hormona del crecimiento

Al parecer, la administración de GHS es preferible a la de GH debido a su potente actividad para liberar GH y su mayor especificidad.¹¹⁴ Además, es un fuerte agonista del GHSR, que activa a segundos mensajeros intracelulares asociados a un complejo de proteínas G heterodiméricas, que dan como resultado final la activación de la fosfolipasa C.¹¹⁵ Por lo anterior, la ghrelina parece tener cabida en el tratamiento de niños¹¹⁶ y adultos con deficiencia de GH¹¹⁷ habida cuenta de su versátil administración (intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, intranasal o transdérmica).^{28,87} Esto también permite su administración en otros estados carenciales de GH como envejecimiento, estados catabólicos y osteoporosis, aunque por el momento no hay evidencia contundente en relación con su uso.¹⁶ Debe destacarse que su empleo no está libre de efectos adversos, ya que favorece la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y aumenta la secreción de glucagón,¹¹⁸ aunque estos efectos parecen depender de la composición de la hormona y las forma de administración.¹¹⁹

Obesidad

Se utilizan dos procedimientos quirúrgicos en los que se observa disminución en los niveles de ghrelina: la gastrectomía^{34,39} y la cirugía de derivación gástrica.¹⁷ Los resultados obtenidos de los estudios donde se utiliza la cirugía de derivación gástrica son discordantes¹²⁰⁻¹²² ya que las concentraciones comienzan a elevarse hasta alcanzar niveles cercanos al 70% de los valores previos a la intervención quirúrgica, lo que puede indicar un efecto compensatorio a cargo de otros órganos, como intestino y páncreas.⁷⁸ Por otro lado, los resultados obtenidos de modelos basados en gastrectomía muestran que estos pacientes presentan un estado de disminución crónica de los niveles de ghrelina, en donde sólo se alcanza valores cercanos al 55% de los basales, e incluso hay un incremento en la sensibilidad a los efectos de la GH.¹²³ En estudios experimentales se observa que el desarrollo de agonistas inversos pueden tener una aplicación potencial en el tratamiento de la obesidad.¹²⁴

En los modelos genéticos de obesidad en humanos (síndrome de Prader-Willi) hay un incremento importante en los niveles de ghrelina posprandiales (en lugar de observarse una disminución fisiológica), lo que sugiere que el fenómeno puede estar implicado en la patogénesis de la hiperfagia de esta entidad.^{125,126}

Dado que el vaciamiento gástrico acelerado puede contribuir en la resistencia a la leptina (mecanismo fundamental en sujetos con obesidad exógena),¹²⁷ se ha estudiado la relación de la ghrelina con esta alteración de la motilidad gástrica. Los datos iniciales demuestran que el tiempo promedio, evaluado mediante pruebas de inhalación con ácido C¹³-octanoico, se correlaciona con los niveles de ghrelina en ayuno en sujetos sanos, lo que puede considerarse como una respuesta fisiológica para regular la función motora gástrica.¹²⁸ Empero, no ha sido posible demostrar el efecto fisiológico de una dosis exógena de ghrelina cuando el vaciamiento gástrico se mide por medio de pruebas de absorción de paracetamol,^{129,130} por lo que se requieren más estudios para determinar la relación entre la ghrelina, el vaciamiento gástrico y la obesidad.

Caquexia

Dado que la GH se utiliza como agente anabólico en diversas enfermedades crónicas,^{131,132} el uso de ghrelina o GHS pudiera ser benéfico para el tratamiento de estos pacientes, en particular en aquellos que cursan con concentraciones bajas de GH, reducción de la masa muscular y anorexia.¹³¹ En el caso de caquexia secundaria al cáncer, la pérdida de peso (uno de los estímulos más importantes para incrementar la ingesta) se acompaña de un estado de anorexia crónico a pesar de que las concentraciones de ghrelina se encuentran elevadas.¹³³ Ello evidencia una falla en los sistemas de adaptación^{134,135} mediado por citocinas que intervienen en la expresión de NPY. Como se dispone de GHS orales que puedan administrarse de forma segura en humanos, queda por determinarse el sitio que ocuparán en el tratamiento de la caquexia asociada a neoplasias no dependiente de ghrelina.¹⁶

Anorexia

Las concentraciones plasmáticas de ghrelina se encuentran elevadas en los pacientes con anorexia nerviosa, aunque ello no es válido para todos los casos.^{136,137} Las concentraciones plasmáticas de ghrelina no disminuyen después de la ingesta de alimento, lo que indica que una sola comida es insuficiente para suprimir el estímulo de ingerir alimento en estos pacientes.¹³⁸ Los niveles de ghrelina regresan a la normalidad después de la recuperación parcial del peso, sugiriendo un efecto fisiológico para compensar la falta de ingesta y reserva de energía.⁸⁹ Este incremento en las concentraciones de ghrelina explica las altas concentraciones de GH en pacientes con anorexia.¹⁶

Conclusión

La ghrelina es una hormona de secreción predominantemente gástrica que ocupa un sitio primordial en la regulación de la saciedad, el peso corporal y los procesos fisiopatológicos en torno a estos elementos, por lo que conocer sus aspectos centrales ha de permitir el entendimiento del eje gastrohipotalámico y el acceso a sus posibles efectos terapéuticos.

Glosario

| | |
|------|--|
| POMC | Del inglés proopiomelanocortin. Proopiomelanocortina, proteína precursora de 267 aminoácidos, sintetizada en hipofisis, núcleo arqueado, tracto solitario y en otros tejidos periféricos, a partir de diversos procesos posteriores a su síntesis se producen varios péptidos con distintas funciones biológicas. |
| NPY | Del inglés neuropeptide Y. Neuropeptido Y, péptido de 36 aminoácidos, tiene funciones de neuromodulación y neurotransmisión por medio de diversos receptores (Y1-Y6), favorece la ingesta de alimento, regula la ansiedad, la secreción hormonal y el ciclo circadiano. |
| AgRP | Del inglés Agouti related protein. La proteína Agouti y la proteína relacionada con Agouti son considerados antagonistas de los péptidos de melanocortina y de los receptores relacionados con estos, regulan la ingesta de alimento, el peso corporal y el equilibrio energético. |
| GHS | Del inglés growth hormone secretagogue. Los secretagogos de hormona del crecimiento son una familia de péptidos endógenos o sintéticos que estimulan la secreción de hormona del crecimiento por medio del receptor del secretagogo de hormona del crecimiento. |
| GHSR | Del inglés growth hormone secretagogue receptor. El receptor del secretagogo de hormona del crecimiento estimula de forma intensa la secreción de hormona del crecimiento <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . |
| GH | Del inglés growth hormone. Conjunto heterogéneo de proteínas con gran diversidad en sus formas moleculares, las cuales son producto de dos genes separados localizados en el cromosoma 17q. |
| CART | Del inglés cocaine- and amphetamine-regulated transcript. El transcrito regulado por cocaína-anfetamina se expresa en el sistema nervioso central, tubo digestivo y glándulas suprarrenales, siendo el sistema nervioso central su fuente más importante. Tiene 2 formas moleculares una corta (de 116 aminoácidos) y una larga (de 129 aminoácidos) que participan en procesos de regulación de la alimentación, y aspectos conductuales asociados al estrés. |

Referencias

- Engeland A, Bjorge T, Tverdal A, Sogaard AJ. Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. *Epidemiology* 2004; 15:79-85.
- Olszansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352:1138-1145.
- Villa AR, Escobedo MH, Méndez-Sánchez N. Estimates and trends of obesity prevalence through mortality rates associated of chronic diseases in Mexico. *Gac Med Mex* 2004; 140 Suppl 2:S21-25.
- Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis* 1999; 144:199-209.
- Méndez-Sánchez N, Uribe M. Obesidad: epidemiología, fisiopatología, y manifestaciones clínicas. Manual Moderno. México D.F., México, 2002.
- Rohner-Jeanrenaud E, Jeanrenaud B. Central nervous system and body weight regulation. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58:137-142.
- Stellar E. The physiology of motivation. *Psychol Rev* 1954; 61:5-22.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184:291-318.
- Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74:683-701.
- Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1464-1469.
- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275:21995-22000.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
- Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:118-122.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
- Rindi G, Torsello A, Locatelli V, Solcia E. Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229:1007-1016.
- Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb J* 2004; 18:439-456.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346:1623-1630.

18. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
19. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24:225-253.
20. Pinkney J, Williams G. Ghrelin gets hungry. *Lancet* 2002; 359:1360-1361.
21. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschoop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001; 142:4163-4169.
22. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptydic hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9:RA217-224.
23. Muccioli G, Tschoop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440:235-254.
24. Bowers CY, Chang J, Momany F, Folkers K. Effects of the enkephalins and enkephalin analogs on release of pituitary hormones in vitro. *Mol Endocrinol* 1977; 1:287-202.
25. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Newlander K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1981; 108:31-39.
26. Bowers CY. Growth hormone-releasing peptide (GHRP). *Cell Mol Life Sci* 1998; 54:1316-1329.
27. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980; 106:663-667.
28. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18:621-645.
29. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberator PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273:974-977.
30. Nie Q, Zeng H, Lei M, Ishag NA, Fang M, Sun B, et al. Genomic organisation of the chicken ghrelin gene and its single nucleotide polymorphisms detected by denaturing high-performance liquid chromatography. *Br Poult Sci* 2004; 45:611-618.
31. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, et al. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology* 2004; 145:4144-4153.
32. Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawauchi H, et al. Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout. *Endocrinology* 2003; 144:5215-5226.
33. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3:325-338.
34. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278:64-70.
35. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; 278:8877-8880.
36. Bednarek MA, Feighner SD, Pong SS, McKee KK, Hreniuk DL, Silva MV, et al. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J Med Chem* 2000; 43:4370-4376.
37. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287:142-146.
38. St-Pierre DH, Wang L, Tache Y. Ghrelin: a novel player in the gut-brain regulation of growth hormone and energy balance. *News Physiol Sci* 2003; 18:242-246.
39. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4753-4758.
40. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279:909-913.
41. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141:4255-4261.
42. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:881-887.
43. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486:213-216.
44. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142:788-794.
45. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23:531-536.
46. Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, Bluet-Pajot MT, Forgione A, Vix M, et al. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat. *Endocrinology* 2005; 146:1745-1751.
47. Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglia F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1300-1308.
48. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, et al. Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol* 2002; 117:511-519.
49. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:R11-14.
50. Mozdz AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res* 2003; 35:455-459.
51. Sato T, Fukue Y, Teranishi H, Yoshida Y, Kojima M. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-D-glucose administration. *Endocrinology* 2005.
52. Lee HM, Wang G, Englehardt EW, Kojima M, Greeley GH, Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143:185-190.
53. van der Lely AJ, Tschoop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25:426-457.
54. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; 143:726-729.
55. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-1719.
56. Barkai AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2180-2184.
57. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143:1353-1361.
58. Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes* 2003; 52:16-20.
59. Blom WA, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:367-375.
60. Erdmann J, Topsch R, Lippert F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3048-3054.
61. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regul Pept* 2004; 119:77-81.
62. Micic D, Casabiell X, Gualillo O, Pombo M, Dieguez C, Casanueva FF. Growth hormone secretagogues: the clinical future. *Horm Res* 1999; 51 Suppl 3:29-33.
63. Casanueva FF, Dieguez C. Growth Hormone Secretagogues: Physiological Role and Clinical Utility. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10:30-38.
64. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuo H, et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51:3408-3411.
65. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:203-206.
66. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2984.
67. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1577-1586.
68. Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol* 2004; 226:1-9.
69. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.

70. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsingji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 48:23-29.
71. Wileesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 1999; 70:306-316.
72. Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron* 1999; 24:155-163.
73. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1:271-272.
74. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hokfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:15043-15048.
75. Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, et al. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 1998; 21:1375-1385.
76. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120:337-345.
77. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschoop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37:649-661.
78. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85:495-522.
79. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-671.
80. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999; 48:828-833.
81. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Mol Interv* 2002; 2:494-503.
82. Torsello A, Luoni M, Schweiger F, Grilli R, Guidi M, Bresciani E, et al. Novel hexarelin analogs stimulate feeding in the rat through a mechanism not involving growth hormone release. *Eur J Pharmacol* 1998; 360:123-129.
83. Torsello A, Locatelli V, Melis MR, Succu S, Spano MS, Deghenghi R, et al. Differential orexigenic effects of hexarelin and its analogs in the rat hypothalamus: indication for multiple growth hormone secretagogue receptor subtypes. *Neuroendocrinology* 2000; 72:327-332.
84. Laferriere B, Abraham C, Russell CD, Bowers CY. Growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2), like ghrelin, increases food intake in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:611-614.
85. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50:227-232.
86. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001; 50:2438-2443.
87. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotropic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:551-560.
88. Bonacini M, Quiason S, Reynolds M, Gaddis M, Pemberton B, Smith O. Effect of intravenous erythromycin on postoperative ileus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:208-211.
89. Ruppin H, Kirndorfer D, Domschke S, Domschke W, Schwemmle K, Wunsch E, et al. Effect of 13-Nle-motilin in postoperative ileus patients: a double-blind trial. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1976; 39:89-92.
90. Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, et al. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282:G948-952.
91. Neely J, Catchpole B. Ileus: the restoration of alimentary-tract motility by pharmacological means. *Br J Surg* 1971; 58:21-28.
92. Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Van Cutsem E, et al. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 102:97-101.
93. Okano H, Inui A, Ueno N, Morimoto S, Ohmoto A, Miyamoto M, et al. EM523L, a nonpeptide motilin agonist, stimulates gastric emptying and pancreatic polypeptide secretion. *Peptides* 1996; 17:895-900.
94. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, De Roo M, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990; 322:1028-1031.
95. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103:72-79.
96. Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, et al. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology* 2003; 144:353-359.
97. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozer B, Ozsahin AK, et al. Helicobacter pylori has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:423-426.
98. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori. *Gut* 2003; 52:637-640.
99. Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, et al. Helicobacter pylori infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004; 53:187-194.
100. Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with Helicobacter pylori. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:10-16.
101. Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, et al. Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio—a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1249-1254.
102. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, Quiroz-Buenrostro V, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, et al. Plasma Ghrelin levels associated with a less probability for gallstone disease. *Gastroenterology* 2005; 128:A262.
103. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj-Aissa A, Fouque D. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2005; 15:116-120.
104. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:R1483-1487.
105. Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002; 14:555-560.
106. Broglie F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5083-5086.
107. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51:124-129.
108. Reimer MK, Pacini G, Ahren B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2003; 144:916-921.
109. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem* 2002; 277:5667-5674.
110. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2988.
111. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabba E, Allia E, Catapano F, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:173-184.
112. Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E, et al. The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology* 2002; 143:484-491.
113. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1738-1745.
114. Prager D, Melmed S. Somatotroph insulin-like growth factor-I signaling. *Ann NY Acad Sci* 1993; 692:102-112.
115. Smith RG. Development of Growth Hormone Secretagogues. *Endocr Rev* 2005.
116. Laron Z, Frenkel J, Deghenghi R, Anin S, Klinger B, Silbergeld A. Intranasal administration of the GHRP hexarelin accelerates growth in short children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:631-635.
117. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37:387-397.
118. Broglie F, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Me E, et al. Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:503-509.
119. Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, Delhanty PJ, Abribat T, van Koetsveld P, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5035-5042.
120. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1594-1602.
121. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3177-3183.
122. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2999-3002.

123. Popovic V, Miljic D, Pekic P, Djurovic M, Doknic M, et al. Low plasma ghrelin level in gastrectomized patients is accompanied by enhanced sensitivity to the ghrelin-induced growth hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2187-2191.
124. Holst B, Cygankiewicz A, Jensen TH, Ankersen M, Schwartz TW. High constitutive signaling of the ghrelin receptor—identification of a potent inverse agonist. *Mol Endocrinol* 2003; 17:2201-2210.
125. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8:643-644.
126. DelParigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5461-5464.
127. Duggan JP, Booth DA. Obesity, overeating, and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Science* 1986; 231:609-611.
128. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:RC19-21.
129. Sturm K, MacIntosh CG, Parker BA, Wishart J, Horowitz M, Chapman IM. Appetite, food intake, and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin, and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3747-3755.
130. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5992.
131. Welle S. Growth hormone and insulin-like growth factor-I as anabolic agents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1:257-262.
132. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:1-13.
133. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9:774-778.
134. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59:4493-4501.
135. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
136. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-244.
137. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002; 175:R1-5.
138. Nedvidkova J, Krykorkova I, Bartak V, Papezova H, Gold PW, Alesci S, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1678-1682.