

Ghrelina: más allá de la regulación del hambre

Lic. Nut. María del Pilar Milke García

Coordinadora de Investigación y Servicio Social en Nutrición. Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Correspondencia: Dra. Pilar Milke. Correo electrónico: nutriclinica@hotmail.com

Recibido para publicación: 21 de septiembre de 2005.

Aceptado para publicación: 19 de octubre de 2005.

RESUMEN. El hombre ingiere alimentos para mitigar el hambre (mediada por parámetros fisiológicos y bioquímicos), satisfacer su apetito (sensación subjetiva) y por razones psicosociales. Los biomarcadores de "saciación" (dejar de comer) son distensión gástrica y hormonas (CCK, GLP-1) y los de "saciedad" (empezar a comer), la termogénesis inducida por alimentos, temperatura corporal, glucemia y también hormonas (insulina, leptina y ghrelina). Asimismo, están implicados en el hambre el metabolismo oxidativo/composición corporal, triptofano/serotonina, séricos y citocinas proinflamatorias. Actualmente, la ghrelina es el único orexigénico circulante con potencial regulador del hambre/peso corporal. Es un neuropéptido gastrointestinal (ligando endógeno del receptor del secretagogo de la GH) aislado recientemente de la mucosa oxíntica producida principalmente en el estómago. Su concentración sanguínea depende de la dieta, hiperglucemia y adiposidad/leptina. Se secreta 1-2 horas preprandialmente y su concentración disminuye drásticamente en el posprandio. Actúa en hipotálamo lateral y teóricamente inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias y antagoniza a la leptina. La ghrelina fisiológicamente aumenta el consumo de alimentos y estimula la adipogénesis, la motilidad gastrointestinal y secreción ácida gástrica y tiene otras funciones hormonales y cardiovasculares. Está disminuida en obesidad masiva, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovario poliquístico, acromegalia, hipogonadismo, envejecimiento, síndrome de intestino corto y artritis reumatoide y aumentada en anorexia primaria o secundaria, inanición, enfermedad hepática crónica y enfermedad celíaca. La administración cerebral y peritoneal de ghrelina (ratas) y sistémica (ratas y personas sanas, con cáncer o diálisis peritoneal) promueve el consumo de alimentos y aumenta la adiposidad, hecho de gran importancia terapéutica en pacientes con anorexia.

Palabras clave: termogénesis, orexigénico, secretagogo, adipogénesis.

SUMMARY. Man ingests food to mitigate hunger (mediated by physiological and biochemical signals), satisfy appetite (subjective sensation) and because of psychosocial reasons. Satiation biomarkers (stop feeding) are gastric distention and hormones (CCK, GLP-1) and satiety biomarkers (induce feeding) are food-induced thermogenesis, body temperature, glycaemia and also hormones (insulin, leptin and ghrelin). Oxidative metabolism/body composition, tryptophan/serotonin and proinflammatory cytokines are also implicated on hunger physiology. At the present time, ghrelin is the only known circulating orexigenic with potential on hunger/body weight regulation. It is a neuropeptide (endogenous ligand for the GH secretagogue) recently isolated from the oxyntic mucosa and synthesized mainly in the stomach. Its blood concentration depends on diet, hyperglucemia and adiposity/leptin. It is secreted 1-2 hours preprandially and its concentration decreases drastically during the postprandium. Ghrelin acts on the lateral hypothalamus and theoretically inhibits proinflammatory cytokine secretion and antagonizes leptin. Ghrelin physiologically increases food intake and stimulates adipogenesis, gastrointestinal motility and gastric acid secretion, and has other hormonal and cardiovascular functions. Ghrelin blood concentration is reduced in massive obesity, non-alcoholic steatohepatitis, polycystic ovary syndrome, acromegaly, hypogonadism, ageing, short bowel syndrome and rheumatoid arthritis; and increased in primary or secondary anorexia, starvation, chronic liver disease and celiac disease. Cerebral and peritoneal ghrelin administration (rats) and systemic administration (rats and healthy volunteers, cancer patients or patients on peritoneal dialysis) promotes food consumption and increases adiposity, of utmost importance in the treatment of patients with anorexia.

Key words: Thermogenesis, orexigenic, secretagogue, adipogenesis.

HAMBRE, APETITO Y SACIEDAD

El fenómeno de la alimentación es de una complejidad poco imaginable. En sentido estricto, la alimentación es la ingestión de alimentos, aunque en un sentido más amplio, es un proceso que inicia con la conciencia anticipatoria de ingerir alimentos (sensaciones visuales, olfatorias e incluso auditivas). El hombre come episódicamente, y no sólo para satisfacer su apetito, sino por muchas otras razones: hedónicas (placer producido por el sabor, principalmente), disminución de la tensión, presión social, aburrimiento, etc...¹ Debe distinguirse el “apetito” del “hambre” en cuanto a que el primero es una fuerza interna que lleva a buscar, seleccionar y consumir alimentos y que en el hombre se traduce como una motivación subjetiva (sensación psicológica); en tanto que “hambre” es una sensación fisiológica de necesidad de ingerir alimentos y que puede ser demostrada midiendo diversos mediadores y parámetros fisiológicos y bioquímicos (ver “Factores reguladores del hambre”). Asimismo, en la regulación de la ingestión de alimentos deben distinguirse dos fases: la “saciación” (*satiación*), o sea el comer hasta un estado cómodo de llenura; y la “saciedad” (*satiety*), que es la sensación de no requerir comer durante un cierto tiempo.²

La principal razón de comer es compensar una sensación de “vacío” (no patológica—“ardor”, dolor) en el estómago o erradicar la sensación de hambre sustituyéndola por una sensación de plenitud satisfactoria en el estómago (*necesidad fisiológica*), aunque otra motivación casi igualmente importante es el satisfacer el *placer por comer* (necesidad psicológica). En algunos contextos específicos el comer, incluso, es un medio para obtener alguna “recompensa” o beneficio entendido. La sensación de plenitud se traduce en medidas fisiológicas periféricas, en tanto que las señales relacionadas al placer y recompensa parecen provenir del hipotálamo lateral.

La evaluación del apetito puede ser *subjetiva* (escalas como la análoga visual referidas a sensación de hambre, deseo de comer, consumo prospectivo y plenitud posprandial) u *objetiva* (consumo de alimentos, preferiblemente por observación directa).

La ingestión de alimentos es de una complejidad mucho mayor a la aparente dada la interrelación entre las señales de iniciación en el consumo de alimentos (“hambre”) y terminación (“saciación” y saciedad). Según investigaciones recientes, la ghrelin es la señal *iniciadora* más importante. Sin embargo, la terminación del consumo de alimentos es un factor que reviste una

importancia quizá aún mayor en la fisiopatología de la anorexia, ya que refleja un estado de saciedad que, una vez alcanzado, impide que el paciente continúe comiendo. El hecho de terminar de comer depende de *señales a corto plazo* como la distensión gástrica, o de *hormonas gastrointestinales* como la colecistocinina (CCK), el péptido similar al glucagón (GLP-1) y la hormona gastrointestinal PYY3-36, producida por las células L localizadas en el tracto gastrointestinal distal, que reduce el hambre y el consumo diario de alimentos al unirse al receptor del neuropéptido Y Y2 en el núcleo arcuato hipotalámico.³ En pacientes con caquexia de origen cardíaco relacionada con hipertensión pulmonar severa, por ejemplo, la respuesta posprandial del PYY3-36 es exagerada y ocurre en mucho menor tiempo que en personas sanas. La sensibilidad hacia la CCK y el GLP-1, además, está afectada por señales que operan a largo plazo (relativamente), como la leptina, insulina y ghrelin.⁴⁻⁶

En esta revisión se hablará solamente de la ghrelin debido a la extensa información al respecto de los demás mediadores hormonales y no ser objeto de este trabajo, únicamente aclarando que los reguladores *a largo plazo* tienen mayores implicaciones en la fisiopatología de la obesidad, en tanto que los reguladores *a corto plazo* inciden directamente en el consumo de alimentos; y que como biomarcadores de “saciación” se consideran las mediciones de distensión gástrica y mediciones hormonales/fisiológicas [CCK (7-9), GLP-1, bombesina, péptido liberador de gastrina y somatostatina;¹⁰] en tanto que como biomarcadores de “saciedad” y de inicio en el consumo de alimentos se consideran la termogénesis inducida por alimentos,¹¹ la temperatura corporal,¹² la glucemia¹³ y, por contraparte, también mediciones hormonales (insulina,^{14,15} leptina,¹⁶ GIP o péptido insulino-trópico dependiente de glucosa;¹⁷ enterostatina¹⁸ y ghrelin) (*Cuadro 1*).

Factores reguladores del hambre

La percepción del hambre puede estar, en términos sencillos, regulada por numerosos factores que pueden alterarse en considerable número de enfermedades según su fisiopatología:

1. Distensión gástrica.
2. Presencia de alimentos en el estómago.
3. Glucemia/insulinemia.
4. Leptina.
5. Metabolismo oxidativo/composición corporal.

CUADRO 1
BIOMARCADORES DE "SACIACIÓN" Y SACIEDAD

Saciación	Saciedad
1. Distensión gástrica 2. Hormonas: <ul style="list-style-type: none"> • CCK • GLP-1 • Bombesina • Péptido liberador de gastrina • Somatostatina 	1. Termogénesis inducida por alimentos 2. Temperatura corporal 3. Glucosa 4. Hormonas: <ul style="list-style-type: none"> • Insulina • Leptina • Péptido insulínico dependiente de glucosa • Enterostatina • Ghrelina

6. Triptofano y su derivado, la serotonina.
7. Citocinas proinflamatorias.
8. Péptidos gastrointestinales.

HORMONAS GASTROINTESTINALES E INGESTIÓN DE ALIMENTOS: UN JUEGO VITAL PARA MANTENER EL PESO CORPORAL

El peso corporal está regulado estrechamente por un proceso llamado "homeostasis de energía", en el que actúa un sistema regulatorio que comunica el estado de las reservas energéticas del organismo con el cerebro y coordina las respuestas adaptativas a los desbalances energéticos.¹⁹ En el modelo lipostático,¹³ las hormonas periféricas que reflejan adiposidad (Ej. leptina) ejercen una retroalimentación negativa en el cerebro para disminuir el consumo de alimentos en casos de una acumulación de energía, y aumentarlo en casos de deficiencia energética. La insulina también es una señal aferente que circula en proporción a la masa adiposa y ejerce funciones similares a la leptina.²⁰ En este sentido, la administración de leptina e insulina teóricamente deberían promover la pérdida de peso, pero esto no se ha logrado demostrar en los obesos, ya que la obesidad se caracteriza por una resistencia a la acción de la insulina y leptina y estos pacientes pueden tener hiperfagia a pesar de sus elevadas concentraciones en plasma. Las células "blanco" de estos péptidos, sin embargo, son neuronas centrales localizadas principalmente en el hipotálamo, y representan un complejo sistema en el que interactúan diversos neuropéptidos que tanto promueven la pérdida de peso (neuropéptidos catabólicos, que disminuyen el apetito y aumentan el gasto energético) como su ganancia (neuropéptidos anabólicos).¹⁹

La regulación del número y tamaño de las comidas depende de señales derivadas del tejido adiposo. La sensación de "llenura" (plenitud) que está ligada a la acción de dejar de comer se debe a señales mecánicas, neuronales y humorales evocadas en el intestino y transmitidas al cerebro vía el tallo cerebral. Estos factores de saciedad comentados anteriormente que actúan a corto plazo y cuya secreción está estimulada por alimentos son la CCK, amilina, glucagón, GLP-1, apolipoproteína A-IV, bombesina y péptidos relacionados con la misma y probablemente la enterostatina.²⁰ Paralelamente a estos péptidos, existen aquellos que disparan el hambre preprandialmente y promueven la iniciación del comer y que son mucho más desconocidos. Probablemente la hipoglucemia sea uno de estos estímulos, aunque su importancia en el hombre parece no ser fisiológicamente considerable.²¹ La evidencia más reciente sugiere que la ghrelina puede ser un iniciador fisiológico del consumo de alimentos que puede contribuir en la homeostasis energética a largo plazo.¹⁹ De hecho, la ghrelina es actualmente el único orexigénico circulante conocido con un potencial en la regulación del apetito y peso corporal tanto a corto como a largo plazo.

GHRELINA

Descripción y actividad

La ghrelina es un neuropéptido gastrointestinal compuesto por 28 aminoácidos, descrito en 1999 por Kangawa y cols.²² como el ligando endógeno del receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento (Growth Hormone Secretagogue-Receptor o GHS-R) y aislado recientemente de las células similares a las enteroendocrinas X/A de la mucosa oxíntica del estómago de la

rata y del hombre.^{22,23} La ghrelina tiene un efecto estimulante en el apetito e ingestión de alimentos, es un importante regulador del metabolismo y (como se puede suponer por su identificación fisiológica) está involucrado en el control de la secreción de hormona de crecimiento (GH). La mayoría de las funciones de la ghrelina están mediadas por la activación del GHS-R1a, el cual está expresado ampliamente en hipotálamo, pituitaria, tiroides, páncreas, bazo, intestino, glándulas adrenales, adipocitos, miocardio y células endoteliales.²⁴⁻²⁷

La fluctuación de la ghrelinemia después de resección gástrica o de intestino delgado permite suponer que más de dos terceras partes de la ghrelina se producen en el estómago y que un tercio proviene del intestino.²⁷⁻²⁹ Las células endocrinas de la mucosa del tracto gastrointestinal liberan ghrelina, pudiendo ésta actuar tanto en forma endocrina o paracrina, como a nivel sistémico (como hormona). Así, se ha observado que este neuropéptido no sólo aumenta la secreción de GH, sino que tiene otras funciones reguladoras en el cerebro y tejidos periféricos: promueve el consumo de alimentos, la ganancia de peso y la adiposidad en roedores, reduciendo la utilización de grasa,³⁰ aumenta la secreción gástrica y motilidad gastrointestinal –funciones anticipatorias a la ingestión de alimentos–³¹ y se ha relacionado con el sueño, la función cardíaca y el crecimiento tumoral. Por todas estas funciones, la ghrelina es considerada un péptido con una amplia gama de aplicaciones terapéuticas potenciales cuyos beneficios deberán en un futuro ser demostrados.

Regulación de la secreción de ghrelina

La concentración sanguínea de ghrelina fluctúa de acuerdo con los parámetros más “inmediatos” (dieta y respuesta hormonal) o más estables relacionados con el estado de nutrición. Así, está inversamente relacionada con el balance positivo de energía, el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y la leptina.

La ghrelina se secreta aproximadamente una o dos horas antes de comer³² y su concentración alcanza su pico máximo justo antes de comer, disminuyendo drásticamente una hora después, lo que implica su papel en la percepción del hambre. Este aumento correlaciona bien con la escala de hambre en personas que inician voluntariamente a comer, aún sin estímulos de tiempo o ambientales relacionados con la alimentación.³³ Por esta razón se ha pensado en la utilidad terapéutica de la ghrelina en la inducción de hambre. Sin embargo, el parale-

lismo entre la percepción del hambre y la concentración de ghrelina es mayor *preprandialmente* que *posprandialmente*,³⁴ lo que se traduce en que la ghrelina es un *iniciador* de la acción de comer, pero tal vez no un factor que haga que ésta termine. Este decremento en la concentración de ghrelina plasmática posprandial puede estar relacionado con la composición de los alimentos ingeridos. Aparentemente, la inhibición de su secreción está relacionada con la hiperglucemia,³⁵ aunque no en forma necesaria,³⁶ y a la hiperinsulinemia. La composición de la dieta también puede influir en la ghrelinemia: al alimentar a animales con una dieta alta en grasas, la ghrelina plasmática disminuye en comparación con una dieta alta en hidratos de carbono,³⁷ mientras que con una dieta baja en proteínas ésta aumenta.³⁸

Funciones de la ghrelina

1. Regulación del apetito y metabolismo

La ghrelina regula el apetito⁽²⁷⁾ en forma:

a) Directa:

- Activando las neuronas sensibles al neuropéptido Y (NPY) y al péptido relacionado agouti (AGRP) en el núcleo arcuato del hipotálamo, que a su vez inhiben a las células anorexigénicas de proopiomelanocortina (POMC) en el mismo núcleo.
- Activando las fibras nerviosas aferentes que inervan el *nucleus tractus solitarius*, mismo que a su vez envía señales a los núcleos hipotalámicos reguladores del hambre y energía.

b) Indirecta:

- La ghrelina estimula la liberación de cortisol, que a su vez disminuye la producción de citocinas (inhibe su expresión en las células T activadas) disminuyendo las concentraciones de citocinas proinflamatorias anorexigénicas: IL-1 β , IL-6, IFN- α , IFN- γ y TNF- α .³⁹

La ghrelina antagoniza a la leptina por activación de la vía del receptor hipotalámico del neuropéptido Y,⁴⁰ y su administración estimula la secreción de hormona de crecimiento (GH), produciendo teóricamente un aumento de peso y adiposidad al incrementar la ingestión de alimentos y reducir la utilización de grasa (aumenta el co-

eficiente respiratorio y, aparentemente, disminuye el gasto energético);³⁰ en cambio, la leptina –sintetizada a partir del tejido adiposo– disminuye la ingestión de alimentos y aumenta el gasto energético.

El efecto de la ghrelina en el gasto energético es controvertido, aunque dos estudios han demostrado una disminución dosis-dependiente en el consumo de oxígeno⁴¹ y en la temperatura corporal,⁴² hechos relacionados con un “ahorro” energético. La ghrelina probablemente también estimula la adipogénesis al reducir la utilización de grasa en ratas^{25,30,43,44} e incluso puede inhibir la lipólisis.⁴⁵

2. Efectos hormonales

Al ser un ligando endógeno del receptor de la GH, la ghrelina aumenta en forma dosis-dependiente la concentración plasmática de GH⁴⁶ y, consecuentemente, la de IGF-1.⁴⁷ La ghrelina también estimula en forma dosis-dependiente la secreción testicular de testosterona *in vitro* y modula la proliferación de células de Leydig *in vivo*, así como la supresión de la secreción de LH *in vivo*.⁴⁸ Al inhibir la secreción de cortisol, se recalca su potencial papel en el tratamiento de la anorexia-caquexia por cáncer.

3. Efectos gastrointestinales

La estructura del gen de la ghrelina y de su receptor son similares a la motilina: las dos son sintetizadas en el tubo digestivo superior y tienen actividad procinética en el mismo.⁴⁹ Así, se ha descrito que la ghrelina aumenta el vaciamiento gástrico.⁵⁰

La ghrelina estimula la motilidad interdigestiva a través de las neuronas colinérgicas. Esta hormona también estimula la motilidad *in vitro*, lo que sugiere que existen receptores de ghrelina presentes en el tejido intestinal neuromuscular (mientérico), vagal y cerebral que media sus efectos por vía colinérgica.⁵¹

La ghrelina, asimismo, estimula la secreción gástrica ácida probablemente por vía vagal.³¹

4. Efectos cardiovasculares

La ghrelina tiene efectos cardiovasculares como lo indica la presencia de receptores para la misma en los vasos sanguíneos y ventrículos cardiacos. La ghrelina inhibe la apoptosis de los cardiomiocitos y células endoteliales *in vitro*, y en estudios *in vivo* en el hombre disminuye la resistencia sistémica vascular y au-

menta el gasto cardiaco en pacientes con falla cardiaca crónica.⁵²

5. Efectos en carcinogénesis

Su efecto es controvertido, ya que se ha demostrado que la ghrelina es potencialmente mitogénica en células de hepatoma⁵³ aunque también se ha observado que tiene un efecto antiproliferativo en células de carcinoma pulmonar *in vitro*.⁵⁴

GHRELINA EN SITUACIONES CLÍNICAS

La influencia de la composición corporal en la secreción de ghrelina no se ha demostrado suficientemente como en el caso de la leptina, sino sólo en casos en los que la grasa corporal se relaciona con la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina: la ghrelinemia disminuye en estados caracterizados por resistencia a la insulina, independientemente de la presencia de esteatohepatitis no alcohólica. No obstante, la interpretación de las concentraciones de ghrelina es difícil, pues contrario a lo que se podría esperar, puede estar disminuida en obesos y elevada en personas con índice de masa corporal bajo sin por ello aumentar el hambre, implicando resistencia a la ghrelina. En general, la ghrelina puede estar:

1. Disminuida en:

- a) Obesidad masiva.⁵⁵
- b) Esteatohepatitis no alcohólica, en la que la resistencia a la insulina juega un importante papel.⁵⁶
- c) Síndrome de ovario poliquístico.
- d) Acromegalia.
- e) Hipogonadismo.
- f) Envejecimiento.⁵⁷
- g) Síndrome de intestino corto.²⁹
- h) Estados inflamatorios como la artritis reumatoide.⁵⁸

2. Aumentada en:

- a) Síndrome de anorexia-caquexia por cáncer: se puede observar hasta en 80% de los pacientes con cáncer en etapas avanzadas,⁵⁹ y tanto la anorexia como la pérdida de peso son factores pronósticos negativos en estos pacientes.⁶⁰ El síndrome de desgaste/caquexia se caracteriza por un balance negativo de proteínas y una disminución en la secreción pulsátil de GH e IGF-1 circulante. Así, el hecho de que la

ghrelina aumente la secreción de GH podría ser una opción muy atractiva en el contexto del tratamiento del síndrome de desgaste.

En modelos de caquexia inducida por cáncer, se observa un aumento en la concentración de IL-1 β y de ghrelina plasmáticas paralelamente a la progresión de la caquexia, y también una disminución en la leptina y tejido adiposo blanco.⁶⁰ El TNF- α , también elevado en estados caquéticos, guarda una correlación positiva con la ghrelinemia.⁶¹ Por esta razón, paradójicamente, se puede detectar hiperghrelinemia en estados de balance energético negativo, sobre todo en pacientes con caquexia inducida por cáncer.^{60,63} Incluso aún después de la quimioterapia, la ghrelina plasmática se eleva en pacientes con cáncer de pulmón y anorexia.⁵⁹ Sin embargo, a pesar de la hiperghrelinemia, en los estudios clínicos estos pacientes no tienen más hambre (medida por escala análoga visual) que los pacientes no caquéticos y con menor concentración de ghrelina.⁶⁰ La hiperghrelinemia puede actuar como un mecanismo compensatorio para estimular, aunque ineficientemente, el consumo de alimentos.⁶⁴ Este hecho puede interpretarse como un mecanismo compensatorio a la pérdida de peso o bien como una resistencia a la ghrelina, en donde el hambre no correlaciona con la concentración de ghrelina. Por otro lado, el péptido YY3-36, relacionado con la terminación de la ingestión de alimentos, no se encuentra especialmente elevado en estos pacientes, por lo que es probable que tampoco tenga importancia en el desarrollo la anorexia-caquexia en pacientes con cáncer.

- b) Anorexia, tanto primaria (*anorexia nervosa*)²⁹ como asociada a la diálisis peritoneal⁶⁵ y al síndrome de desgaste en la falla cardíaca crónica.^{47,58}
- c) Inanición y desnutrición (bajo peso).⁴⁹
- d) Enfermedad hepática crónica, correlacionando con el grado de enfermedad hepática; paralelamente, la hormona de crecimiento (GH) se encuentra elevada –por resistencia a la misma– y el IGF-1, su principal mediador, se encuentra disminuido por alteración en su síntesis hepática.³⁸ La hiperghrelinemia no está relacionada con la etiología de la enfermedad hepática, pero sí con la presencia de signos clínicos (hemorragia, ascitis o encefalopatía) y bioquímicos (anemia, marcadores inflamatorios, hipoglucemia, función renal), hecho que permanece aún sin explicación. La leptina, opuestamente, aumenta en la cirrosis hepática compen-

sada (Child-Pugh A); sin embargo, al disminuir el porcentaje de grasa corporal conforme el deterioro funcional, disminuye. Aún cuando en la cirrosis hepática Child-Pugh C hay hiperghrelinemia, no se traduce en un aumento de apetito, lo que puede reflejar, al igual que en el cáncer, una resistencia a la ghrelina. Cuando hay hepatocarcinoma en presencia de hepatopatía crónica existe una fuerte correlación inversa entre la hiperghrelinemia y la AFP.

- e) Enfermedad celíaca.⁶²

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA GHRELINA: ANOREXIA

El conocimiento de la fisiología de la ghrelina, sus mecanismos de acción (la posibilidad de ser orexigénico y anabólico) y su asociación con diferentes condiciones ha sido motivo de muchas publicaciones en años recientes y han llevado a plantear algunos usos terapéuticos para esta hormona.

Con la intención de lograr un efecto orexigénico, se ha administrado ghrelina en modelos animales directamente en hipotálamo (intracerebroventricularmente) y en peritoneo,^{30,63,66} y a nivel sistémico tanto en animales³³ como en el hombre.^{61,67-69} La mayoría de los estudios han administrado la ghrelina en forma de infusión continua,^{61,67,68} pero recientemente se ha empleado en forma subcutánea con el fin de promover el hambre.⁶⁹ Debe destacarse que la ghrelina no estimula el consumo de alimentos cuando se ha seccionado el nervio vago, como ocurre en pacientes con algún tipo de cirugía gástrica o esofágica, quienes pierden el apetito y peso sin acompañarse de disfagia u obstrucción para comer.⁶⁷

Con respecto a su capacidad orexígena en situaciones de normalidad, la administración de ghrelina produce hiperfagia y obesidad en ratas³⁰ y aumenta el consumo de alimentos en voluntarios sanos;⁶¹ y en situaciones clínicas, la administración de ghrelina en ratones con melanoma tiene un efecto anabólico al disminuir la pérdida de peso y promover su ganancia,⁶³ probablemente debida al aumento en el consumo de alimentos, también observado, mientras que en el hombre también aumenta en 30% el consumo de alimentos en pacientes con cáncer⁶⁸ y hasta 100% individualmente en pacientes con diálisis peritoneal.⁶⁹ En este último estudio, una dosis subcutánea de 3.6 nmol/kg fue suficiente para mantener una ingestión elevada 24 horas después de su administración, sin tener un efecto compensatorio al segundo y tercer día (no disminuyó significativamente la ingestión de alimentos en estos días).

El hecho de que la ghrelina pueda revertir el efecto del íleo en el vaciamiento gástrico sugiere que puede ser utilizada con fines terapéuticos como procinético⁷⁰ y, por tanto, poder ser utilizada en pacientes con cáncer, en quienes la saciedad temprana y náusea condicionan su ingestión alimentaria. Asimismo, también puede ser utilizada satisfactoriamente en el tratamiento de la gastroparesia diabética.⁵⁰

La ghrelina ha sido también utilizada en el déficit de GH y, más recientemente, en la falla cardíaca crónica.^{47,51,71}

PERSPECTIVAS

Se ha mencionado la capacidad de la ghrelina en la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias y el consiguiente aumento de apetito. Numerosas citocinas producidas por los tumores y células inmunitarias actúan en el sistema neuropeptidérgico, mediando el efecto caquéctico del cáncer. Tanto hormonas (leptina) como neuropéptidos (neuropéptido Y, melanocortina, hormona concentradora de melanina y orexina) y citocinas (IL-1, IL-6, TNF- α e INF γ) confluyen en el hipotálamo, disminuyendo la ingestión de alimentos y provocando caquexia. De esta forma, la intervención farmacológica en la expresión de citocinas o transducción neuronal de las señales de citocinas, a través de su inhibición por inmunomodulación o por efecto directo de la ghrelina en hipotálamo, pueden ser estrategias efectivas en pacientes con cáncer anoréxicos antes de que desarrollen caquexia. Por otra parte, su efecto potencialmente antiinflamatorio abre nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria.

La ghrelina es una hormona endógenamente producida con potenciales efectos benéficos en varias indicaciones clínicas, entre ellas la anorexia, caquexia y deficiencia de hormona de crecimiento. Dada su seguridad tanto en uso agudo como crónico en estudios preclínicos de hasta ocho semanas de duración con mínimos efectos secundarios de tipo transitorio (sensación de calor, somnolencia, "flushing" facial⁷⁵) puede ser utilizada con seguridad.

La ghrelina aumenta el consumo de alimentos tanto en obesos como en personas delgadas.⁷³ El hecho de que los obesos sean sensibles a sus efectos estimulantes sobre el apetito ha contribuido a proponer a los inhibidores de los receptores de ghrelina circulante como una de las alternativas prometedoras en el tratamiento de la obesidad.

Por último, el hecho de descubrir que la ghrelina se produce principalmente en el tracto gastrointestinal, pero

puede actuar a nivel hipotalámico, abre un muy importante campo de investigación, ya que conceptualmente el estómago es quien realiza ese enlace entre el tracto gastrointestinal y el cerebro y otros órganos (hígado, músculo) que intervienen en el almacenamiento de energía.⁷⁴ En forma meramente especulativa, la ghrelina interactúa estrecha, pero opuestamente con la leptina en el relevo de información periférica al cerebro con el fin de coordinar las reservas energéticas y la ingestión nutricional (homeostasis energética). Esta hormona, además, estimula la secreción lactotrófica y corticotrófica, tiene efectos hemodinámicos benéficos, funciones procinéticas y de secreción de ácido gástrico e, incluso, se ha implicado en el sueño. Mientras se desarrollan más estudios referentes al apetito y obesidad, es pertinente, asimismo, intentar investigar el papel de esta hormona en estos estados fisiológicos y fisiopatológicos.⁷⁵

REFERENCIAS

1. Meiselman HL. The contextual basis for food acceptance. In: Meiselman HL, Mac Fie HJ (eds.). Food choice, acceptance and consumption. Londres: Blackie Academic & Professional; 1996, p. 239-63.
2. Graaf C, Blom AM, Smeets PAM, Staufelu A, Hendriks HFJ. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 946-61.
3. le Roux CW, Ghattai MA, Gibbs JSR, Bloom SR. The putative satiety hormone PYY is raised in cardiac cachexia associated with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2005; 91: 241-2.
4. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226: 963-77.
5. Mc Minn JE, Sinderlar DK, Havel PJ, Schawrtz MW. Leptin deficiency induced by fasting impairs the satiety response to cholecystokinin. *Endocrinology* 2000; 141: 4442-8.
6. Wang L, Barachina MD, Martínez V, Wei JY, Tache Y. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regul Pept* 2000; 92: 79-85.
7. Pi-Sunyer X, Kissileff HR, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in obese men. *Physiol Behav* 1982; 29: 627-30.
8. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav* 1988; 44: 645-9.
9. Gutzwiller J, Drewe J, Ketterer S, Hildebrand P, Krauthaim A, Beglinger C. Interaction between CCK and a preload on reduction of food intake is mediated by CCK-A receptors in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R139-95.
10. Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AM, Lamers CB. Effects of somatostatin on human satiety. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 112-16.
11. Westerterp-Plantenga MS, Marken Lichtenbelt WD, Strobbe H, Schrauwen P. Energy metabolism in humans at a lowered ambient temperature. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 288-96.
12. Westerterp-Plantenga MS, Wouters L, ten Hoor F. Deceleration in cumulative food intake curves, changes in body temperature and diet-induced thermogenesis. *Physiol Behav* 1990; 48: 831-6.
13. Mayer J. Regulation of the energy intake and the body weight. The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 1955; 63: 15-42.
14. Rodin J, Wack J, Ferrannini E, De Fronzo Ra. Effect of insulin and glucose on feeding behavior. *Metabolism* 1985; 34: 826-31.

15. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard MJ, Juul HJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety – effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1206-14.
16. Chapelot D, Aubert R, Marmonier C, Chabert M, Louis-Sylvestre J. An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans: evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 421-31.
17. Verdich C, Elliott R, Morgan L, Tredger J, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like-peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute postprandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138: 159-66.
18. Levine AS, Kotz CM, Gosnell BA. Sugars and fats: the neurobiology of preference. *J Nutr* 2003; 133: 831S-834S.
19. Cummings DE, Shannon MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg* 2003; 138: 389-96.
20. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr., Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-83.
21. Pollak CP, Green J, Smith GP. Blood glucose prior to meal request in humans isolated from all temporal cues. *Physiol Behav* 1989; 46: 529-34.
22. 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: 656-60.
23. Date Y, Kojima M, Hosoda H, 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: 4255-61.
24. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, Mc Gee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonsits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988.
25. Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 754-9.
26. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonissoni S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159: 1029-37.
27. Korbonsits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers Neuroendocrinology* 2004; 25: 27-68.
28. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. 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: 4753-8.
29. Krsek M, Rosická M, Papezová H, Krízova J, Kotrlíková E, Haluzk M, Justova V, Lacinova Z, Jarkovska Z. Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr Res* 2002; 28: 27-33.
30. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540-47.
31. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 905-8.
32. 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: 1714-19.
33. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E 297-304.
34. 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 cross-over clamp study. *Diabetes* 2003; 52: 15-20.
35. Beck B, Musse N, Stricker-Krongrad A. Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in long-evans rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 1031-5.
36. Lee HM, Wang G, Englander 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: 185-90.
37. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Diéguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology* 2003; 43: 306-10.
38. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, Manns MP, Trautwein C. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 447-54.
39. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
40. García JM, García-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, Smith RG, Cunningham GR, Marcelli M. Active ghrelin levels and active/total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2920-6.
41. Akasawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijijama A, Fijino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
42. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centres. *Endocrinology* 2002; 143: 155-62.
43. Tschoop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
44. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234-42.
45. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27-35.
46. van de Lely AJ, Tschoop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-57.
47. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, Oya H, Shimizu W, Hosoda H, Kojima M, Nakanishi N, Mori H, Kangawa K. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5854-9.
48. Tena-Sempere M. Ghrelin: novel regulator of gonadal function. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(5 Suppl.): 26-9.
49. Hubina E, Goth M, Korbonsits M. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Orv Hetil* 2005; 146(25): 1345-51.
50. Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor S, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Gut* 2005; 5 (en prensa).
51. Edholm T, Levin F, Hellstrom PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. *Regul Pept* 2004; 121: 25-30.
52. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71-7.
53. Murata M, Iokimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, et al. Ghrelin modulates the downstream of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5667-74.

54. Ghe C, Cassom P, Catapan F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G, Papotti M. The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology* 2002; 43: 484-91.
55. Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, di Blasio A, Liuzzi A. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 936-9.
56. Marchesini G, Pagotto U, Bigianesi E, de Lasio R, Manini R, Van E, Pasquali R, Mlechionda N, Rizzeto M. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver diseases are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5674-9.
57. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrá B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, Scacchi, Scarpini E, Cavagnini F, Müller EE. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002; 175: R1-R5.
58. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-8.
59. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 774-8.
60. Hanada T, Toshinai K, Date Y, Kajimura N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Nakazato M. Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism* 2004; 53: 84-88.
61. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5.
62. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V, Spada A, Bardella MT. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2474-8.
63. Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ashizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, Osuye K, Kangawa K, Matsukura S, Nakazato M. Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 275-9.
64. Marchesini G, Bianchi G, Lucidi P, Villanova N, Solí M, de Feo P. Plasma ghrelin concentrations, food intake, and anorexia in liver failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2136-41.
65. Aguilera A, Cirugeda A, Amair R, Sansone G, Alegre L, Codoceo R, Bajo A, del Peso G, Diez JJ, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Ghrelin plasma levels and appetite in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2004; 20: 194-9.
69. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-8.
67. le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martínez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4521-4.
68. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, Frost GS, Ghatei MA, Coombs RC, Bloom SR. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2832-6.
69. Wynne K, giannitsopoulou K, Small CJ, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Brown EA, Bloom SR, Choi P. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance dialysis: a randomised, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2111-18.
70. Peeters TL. Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 2003; (54 Suppl.): 95-103.
71. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K, Kangawa K. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (London)* 2003; 105: 431-5.
72. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 447-55.
73. Druce MR; Wren AM; Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 1130-6.
74. Wang G, Lee HM, Englander E, Greeley GH Jr. Ghrelin-not just another stomach hormone. *Regul Pept* 2002; 105: 75-81.
75. Murray CD, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125: 1492-502.