

Revisiones

GHRELIN: FROM GROWTH HORMONE SECRETION TO ENERGY BALANCE REGULATION

Ghrelin is a recently discovered peptide hormone with 28 amino acids. This hormone is mainly secreted by the stomach and to a lesser extent by the gut, pancreas, kidney, placenta, hypothalamus and pituitary gland. It is the first natural acylated peptide; it contains an n-octanoyl group at serine-3, which is essential for crossing the hematoencephalic barrier and performing its biological activity. Nevertheless 75% of circulating ghrelin is in the non-acylated form.

Among the multiple functions of ghrelin that have been identified to date, by far the most important are its growth hormone-releasing activity and its role in the regulation of energy balance. Ghrelin secretion has a circadian rhythm with an increase before each meal and a reduction after food intake. This preprandial increase may play a role in prompting food intake. This hormone is one of the most powerful orexigens acting on the arcuate nucleus of the hypothalamus. In rats ghrelin promotes weight gain by increasing adiposity and reducing fat utilization. Ghrelin levels are increased in states of negative energy balance such as fasting and anorexia nervosa and are decreased in positive states such as obesity. Therefore, together with leptin and insulin, this hormone belongs to the set of peripheral signs that informs the brain about the status of energy stores and contributes to long-term weight regulation.

Key words: Ghrelin. Nutrition. Obesity. Growth hormone. Growth hormone synthetic secretagogues. Energy balance.

Ghrelina: de la secreción de hormona de crecimiento a la regulación del equilibrio energético

O. GIMÉNEZ Y A. CAIXÀS

*Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital de Sabadell. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell.
Barcelona. España.*

La ghrelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos, recientemente descubierta, secretada en su mayor parte por el estómago y en menor proporción por el intestino, el páncreas, el riñón, la placenta, el hipotálamo y la hipófisis. Se trata del primer péptido natural acilado; tiene un grupo n-octanoil en la serina 3, que es esencial para su bioactividad, ya que le permite cruzar la barrera hematoencefálica. No obstante, el 75% de la ghrelina circula en forma no acilada.

De entre sus múltiples funciones hasta ahora conocidas destacan su actividad secretagoga de hormona de crecimiento (GH) y su papel en la regulación del equilibrio energético. La secreción de ghrelina sigue un ritmo circadiano; muestra un pico antes de cada comida y presenta una disminución de las concentraciones tras la ingesta. A este incremento preprandial se le ha atribuido un papel como señal para iniciar la ingesta. Es uno de los más potentes orexígenos conocidos y actúa en el núcleo arcuato del hipotálamo. En ratas provoca un aumento de peso a expensas de un incremento de la adiposidad y una reducción de la utilización de las grasas. Se encuentra elevada en situaciones de equilibrio energético negativo, como el ayuno o la anorexia nerviosa y disminuida en situaciones de equilibrio energético positivo, como la obesidad. Forma parte, por tanto, junto con la leptina y la insulina, del conjunto de señales periféricas que comunica el estatus de las reservas de energía al cerebro y contribuye a la regulación del peso a largo plazo.

Palabras clave: Ghrelina. Nutrición. Obesidad. Hormona de crecimiento (GH). Secretagogos sintéticos de GH. Equilibrio energético.

INTRODUCCIÓN

La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos, descubierto recientemente¹, secretado en su mayoría por el estómago y en menor proporción en el intestino, el páncreas, el riñón, la placenta, la hipófisis y el hipotálamo²⁻⁶.

Es el primer péptido natural acilado (fig. 1). Tiene un grupo n-octanoil (ácido graso de 8 carbonos unido de forma covalente) en la serina 3, que es esencial para su bioactividad, ya que le permite cruzar la barrera hematoencefálica y unirse a su receptor específico (receptor de los secretagogos sintéticos de la hormona de crecimiento subtipo 1a [GHS1a]). Concretamente, el "centro activo" necesario para la activación del receptor es la secuencia Gly-Ser-Ser(n-octa-

Correspondencia: Dra. O. Giménez Palop.
Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: acaixas@cspt.es

Manuscrito recibido en 23-9-2003; aceptado para su publicación el 5-4-2004.

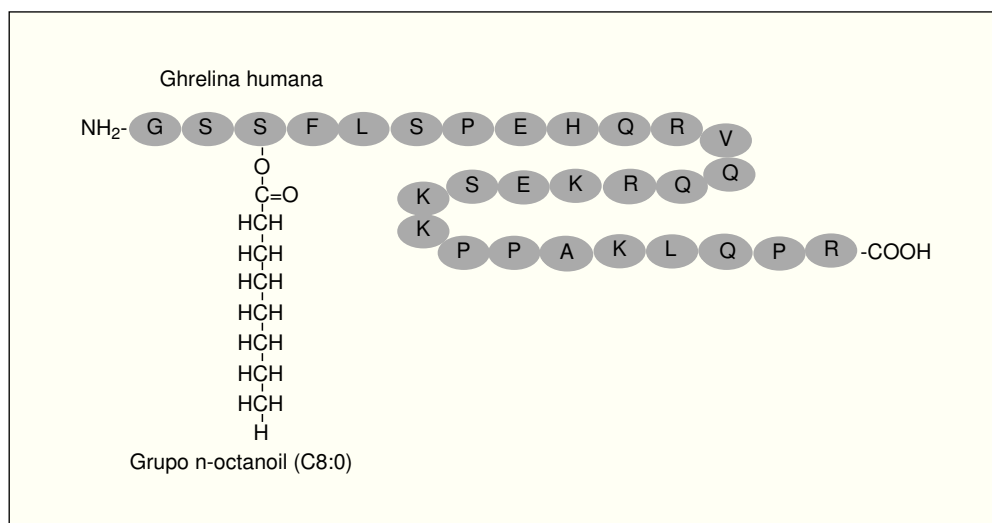


Fig. 1. Estructura de la molécula de ghrelina.

noyl)-Phe. Existe una variante, la Des-Gln 14-ghrelina que tiene la misma acilación en la serina 3 y es homóloga a la ghrelina, excepto porque le falta una glutamina. Es el resultado de un *splicing* alternativo del gen de la ghrelina y tiene la misma actividad que ella⁷. No obstante, el 75% de la ghrelina circula en forma no acilada. Al principio se creía que era una forma inactiva, pero hoy día se conocen otras funciones no endocrinas, como cardiovasculares y antiproliferativas. Probablemente, estas funciones se realicen uniéndose a otros subtipos de receptores diferentes de GHS1a^{8,9}.

Se conocen 2 subtipos del receptor GHS, el 1a y el 1b. El GHS1a se encuentra en el núcleo arcuato (área crucial en la regulación del apetito); en la adenohipófisis (especialmente en las células somatotropas), en áreas del sistema nervioso central extrahipotalámicas y en órganos como el estómago, el intestino, el páncreas, el riñón, el corazón y la aorta, así como en diferentes tumores pituitarios, de mama, de pulmón, de estómago y de páncreas¹⁰⁻¹³.

El subtipo GHS1b no se activa mediante los secretagogos sintéticos de la hormona de crecimiento (GH)¹¹. Esta distribución de los receptores no sólo ayuda a explicar el efecto de los GHS y de la ghrelina en la liberación de GH sino también en otras actividades biológicas endocrinas y no endocrinas, algunas de ellas relacionadas con la regulación del equilibrio energético.

FUNCIONES DE LA GHRELINA

Endocrinas

Actividad secretagoga de la GH

Es la función que primero se descubrió. Desde la década de los setenta se conocía la existencia del receptor GHS a través del cual sustancias sintéticas peptídicas, como el GHRP-6 (*GH releasing peptide*), o no

peptídicas, como la espiroindolina L-163,191 (MK-0677), estimulaban la liberación de GH incluso administrados de forma oral¹⁴. Sin embargo, no fue hasta 1999 cuando se descubrió el ligando endógeno de este receptor al que se le denominó *ghrelina*. El nombre de *ghrelina* deriva de la raíz protoindoeuropea *ghre*, que significa crecimiento, y el sufijo *relin*, que significa secreción (*for releasing substance*)¹.

La forma acilada es capaz de unirse al receptor GHS1a, activarlo y estimular la secreción de GH¹⁵.

Tiene un efecto sinérgico con la hormona liberadora de GH (GHRH) e indica que ambas actúan, al menos parcialmente, por diferentes mecanismos^{14,16}. Sin embargo, los GHS necesitan la integridad de la GHRH para poder estimular la GH. Los pacientes con una deficiencia del receptor de GHRH no muestran respuesta a la hexarelina (GHRP-6), mientras que sí se mantiene el efecto estimulador de prolactina o corticotropina (ACTH)¹⁷.

El efecto liberador de GH tiene diferencias marcadas con la edad: es mayor en la pubertad, se mantiene en la edad adulta y decrece con la vejez^{14,18}.

En la práctica, los GHS tienen utilidad como prueba diagnóstica del déficit de GH. La administración de GHRP-6 más GHRH es tan sensible y específica como la hipoglucemia insulínica, prueba considerada como el patrón oro para el diagnóstico del déficit de GH¹⁹.

Desde el punto de vista terapéutico, en niños, los GHS no parecen tan efectivos como el tratamiento con GH directamente, y en personas mayores podría ser útil como tratamiento anabolizante¹⁶.

Actividad secretagoga de la prolactina y ACTH

El efecto sobre la prolactina es escaso, con independencia de la edad y del sexo, probablemente, por efecto directo sobre las células somatotropas^{14,18}. El efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es similar al de la naloxona, la vasopresina o la hormona liberadora

de corticotropina (CRH) pero es más agudo^{8,14}. Es independiente del sexo pero no de la edad, ya que aumenta en la pubertad y en la vejez, y disminuye en la edad adulta¹⁸. La respuesta de la ACTH tiene contrarregulación negativa para el cortisol y, en pacientes con enfermedad de Cushing, se ha descrito una respuesta exagerada mayor que la que ocurre con la CRH^{14,20}. La ghrelina y los receptores GHS se expresan en tumores hipofisarios y otros tumores neuroendocrinos entre los que se incluyen tumores secretores de ACTH^{14,20}.

Actividad no endocrina

Actividad gástrica

La ghrelina comparte un 36% de identidad estructural con la motilina, y sus receptores también comparten un 52% de similitud. Sin embargo, la motilina no puede unirse al receptor GHS1a²¹⁻²³. La ghrelina, al igual que la motilina, estimula la secreción ácida y la motilidad gástrica en ratas^{24,25}, y las concentraciones circulantes de ghrelina se correlacionan con el tiempo de vaciado gástrico en humanos²⁶.

Actividad cardiovascular

Se ha demostrado la existencia de receptores GHS en diferentes tejidos cardiovasculares (ventrículos, aurículas, aorta, coronarias, carótida, endocardio y vena cava) en concentraciones a veces superiores a las encontradas en la hipófisis^{27,28}.

La administración de ghrelina en voluntarios jóvenes provoca un incremento del gasto cardíaco reduciendo la poscarga, sin aumentar la frecuencia cardíaca²⁹. También se ha observado que es capaz de prevenir la muerte inducida por doxorubicina de cardiomiocitos y células endoteliales en cultivo³⁰. El mismo efecto citoprotector se ha observado con la forma no acilada, por lo que se cree que debe existir otro subtipo de receptor de GHS cardíaco común para las formas acilada y no acilada de la ghrelina, cuya activación medie el efecto antiapoptótico en el sistema cardiovascular.

Actividad antiproliferativa

Existen receptores de GHS en diferentes tumores: carcinomas diferenciados de tiroides foliculares, papilares y carcinomas anaplásicos (no en medulares), así como en carcinomas de mama, carcinoides y adenocarcinoma de pulmón.

En las neoplasias de tiroides, los GHS inhiben el crecimiento de las células tumorales³¹.

En el caso de la mama, se han encontrado receptores GHS en los tumores tanto dependientes como independientes de estrógeno; sin embargo, en el tejido mamario normal no se han podido encontrar estos receptores. La ghrelina también inhibe la proliferación celular en el cáncer de mama.

Como ocurre en el sistema cardiovascular, el mismo efecto lo tiene tanto la forma acilada como la no acila-

da. Dado que la no acilada no puede unirse al receptor GHS1a, se cree que el efecto antiproliferativo en el cáncer de mama está mediado por un subtipo de receptor de GHS diferente del GHS1a¹².

Regulación del equilibrio energético

La ghrelina es uno de los más potentes orexígenos y agentes adipogénicos conocidos en la fisiopatología mamífera^{32,33}. La administración exógena de ghrelina a ratas produce un aumento de la ingesta y del peso, que no se debe a un crecimiento longitudinal o de la masa muscular sino a un aumento de la adiposidad y a una reducción de la utilización de las grasas^{32,34-36}. Este efecto es independiente de la secreción de GH³⁴, puesto que también ocurre en modelos de ratas deficitarias en esta hormona.

El efecto sobre la ingesta en ratones es dependiente de la dosis y se produce tanto si se administra por vía central como periférica³². Administrada por vía central tiene una potencia comparable a la del neuropéptido Y (y, por tanto, más potente que cualquier otro orexígeno)³³ y con un efecto más duradero que si se administra por vía periférica³⁴.

El aumento de la ingesta en ratas es inmediato (menos de 60 min)³³ y, al igual que en ratas, la administración de ghrelina en humanos provoca un incremento del apetito y de la ingesta³⁷.

La ghrelina forma parte del conjunto de señales periféricas (junto con la leptina, la insulina y los glucocorticoides) que permiten la regulación central del equilibrio energético.

Las 2 poblaciones neuronales más importantes en la regulación de la homeostasis energética en el hipotálamo son las orexígenas productoras de neuropéptido (NPY) y *agouti related peptide* (AGRP) y las anorexígenas productoras de la proopiomelanocortina (POMC) y *cocaine and amphetamine related transcript* (CART). Ambas poblaciones se encuentran en el núcleo arcuato del hipotálamo (libre de la barrera hematoencefálica). Están interconectadas y tienen una gran concentración de receptores para las hormonas mencionadas anteriormente. La ghrelina actúa mediante la activación de las neuronas productoras de NPY/AGRP (fig. 2).

Los agentes hipotalámicos NPY/AGRP y POMC/CART son capaces de regular el equilibrio energético, no sólo mediante la modificación del apetito sino también actuando sobre otros mecanismos como la actividad física, el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal³⁸.

En humanos, en situación de equilibrio energético positivo (obesidad, postingesta) las concentraciones de ghrelina están disminuidas^{10,26,39-43}. En sujetos sanos, la secreción de ghrelina sigue un ritmo circadiano, y muestra un incremento antes de cada comida así como una disminución de las concentraciones tras la ingesta. A este incremento preprandial se le ha atribuido un papel como señal para iniciar la ingesta⁴⁴. El efecto supresor de la comida no parece mediado por el aumento

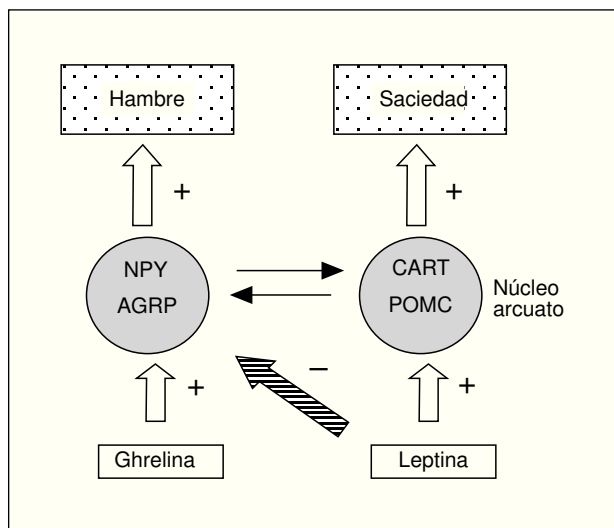


Fig. 2. Regulación hipotalámica de la homeostasis energética. AGRP: agouti related peptide; CART: cocaine and amphetamine related transcript; NPY: neuropéptido Y; POMC: proopiomelanocortina.

de insulinemia posprandial⁴³, ya que la reproducción del aumento de insulinemia posprandial mediante la infusión subcutánea de insulina no modifica las concentraciones de ghrelina. Esta supresión posprandial, por tanto, parece más bien mediada por el efecto local de los nutrientes a su paso por el intestino. Durante la noche, la secreción de ghrelina presenta un aumento máximo a las 2:00 h de la madrugada⁴¹.

En pacientes obesos, la ghrelina no disminuye después de la ingesta⁴⁵, tal como ocurre en sujetos sanos. No se sabe si esto ocurre porque las concentraciones ya están tan bajas que no pueden disminuir más o porque existe una disfunción posprandial de esta hormona que impide que sus concentraciones disminuyan y contribuyan, por tanto, a la falta de saciedad posprandial. Por el contrario, la pérdida de peso con dieta aumenta las concentraciones de ghrelina, y se especula que esta hormona podría ser la causante de la recuperación del peso a largo plazo^{40,46}. Otro método de pérdida de peso como el uso de banda gástrica ajustable también produce aumento de las concentraciones de ghrelina^{47,48} o no las modifica⁴⁹. En cambio, en varios estudios realizados en pacientes sometidos a *bypass* gástrico, las concentraciones de ghrelina persisten bajas y sin ritmo circadiano, lo que contribuye a la sensación de saciedad y a reducir voluntariamente el aporte de alimentos hipercalóricos^{40,50,51}.

La supresión de ghrelina podría explicar por qué el *bypass* gástrico es más efectivo para la pérdida de peso a largo plazo que la gastroplastia. Estas 2 intervenciones quirúrgicas provocan una restricción gástrica similar; sin embargo, sólo el *bypass* aísla las células productoras de ghrelina del contacto con los nutrientes. Por tanto, aunque el estómago vacío se asocia a un aumento de la ghrelina a corto plazo, es

posible que la ausencia permanente de comida en el estómago y el duodeno que se produce con el *bypass* cause una señal de estimulación continua que finalmente suprime la síntesis de ghrelina a través de un mecanismo de *override inhibition* (algo parecido a lo que ocurre con la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH])⁴⁰. Sin embargo, en un estudio reciente efectuado con 66 pacientes también sometidos a *bypass* gástrico se observa que las concentraciones de ghrelina aumentan a los 6 y los 12 meses tras la cirugía, comparadas con las concentraciones previas a la cirugía. Para estos autores, no hay evidencia de que el *bypass* gástrico *per se* tenga algún efecto sobre las concentraciones de ghrelina, sino más bien atribuyen el efecto a la pérdida de peso, dado que no encuentran diferencias en los valores de ghrelina entre 2 grupos de mujeres con índices de masa corporal similares, tras ser operadas o no de *bypass* gástrico⁵². Otros autores han observado que el efecto del *bypass* gástrico sobre las concentraciones de ghrelina depende del estado dinámico de la pérdida de peso; así, mientras los pacientes están en fase de pérdida de peso, las concentraciones de ghrelina aumentan respecto a las concentraciones basales; en cambio, en aquellos en quienes el peso ya se ha estabilizado, las concentraciones de ghrelina son parecidas a las previas⁵³. Estas observaciones podrían explicar las discrepancias entre los 2 estudios mencionados.

En pacientes con el síndrome de Prader-Willi (retardo mental, hipotonía neonatal, hipogonadismo hipogonadotropo, hiperfagia exagerada y tendencia a obesidad mórbida), las concentraciones basales de ghrelina están triplicadas o cuadruplicadas^{54,55}, a diferencia de lo que ocurre en individuos obesos sin este síndrome, en los que las concentraciones de esta hormona están disminuidas. Sin embargo, existe discrepancia en la supresión de las concentraciones de ghrelina posprandial: mientras que en un estudio no se suprimen⁵⁶, en otro sí lo hacen, y está supresión aumenta tras el tratamiento con octreotida subcutánea⁵⁷. Se ha sugerido que la hiperghrelinemia es en parte responsable de la hiperfagia observada en estos pacientes.

En situaciones de equilibrio energético negativo (ayuno, anorexia nerviosa, bulimia, cáncer o caquexia cardíaca), las concentraciones de ghrelina están elevadas como intento de preservación del estado catabólico^{35,40,44,58-62}. En la anorexia nerviosa, las concentraciones de ghrelina están elevadas y no disminuyen tras la ingesta⁶³. Cuando recuperan parcialmente el peso, las concentraciones descienden y vuelven a la normalidad. Se ha sugerido que en la anorexia nerviosa puede haber un cierto grado de resistencia a la ghrelina que justificaría el hecho de que estas personas, a pesar de tener las concentraciones elevadas, no tienen hambre⁶⁴. En la bulimia, las concentraciones pueden oscilar en función de los episodios de atracones y de fases purgativas, de forma que los pacientes con bulimia de tipo purgativo tienen concentraciones más elevadas de ghrelina que aquellos con bulimia de tipo no purgativo.

y que individuos sanos, a pesar de tener parámetros nutricionales similares. Además, tanto para la anorexia como para la bulimia, en aquellos pacientes que alternan atracones con fases purgativas existe una correlación entre las concentraciones de ghrelina y la frecuencia de estos episodios⁶⁵.

Aunque un estudio inicial apuntaba a que las concentraciones de ghrelina eran iguales en ambos sexos, estudios más recientes muestran que están más elevadas en mujeres, sobre todo en la fase folicular del ciclo menstrual⁶⁶.

Ghrelina y homeostasis glucosa-insulina

Efecto de la glucosa y/o la insulina sobre la ghrelina

Aunque la ingesta disminuye las concentraciones de ghrelina, y el ayuno las aumenta, el mecanismo que controla este proceso no se conoce con certeza; la insulina y/o la glucosa podrían desempeñar un papel importante. Sin embargo, los resultados de los estudios disponibles en la actualidad son contradictorios.

Shiia et al⁴¹, en un estudio con 28 individuos sanos, observan que, tras una sobrecarga oral de glucosa, las concentraciones de ghrelina disminuyen a los 30 min, con un nadir a los 60 min de hasta el 66% respecto al valor basal, mientras que las concentraciones no se modifican sólo con la ingesta hídrica. En este mismo estudio, tras la administración de glucosa intravenosa, las concentraciones de ghrelina también disminuyen y alcanzan un nadir del 68% a los 15 min. Este estudio sugiere que debe haber un sistema en las células productoras de ghrelina que responden a las concentraciones plasmáticas de glucosa.

Otros autores sugieren que el efecto supresor sobre las concentraciones de ghrelina está causado por la insulina con independencia de la glucemia, tras observar, en 11 voluntarios sanos a los que se les realizó un pinzamiento euglucémico, hipo o hiperglucémico, que la concentración de ghrelina disminuyó rápidamente a los 30 min, en respuesta a la infusión de insulina, y no se modificó aunque se variara la infusión de glucosa para mantener el estado euglucémico, hipo o hiperglucémico⁶⁷.

Un resultado similar es el que obtuvo Lucidi et al⁶⁸ realizando un pinzamiento euglucémico o hipoglucémico a individuos sanos. En ambos casos disminuyó la ghrelina de forma similar a los 30 min, con independencia de las concentraciones de glucosa. Otros autores, Saad et al⁶⁹ demostraron un efecto recíproco entre los valores de insulina y de ghrelina mediante un pinzamiento euglucémico en sujetos sanos. Así, se producía una supresión de las concentraciones de ghrelina entre el 19 y el 64% a los 90 o 135 min después de la infusión de insulina. A los 15 min de haber suspendido la infusión, las concentraciones de ghrelina permanecían suprimidas y a los 60 min ya habían alcanzado prácticamente los valores basales.

De todos estos estudios se deduce que la supresión de los valores de ghrelina por la insulina (a dosis fisiológicas) y/o la glucosa son rápidos y empiezan antes de 30 min; su efecto desaparece en aproximadamente 1 h.

Sin embargo, existe otro estudio que no observó efecto de la insulina a dosis fisiológicas sobre la ghrelina, pero sí a dosis prolongadas y suprafisiológicas (1.600 pmol/l)⁷⁰; por último, en un estudio en que participó nuestro grupo⁴³, no se pudo reproducir el efecto supuestamente supresor de la insulina administrada subcutánea para simular las concentraciones de insulinemia alcanzadas en una ingesta y la administración de glucosa intravenosa, para reproducir el aumento de glucemia posprandial, con lo que concluimos que los efectos de la ingesta requieren algún estímulo local producido por el paso del alimento a través del sistema digestivo, y no directamente de las concentraciones de glucemia e insulinemia alcanzadas después de la ingesta. Serán necesarios más estudios para dilucidar este mecanismo.

Efecto de la ghrelina sobre la glucosa y la insulina

En humanos, por el momento, sólo existe un estudio en que se ha demostrado que la administración de ghrelina por vía intravenosa (1 g/kg) provoca un aumento de las concentraciones de glucosa a los 15 min que persisten elevadas durante 165 min. Asimismo, la insulina disminuye a los 30 min con un nadir a los 45 min, y se mantiene por debajo del valor basal hasta los 105 min. Este efecto no se observó al administrar otro GHS, la GHRP-6, a la misma dosis⁷¹. El incremento de GH producido por la ghrelina fue superior al de la GHRP-6.

En animales, existen varios estudios, con resultados controvertidos. Así, se ha podido observar que la ghrelina es capaz tanto de inhibir como de estimular la secreción de insulina. Egido et al, en páncreas aislado de ratas, han observado que, tras infundir ghrelina, se reduce la secreción de insulina inducida por la glucosa, la arginina y el carbachol, y también la secreción de somatostatina inducida por arginina⁷². Reimer et al observaron, en islotes de páncreas de ratón aislados, que la ghrelina inhibe la secreción de insulina estimulada por la glucosa y que el efecto es independiente de la dosis, por lo que sugirieron que la célula beta podría ser una diana para la ghrelina⁷³. Por el contrario, entre los estudios que observan que la ghrelina estimula la secreción de insulina, cabe comentar los siguientes: Date et al demostraron que las células productoras de ghrelina se localizan en la periferia de los islotes pancreáticos y que la ghrelina es capaz de incrementar el calcio intracelular de la célula beta y estimular la secreción de insulina⁷⁴. Lee et al administraron ghrelina a ratas por vía intravenosa y observaron que, además de estimular la secreción de insulina, también se estimula la de gastrina⁷⁵.

Adeghate y Ponery también observaron que la ghrelina es capaz de estimular la insulina tanto en ratas diabéticas por estreptozotosina como en las no diabéticas⁷⁶.

De todo ello se deduce que quizá la ghrelina puede tener un papel ambivalente en la secreción de insulina y que en ciertas circunstancias puede prevalecer uno u otro efecto.

LA GHRELINA EN ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Diabetes mellitus tipo 2

No existen diferencias en las concentraciones de ghrelina entre individuos con diabetes mellitus tipo 2 e individuos sanos. Como ocurre en los individuos no diabéticos, los diabéticos obesos tienen concentraciones de ghrelina basales inferiores a los no obesos. Las concentraciones de ghrelina en ayunas se correlacionan negativamente con el índice de masa corporal al igual que en los no diabéticos, y después de una sobrecarga oral de glucosa disminuyen significativamente hasta un 69% del valor basal⁴¹.

Acromegalia

En los pacientes con acromegalia activa, los valores de ghrelina son más bajos y se suprimen con la sobrecarga oral de glucosa. Tras la cirugía, la concentración plasmática de ghrelina aumenta al normalizarse la GH y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); en contra, el tratamiento con preparados con octreotida de larga duración disminuye las concentraciones de ghrelina de forma persistente. Queda por determinar si la alteración de la concentración de ghrelina puede provocar cambios en la composición corporal en la acromegalia⁷⁷.

Hepatopatía crónica

En pacientes con cirrosis estadio Child C, las concentraciones de ghrelina están aumentadas, con independencia de la etiología, y no se correlacionan con la función hepática, aunque sí con los parámetros clínicos (hemorragia digestiva alta, ascitis y encefalopatía) y bioquímicos (anemia, marcadores inflamatorios, disfunción renal e hipoglucemia). En el carcinoma hepatocelular se observa una correlación inversa entre la alfafetoproteína y las concentraciones de ghrelina⁷⁸.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal terminal tienen las concentraciones de ghrelina no acilada en plasma elevadas y se correlacionan con la creatinina sérica. Por lo tanto, es posible que la ghrelina no acilada se elimine o degrade en el riñón⁷⁹.

Síndrome del ovario poliquístico

Las concentraciones de ghrelina son significativamente inferiores en mujeres con síndrome del ovario poliquístico, tanto obesas como delgadas, respecto a las mujeres sanas. La ghrelina se correlaciona positivamente con el grado de resistencia a la insulina, de forma que el tratamiento con metformina disminuye la resistencia a la insulina y también las concentraciones de ghrelina. La concentración de ghrelina no se correlaciona con otros parámetros de hiperandrogenismo, con el cociente hormona luteinizante (LH)/hormona foliculostimulante (FSH), el índice de masa corporal, la insulina o la glucosa en ayunas⁸⁰. Sin embargo, en un estudio posterior se encontró una correlación negativa entre la ghrelina y la androstendiona y no con otros andrógenos en mujeres obesas con síndrome del ovario poliquístico y correlación, en este caso negativa, con marcadores de resistencia a la insulina. Además, el tratamiento con dieta junto con metformina no modifica las concentraciones de ghrelina, a pesar de una significativa pérdida de peso⁸¹.

Síndrome de intestino corto

La ghrelina está disminuida en pacientes con malnutrición secundaria al síndrome de intestino corto, probablemente debido a una disminución de la masa de tejido capaz de secretar ghrelina⁸².

Hipertiroidismo

En pacientes con hipertiroidismo, la ghrelina está disminuida tanto en ayunas como postingesta, al contrario de lo que se podría suponer por ser el hipertiroidismo un estado de equilibrio energético negativo. Después del tratamiento con metimazol, las concentraciones de ghrelina vuelven a la normalidad⁸³.

Infección por *Helicobacter pylori*

No se han observado diferencias en las concentraciones plasmáticas de ghrelina entre individuos con o sin infección por *Helicobacter pylori* para un mismo índice de masa corporal, edad y sensibilidad a la insulina⁸⁴. En cambio, se ha observado que tras la erradicación de *Helicobacter pylori* se produce un aumento de las concentraciones de ghrelina⁸⁵, que podría contribuir al aumento del apetito y a la mejoría concomitante de los parámetros nutricionales observados en estos pacientes⁸⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal M, 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;141:4255-61.
3. Gualillo O, Caminos E, Blancos M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001;142:788-94.
4. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Letters* 2000;486:231-6.
5. Korbonits M, Kojima M, Grossman A. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001;14:101-4.
6. Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio 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;87:1300-8.
7. 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;275:21995-2000.
8. Bowers C. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1464-9.
9. 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;279:909-13.
10. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Herman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;40:235-54.
11. Howard A, Feighner S, Cully D, Arena J, Liberato P, Rosenblum C, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273:975-77.
12. Cassoni P, Papotti M, Ghè C, Catapano F, Sapino A, Grazziani 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;86:1738-45.
13. Korbonits M, Bustin S, Kojima M, Jordan S, Adams E, Lowe D, 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;86:881-7.
14. Ghigo E, Arvat E, Giordano R, Broglio F, Gianotti L, Maccario M, et al. Biological activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001;14:87-93.
15. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Díezuez C, et al. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23:493-5.
16. Smith R, Van der Ploeg L, Howard A, Feighner S, Cheng K, Hickey G, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocrine Rev* 1997;18:621-45.
17. Maheshwari H, Rahim A, Shalet M, Baumann G. Selective lack of growth hormone (GH) response to the GH-releasing peptide hexarelin in patients with GH-releasing hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:956-9.
18. Arvat E, Giordano R, Broglio F, Gianotti L, Di Vito L, Bisi G, et al. GH secretagogues in aging. *J Anti-Aging Med* 2000;3:149-58.
19. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Páramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide 6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356:1137-42.
20. Korbonits M, Jacobs RA, Aylwin SJ, Burrin JM, Dahia PL, Monson JP, et al. Expression of the growth hormone secretagogue receptor in pituitary adenomas and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3624-30.
21. Smith R, Leonard R, Bailey A, Palya O, Feighner S, Tan C, et al. Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 2001;14:9-14.
22. 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;120:337-45.
23. Folwaczny C, Chang J, Tschöp M. Ghrelin and motilin: two sides of one coin? *Eur J Endocrinol* 2001;144:R1-3.
24. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:905-8.
25. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:904-7.
26. Tschöp M, Wawarta R, Riepl R, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-pandrial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:RC19-21.
27. Papotti M, Ghè C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3803-7.
28. Muccioli G, Broglio F, Valetto MR, Ghè C, Catapano F, Graziani A, et al. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system. *Ann Endocrinol* 2000;61:27-31.
29. 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 Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001;280:R1483-7.
30. Filigheddu N, Fubini A, Baldanzi G, Cutrupi S, Ghè C, Catapano F, et al. Hexarelin protects H9C2 cardiomyocytes from doxorubicin-induced cell death. *Endocrine* 2001;14:113-9.
31. Cassoni P, Papotti M, Catapano F, Ghè C, Deghenghi R, Ghigo E, et al. Specific binding sites for synthetic growth hormone secretagogues in non-tumoral and neoplastic human thyroid tissue. *J Endocrinol* 2000;165:139-46.
32. Tschöp M, Smiley D, Heiman M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
33. Wren A, Small C, Ward H, Murphy K, Dakin C, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;141:4325-8.
34. 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;409:194-8.
35. Tschöp M, Statnick M, Suter T, Heiman M. GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein. *Endocrinology* 2002;143:558-68.
36. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal le IJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001;50:2540-7.
37. 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.
38. Sainsbury A, Cooney G, Herzog H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:623-37.
39. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman M. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
40. Cummings D, Weigle D, Frayo S, Breen P, Ma M, Dellinger E, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-32.
41. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal M, 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;87:240-4.

42. 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;56:203-6.
43. Caixàs A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer FX, Lafarrère B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1902-6.
44. Cummings D, Purnell J, Frayo R, Schmidova K, Wisse B, Weigle D. A preprandrial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1-6.
45. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JPH. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2984-7.
46. Hansen T, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen J, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:203-6.
47. Frühbeck G, Díez-Caballero A, Gil M J, Montero I, Gómez-Ambrosi J, Salvador J. Plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depend on the functional integrity of the fundus [in press]. *Int J Obes*.
48. Cummings DE, Coupaye M, Frayo RS, Guy-Grand B, Basdevant A, Clement K. Weight loss caused by adjustable gastric banding increases plasma ghrelin levels in humans. 85th Annual Meeting of The Endocrine Society; 2003; Philadelphia [abstract OR33-3].
49. Hanusch-Enserer U, Brabant G, Roden M. Ghrelin concentrations in morbidly obese patients after adjustable gastric banding. *N Engl J Med* 2003;348:2159-60.
50. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003;13:17-22.
51. Tritos NA, Mun E, Bertkau A, Grayson R, Maratos-Flier E, Goldfine A. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res* 2003;11: 919-24.
52. Holdstock C, Engström B, Öhrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric by-pass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3177-83.
53. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflo- ne K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric by- pass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.
54. Cummings D, Clement K, Purnell J, Vaisse C, Foster K, Frayo R, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nature* 2002;8:643-4.
55. Haqq A, Farooqi S, O'Rahilly S, Stadler D, Rosenfeld R, Pratt K, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:174-8.
56. Delparigi A, Tschöp M, Heiman M, Salbe A, Vozarova B, Sell S, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5461-4.
57. Haqq A, Stadler D, Rosenfeld R, Pratt K, Weigle D, Frayo R, et al. Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3573-6.
58. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda S, Akami- zu 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;86:4753-8.
59. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiya T, Naka- zato M, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002;146:R1-3.
60. Nagaya N, Vematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Oku- mura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationship between ghre- lin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-8.
61. Wise BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cummings DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin recep- tors in rats. *Endocrinology* 2001;142:3292-301.
62. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Equilibrium in ghrelin and leptin plasma levels in anore- xia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:109-16.
63. Nedvídková J, Krykorková I, Barták V, Papezová H, Gold P, Alesci S, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghre- lin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1678-82.
64. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin con- centrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:R5-9.
65. Tanaka M, Naruo T, Nagai N, Kuroki N, Shiya T, Nakazato M, et al. Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *J Psychiatric Res* 2003;37: 17-22.
66. Barkan A, Dimaraki E, Jessup S, Symons K, Ermolenko M, Jaffe C. 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: 2180-4.
67. Flanagan D, Evans M, Monsod T, Rife F, Heptulla R, Tambor- lane W, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E313-6.
68. Lucidi P, Murdolo G, Di Loreto C, De Cicco A, Parlanti N, Fan- nelli C, et al. Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counterregulation of insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2002;51:2911-4.
69. Saad M, Bernaba B, Hwu C, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3997-4000.
70. Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin. *Diabetes* 2003;52:16-20.
71. Brolgio 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;86:5083-6.
72. Egido E, Rodríguez-Gallardo J, Silvestre R, Marco J. Inhibi- tory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin se- cretion. *Eur J Endocrinol* 2002;146:241-4.
73. Reimer M, Pacini G, Ahrén B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2003;144:916-21.
74. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal M, Ho- soda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51: 124-9.
75. Lee H, Wang G, Englander E, Kojima M, Greeley G. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002;143:185-90.
76. Adeghate E, Ponery A. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocri- nol* 2002;14:555-60.
77. Freda P, Reyes C, Conwell I, Sundeen R, Wardlaw S. Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-ac- ting octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2037-44.
78. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003;38:447-54.
79. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin

- concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2748-2.
80. Schöfl C, Horn R, Schill T, Schlösser H, Müller M, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4607-10.
 81. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman M, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;87:5625-9.
 82. Krsek M, Rosická M, Haluzík M, Svobodová J, Kotrlíková E, Justová V, et al. Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome. *Endocr Res* 2002;28:27-33.
 83. Riis A, Hansen T, Møller N, Weeke J, Jørgensen J. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:853-7.
 84. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozsahin A, Guvener N. *Helicobacter pylori* has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003;48:423-6.
 85. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003;52:637-40.
 86. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Hanai H. Effect of helicobacter infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;4:799-806.