

# GRELINA EN REGULACIÓN DEL APETITO Y PAPEL EN OBESIDAD Y TRASTORNOS ALIMENTARIOS: ABORDAJES TERAPÉUTICOS. Revisión

Sonia Tucci

School of Psychology, University of Liverpool, Eleanor Rathbone Building, Bedford Street South, Liverpool L69 7ZA, England

## RESUMEN

La grelina es una hormona peptídica secretada principalmente por el estómago. Fue descrita inicialmente como un factor estimulador de la secreción de hormona de crecimiento. Sin embargo pronto se descubrió que también juega un papel importante en la regulación del comportamiento alimentario tanto en animales como en humanos; la grelina estimula el apetito y por lo tanto está implicada en el control del balance energético y peso corporal. La regulación anormal de los niveles de grelina conduce tanto a sobre peso como a bajo peso. Adicionalmente, parece ser que la eficacia de las diferentes estrategias utilizadas en el control del peso corporal depende en parte en su capacidad de modificar los niveles plasmáticos de grelina. Mientras que los efectos de la grelina han sido relativamente bien documentados, los mecanismos responsables de sus efectos están siendo continuamente investigados y actualizados. Como consecuencia de esto, actualmente se están comenzando a desarrollar una serie de aplicaciones clínicas para los agonistas y antagonistas grelinérgicos. El propósito de esta revisión es proveer información actualizada sobre el mecanismo de acción y papel de la grelina en regulación de la ingesta alimentaria y el balance energético. También se discutirá brevemente el papel de dicha hormona como blanco potencial de drogas para el tratamiento de la obesidad y caquexia.

**Palabras claves:** Homeostasis energética, metabolismo, peso, grasa corporal, hipotálamo, bulimia.

## ABSTRACT

Ghrelin is a peptide hormone secreted by the stomach. It was initially described as a stimulant of growth hormone secretion. Soon, however, it was discovered to play an important role in feeding behaviour in animals and in appetite regulation in man: ghrelin stimulates appetite, and as such is an orexigenic peptide implicated in energy balance mechanisms and weight gain. Abnormal ghrelin activity leads to over- or underweight. Additionally, the efficacy of different treatment strategies against obesity seems to be related to modifications in plasma ghrelin levels. Whereas the effects of ghrelin in the regulation of appetite, food intake and energy homeostasis have been fairly well documented, the pathways responsible for the effects of ghrelin are now increasingly being understood. As a consequence, clinical applications of ghrelin are now being developed. The purpose of this review is to provide updated information on the role of ghrelin in food intake and energy homeostasis, and on its mechanism of action. Moreover, the potential of ghrelin as a target for drugs to treat cachexia and obesity will be discussed.

**Key words:** Energy homeostasis, metabolism, appetite, weight, body fat, hypothalamus, bulimia anorexia.

## REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL APETITO

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial que acarrea numerosas complicaciones. Puede definirse como un exceso de grasa corporal que por lo general, y no siempre, va acompañado por un incremento del peso corporal. Un individuo es catalogado como obeso cuando su índice de masa corporal (IMC) es igual o mayor de 30 <sup>[1]</sup>. La obesidad es un factor de riesgo conocido para enfermedades crónicas que limitan y acortan la vida como: diabetes, cardiopatías, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares y algunas

formas de cáncer entre otras <sup>[2-4]</sup>. Debido al aumento en la mortalidad y morbilidad a que la obesidad acarrea y que dicho problema está adquiriendo las características de una auténtica epidemia, grandes esfuerzos se están dedicando al entendimiento de los mecanismos responsables del control del apetito y balance energético.

El control del peso y de la composición corporal dependen del balance entre la energía ingerida, y la energía gastada por el organismo. Este balance energético está regulado por mecanismos que actúan a corto plazo, por ejemplo, el ciclo ingesta-saciedad

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Mayo 2008.

Dirigir correspondencia a: Dra. Sonia Tucci. [sonia.tucci@liv.ac.uk](mailto:sonia.tucci@liv.ac.uk)

que ocurre diariamente, y también por mecanismos que controlan el peso corporal a largo plazo permitiendo un mantenimiento relativamente estable del peso corporal a pesar de fluctuaciones diarias en la dieta y gasto energético. El comportamiento alimentario a corto plazo está controlado por una serie de señales hormonales, psicológicas y neurales que se originan en el tracto gastrointestinal. El control del mantenimiento relativamente estable del peso corporal a largo plazo se encuentra a cargo de factores hormonales como la insulina y la leptina, que aunados a niveles plasmáticos de nutrientes circulantes indican al sistema nervioso central (SNC) el estado de los depósitos de energía (en forma de grasa). Todas estas señales convergen en el SNC donde finalmente se define el comportamiento alimentario. Inicialmente se pensó que el sistema fisiológico de regulación del apetito en el SNC se encontraba exclusivamente en el hipotálamo ya que lesiones en las diversas áreas de esta estructura afectaban el comportamiento alimentario y la regulación del peso corporal. Por ejemplo, las lesiones bilaterales del hipotálamo ventromedial producían hiperfagia y obesidad, mientras que las lesiones del hipotálamo lateral se traducían en afagia y pérdida de peso [5-7]. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado que existen otras áreas en el cerebro implicadas en la regulación del apetito, y que en dicha regulación ciertos neurotransmisores como los neuropéptidos juegan un papel fundamental. Aunados a estos mecanismos de regulación central existen otras sustancias que se originan en la periferia, la mayoría constituidas por péptidos (insulina, péptido similar al glucagón GLP-1, leptina) así como la glucosa y otras sustancias producidas por el metabolismo, que también ejercen una influencia poderosa en la regulación del apetito y peso corporal tanto a corto como a largo plazo. El control a corto plazo de la ingesta involucra no solo al SNC sino también a otros órganos como las glándulas suprarrenales, el páncreas y el tracto digestivo. El tejido adiposo juega un importante papel en la regulación a largo plazo del peso corporal, esto mediante la producción de varios mediadores endocrinos y paracrinos como la leptina, adiponectina, resistina y factor de necrosis tumoral alfa<sup>[8]</sup>. En vista de que un déficit energético compromete al final la sobrevivencia del organismo, no es sorprendente que las vías más predominantes sean aquellas destinadas a aumentar la ingesta y a disminuir el gasto energético.

Como se dijo anteriormente, existen numerosas sustancias, producidas fuera del SNC que intervienen en la regulación del apetito. La mayoría

son péptidos, de los cuales los más estudiados son el péptido intestinal Y (PYY), GLP-1, la insulina, la colecistoquinina, la leptina y la grelina. Todos estos factores, a excepción de la grelina, inhiben el apetito. Dichos factores periféricos actúan sobre los neuropéptidos del sistema nervioso central, ya sea directamente, o a través de la estimulación del nervio vago. La presente revisión se enfocará en el papel de la grelina en la regulación del apetito y peso corporal. La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos. Es uno de los ligandos endógenos (además del factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRH) y somatostatina para el receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R). El descubrimiento de dicha hormona fue el resultado de la llamada "farmacología reversa" la cual empezó con el desarrollo de los secretagogos artificiales de la GHRH, siguió con la clonación del receptor y finalmente con la identificación del ligando natural<sup>[9]</sup>. Tanto en ratas como en humanos, la grelina, al unirse a su receptor en las células somatotropas, induce, de una manera específica, dosis dependiente y con mayor potencia que el GHRH, la liberación de la hormona de crecimiento<sup>[10]</sup>. La grelina posee una característica única que la diferencia de otros péptidos y parece ser crucial para su actividad biológica, la cual es la presencia de un grupo octanoil unido a la serina en posición 3. Este resto altamente hidrofóbico le confiere a la grelina la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse al subtipo 1a del GHS-R. La variante no acilada de grelina, que posee mayores concentraciones plasmáticas se une al subtipo 1b del GHS-R, el significado fisiológico de esta interacción no está aun totalmente clarificado<sup>[11]</sup>. La grelina es producida predominantemente por el estómago; pero también otros tejidos la producen, como la hipófisis (concretamente las células somatotropas, lactotropas y tiotropas<sup>[12]</sup>), varios núcleos del hipotálamo,<sup>[9, 13]</sup> placenta<sup>[14]</sup> y corazón<sup>[15]</sup>. Además de estos tejidos, el hígado, el páncreas endocrino, las gónadas, los pulmones y los linfocitos también expresan pequeñas cantidades de grelina<sup>[16]</sup>. Esta variada distribución sugiere que la grelina posee un amplio espectro de actividades biológicas. Dentro de los efectos biológicos de dicha hormona se encuentran la regulación de la motilidad y secreción ácida gástrica, secreción pancreática, metabolismo lipídico y de la glucosa, proliferación celular y también posee una acción antiinflamatoria y cardiovascular. De manera muy importante, la grelina aumenta el apetito y la ingesta alimentaria, aumenta los depósitos grasos y finalmente, el peso corporal. Como se describirá a continuación, la

grelina juega un papel importante en el control tanto a corto como a largo plazo.

### **MECANISMOS FISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LOS EFECTOS DE LA GRELINA**

La grelina aumenta el apetito mediante su acción en varios núcleos hipotalámicos como el núcleo arcuato, núcleo paraventricular e hipotálamo lateral. El núcleo arcuato del hipotálamo contiene dos poblaciones neuronales involucradas en el control de la ingesta alimentaria. El primer grupo contiene neuronas que expresan neuropéptido Y (NPY) y la proteína asociada a agouti (AGRP), los cuales estimulan el apetito. El segundo grupo contiene neuronas que expresan pro-opiomelanocortina (POMC), el precursor de la hormona estimulante de alfa melanocitos (α-MSH), y el transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART), los cuales inhiben el apetito<sup>[17]</sup>. El núcleo paraventricular del hipotálamo y el hipotálamo lateral contienen neuronas que producen neuropéptidos orexigénicos<sup>[18]</sup>. La expresión de grelina se ha identificado en neuronas del núcleo arcuato y también en un grupo neuronal previamente no caracterizado adyacente al tercer ventrículo entre los núcleos dorsal, ventral, paraventricular, y arcuato. Estas neuronas envían eferentes a neuronas productoras de NPY, AGRP, POMC y orexinas<sup>[13]</sup>. La grelina parece estimular el apetito y la ingesta alimentaria mediante acciones tanto en las vías orexigénicas como anorexigénicas del hipotálamo.

### **VÍA OREXIGÉNICA CENTRAL**

La grelina ejerce un efecto excitatorio sobre neuronas productoras de NPY/AGRP<sup>[13]</sup>. En ratas, la administración intracerebroventricular de grelina induce una súper expresión de los ARNm de NPY and AGRP<sup>[19]</sup>. La inhibición de NPY y AGRP endógenos mediante anticuerpos anti-NPY y anti-AGRP, y por antagonistas de los receptores Y1 y Y5 bloquea el efecto de estimulador del apetito de la grelina<sup>[20]</sup>. Aun mas, en ratones con represión deliberada de los genes que codifican para NPY o AGRP, el efecto estimulador de la grelina se atenúa considerablemente<sup>[21]</sup> y la ablación de la neuronas NPY/AGRP suprime completamente las respuestas alimentarias a la grelina<sup>[22]</sup>. En humanos la grelina aumenta los niveles circulantes de NPY<sup>[23]</sup>. Todos estos datos indican que la grelina activa las neuronas hipotalámicas productoras de NPY/AGRP induciendo la producción de dichos péptidos y consecuentemente aumentando la ingesta alimentaria.

La administración intracerebroventricular de grelina también activa el núcleo paraventricular y el hipotálamo lateral incluyendo las neuronas productoras de orexinas<sup>[24]</sup>. Se ha demostrado que *in-vitro* la grelina activa a las neuronas que expresan orexinas (neuropéptidos hipotalámicos orexigénicos)<sup>[25]</sup>. La estimulación del apetito inducida por grelina no es evidente en ratones con represión deliberada de los genes para orexina y en ratones pre-administrados con anticuerpos antiorexinas<sup>[26]</sup>.

La administración sistémica de grelina induce aumentos de noradrenalina en el núcleo arcuato y la destrucción de neuronas que expresan dopamina [beta]-hidroxilasa elimina el efecto estimulante del apetito de la grelina, lo cual sugiere que la grelina estimula la ingesta alimentaria por lo menos en parte a través del sistema noradrenérgico<sup>[27]</sup>.

### **VIA ANOREXIGÉNICA CENTRAL**

Parece ser que la grelina ejerce un efecto inhibitorio sobre las neuronas productoras de POMC, previniendo así la liberación del péptido anorexigénico α-MSH<sup>[28]</sup>. CART inhibe la ingesta y es expresado tanto por aferentes vagales como por neuronas hipotalámicas. En ratas, la administración de grelina disminuye la expresión de CART en neuronas aferentes vagales<sup>[29]</sup> mientras que el bloqueo periférico de la grelina mediante anticuerpos específicos anti-grelina aumenta la expresión de CART en el núcleo paraventricular del hipotálamo<sup>[30]</sup>.

### **VÍA VAGAL**

La grelina también parece estimular el apetito a través de acciones en el nervio vago. En humanos y ratas, la presencia del receptor para grelina en neuronas aferentes al ganglio nodoso sugiere que el nervio vago pueda transmitir la señal de grelina del estómago al SNC<sup>[31, 32]</sup>. En ratas, la vagotomía o la aplicación de una neurotoxina aferente suprime la inducción de la ingesta producida por grelina<sup>[33]</sup>. Igualmente, los pacientes con vagotomía son resistentes a los efectos estimuladores del apetito de la grelina<sup>[34]</sup>. Así, a través de la estimulación de GHS-R en aferentes vagales, la señal grelinérgica puede alcanzar el núcleo del tracto solitario, el cual a su vez se comunica con el hipotálamo para incitar la ingesta.

### **HOMEOSTASIS ENERGÉTICA**

Además del papel de regulación de la ingesta a corto plazo, la grelina también parece jugar un papel en la regulación del peso corporal a largo plazo.

Los niveles plasmáticos de grelina están inversamente correlacionados con el IMC. Dichos niveles están aumentados en la anorexia nerviosa y caquexia y están disminuidos en individuos obesos. El nivel plasmático de grelina fluctúa de una manera compensatoria según las variaciones en el peso corporal [35]. Así, los niveles bajan cuando el peso corporal aumenta como consecuencia de un aumento en la ingesta [36], embarazo [37], tratamiento con olanzapina [38] o dietas con elevado contenido de grasas [39]. Por el contrario, la pérdida de peso induce un incremento en los niveles plasmáticos de grelina, como por ejemplo, en la pérdida de peso por restricción alimentaria [40] y ejercicio crónico a largo plazo (no durante el ejercicio agudo) [41], caquexia inducida por anorexia [35], insuficiencia cardíaca congestiva severa [42], cáncer de mama, colon y pulmón [43, 44]. Sin embargo, la información sobre los niveles de grelina después de la pérdida de peso inducida por los bypasses gástricos es controversial ya que algunos estudios reportan disminución [45, 46] <http://gateway.tx.ovid.com/gw2/ovidweb.>, ningún cambio [47, 48] o un aumento [49, 50].

*In vivo*, la administración crónica de grelina induce aumento del tejido adiposo [51]. La grelina aumenta el peso corporal no sólo como consecuencia de un aumento de la ingesta, sino también por una reducción en el consumo de energía, disminución de la utilización de las grasas y aumento en la utilización de carbohidratos [52]. De hecho, la grelina parece tener un efecto sobre el metabolismo de los adipocitos. *In vitro*, la grelina estimula la diferenciación de los preadipocitos, [53] inhibe la apoptosis de los adipocitos, [54] y bloquea la lipólisis [55]. La infusión crónica de grelina inhibe la oxidación lipídica y aumenta la lipogénesis y captura de triglicéridos en adipocitos blancos [56]. La grelina también mejora la retención de tejido magro [57]. En individuos ancianos y después de la pérdida de peso inducida por dieta los niveles de grelina aumentan con una reducción de la masa magra, especialmente músculo esquelético pero sin cambios en el tejido graso [40, 58].

Las observaciones en ratones con represión deliberada de los genes para grelina sugieren un papel fisiológico para dicha hormona en la homeostasis energética. En relación al tamaño, tasa de crecimiento, ingesta, composición corporal, reproducción, comportamiento y patología tisular, el fenotipo de estos ratones es similar al de ratones normales [59]. Sin embargo, los ratones jóvenes con represión deliberada de los genes para grelina son resistentes al aumento de peso causado por una dieta

alta en grasa. Estos ratones presentan menos adiposidad, un mayor consumo de energía y actividad locomotora. Esto sugiere que la grelina juega un papel incitando el almacenamiento de grasa y disminuyendo el gasto energético [60].

En pacientes con síndrome de Prader-Willi (SPW), un trastorno genético caracterizado por retardo mental e hiperfagia que conlleva a obesidad severa, los niveles plasmáticos de grelina están más elevados que en sujetos sanos y no disminuyen después de la ingesta [61]. Otros estudios muestran que en estos pacientes los niveles de grelina decrecen post prandialmente, pero en un grado menor que en sujetos obesos y delgados [62, 63]. Esta supresión de grelina atenuada puede deberse a una supresión del incremento post prandial de PYY, un péptido anorexigénico que disminuye los niveles post prandiales de grelina. Los bajos niveles de PYY podrían explicar en parte los altos niveles de grelina observados en pacientes con SPW [62]. Es interesante hacer notar que los niños menores de 5 años con SPW presentan niveles normales de grelina. A esta edad, dichos niños aun no han desarrollado hiperfagia y obesidad lo cual sugiere que los niveles de grelina aumentan al comenzar la obesidad. [64] Esto podría indicar que la grelina puede ser responsable, al menos en parte del apetito insaciable y la consecuente obesidad de estos pacientes.

## OBESIDAD

### Estudios en animales

En ratas, la administración de grelina por vía intracerebroventricular, intravenosa o subcutánea estimula la ingesta alimentaria, disminuye el gasto energético e induce aumento de peso [20]. En ratones *db/db*, que es un modelo de obesidad caracterizada por mutaciones en el gen del receptor de la leptina, la expresión de ARNm de grelina en el fundus gástrico, está disminuida comparada con la de ratones control [65]. Estas alteraciones en la expresión de grelina podrían representar un mecanismo de adaptación fisiológica al balance energético positivo que se produce en la obesidad.

### Estudios en humanos

En humanos la administración intravenosa de grelina aumenta el apetito y estimula la ingesta alimentaria [66]. La grelina es la única hormona circulante conocida que promueve la ingesta después de su administración sistémica. Los niveles de grelina aumentan con el ayuno y decaen abruptamente 30 minutos después de comer, lo que sugiere que dicha hormona pueda actuar como una señal para el inicio

de la ingesta<sup>[67]</sup>; dicha disminución es independiente del valor calórico del alimento ingerido. Es sujetos en ayunas los niveles de grelina muestran un ritmo circadiano similar al de personas que toman tres comidas diarias<sup>[68, 69]</sup>. En sujetos obesos los niveles de grelina están disminuidos<sup>[70]</sup>. El 6,3% de pacientes obesos posee una mutación en el gen de la grelina lo que sugiere que mutaciones en dicho gen podrían jugar un papel importante en la etiopatología de ciertos tipos de obesidad<sup>[71]</sup>.

Estudios que han cuantificado los niveles de grelina en pacientes obesos sometidos a bypass gástrico, muestran resultados controversiales; algunos observan disminución<sup>[45]</sup> mientras que otros no observan cambios o incremento<sup>[72]</sup>. En el futuro, más estudios son necesarios para dilucidar el efecto de la cirugía gastrointestinal sobre los niveles circulantes de grelina y clarificar el mecanismo de regulación de la secreción diurna de grelina en pacientes tratados con bypass gástrico.

### **Anorexia y caquexia**

En estados de malnutrición como la anorexia y caquexia, los niveles plasmáticos de grelina se encuentran muy elevados y en el caso de la anorexia nerviosa se ha comprobado que la recuperación de peso normaliza los niveles plasmáticos de grelina hasta valores idénticos a los obtenidos en sujetos normales<sup>[73]</sup>.

En ayuno, los niveles plasmáticos de grelina están significativamente más elevados en pacientes con anorexia nerviosa que en controles; en ambos grupos, dichos niveles muestran una correlación negativa con el porcentaje de grasa corporal. Las mujeres con anorexia nerviosa no presentan una caída aguda de los niveles de grelina plasmática después de la ingesta. Esta respuesta anómala pudiese ser parte de un proceso adaptativo a la restricción de alimentos continuada, que tiene como finalidad restaurar la conducta alimentaria normal. La caquexia es un estado catabólico caracterizado por pérdida de peso y de masa muscular, ocurre frecuentemente en pacientes con determinadas patologías como el cáncer o la enfermedad cardíaca crónica. En pacientes con caquexia, los niveles de grelina plasmática están muy elevados<sup>[42, 43]</sup>. Esto podría sugerir que teniendo en cuenta el hecho de que la grelina actúa induciendo un balance energético positivo, el incremento de los niveles plasmático de grelina que se produce en pacientes con caquexia podría representar un mecanismo compensatorio del desequilibrio catabólico-anabólico típico de esta alteración.

### **Bulimia**

La bulimia nerviosa se caracteriza por episodios de ingesta incontrolada seguidos normalmente de métodos inapropiados de control de peso como inducción del vómito, uso de laxantes, enemas, o medicamentos que producen un incremento en la producción de orina, así como ayuno prolongado o ejercicio excesivo con la finalidad de controlar el peso. Los pacientes con bulimia nerviosa acompañada de episodios de vómitos, presentan unos niveles plasmáticos de grelina mucho mayores que en los pacientes con bulimia nerviosa sin vómitos. Se ha postulado que la hiperactividad aferente vagal podría ser un factor importante, relacionado con la patofisiología de la bulimia nerviosa<sup>[74]</sup>. Se ha visto que existe un mecanismo de regulación entre los péptidos intestinales y el sistema vago, en este contexto, la grelina pudiese actuar como un sistema de retroalimentación por la vía vagal<sup>[75]</sup>. Podría ocurrir que en la hiperactividad vagal aferente típica de pacientes con bulimia nerviosa estuviese incrementado el nivel de grelina circulante<sup>[76]</sup>.

### **APLICACIONES CLÍNICAS POTENCIALES**

En vista de que la grelina estimula la ingesta alimentaria, los agonistas y antagonistas grelinérgicos tienen utilización principalmente en el tratamiento de la caquexia y obesidad respectivamente. Aunque los pacientes con caquexia tienen niveles plasmáticos de grelina aumentados, en modelos animales de caquexia y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica la administración de grelina aumenta la ingesta de alimentos y la ganancia de peso<sup>[57, 77]</sup>. Sin embargo, en pacientes con caquexia asociada a anorexia el efecto de la grelina es controversial<sup>[78]</sup>.

Por el contrario, la administración del antagonista del receptor de grelina, el péptido liberador de la hormona de crecimiento 6 [D-Lys-3] disminuye la ingesta de alimentos en ratones normales y obesos y reduce la ganancia de peso<sup>[79, 80]</sup>. Otros estudio han demostrado que los oligonucleótidos antisentido polietilenglicol modificados (llamados Spiegelmers) que se unen específicamente a la forma acilada de la grelina también disminuyen la ingesta y el peso corporal en ratones con obesidad inducida por dieta<sup>[80-82]</sup>. La neutralización de la grelina circulante por los Spiegelmers pudiese ser útil en el tratamiento de enfermedades asociadas con altos niveles circulantes de grelina como el SPW. Una tercera opción para el tratamiento de la obesidad sería una vacuna antigrelina. Los inmunocombinados de grelina inducen la producción de anticuerpos

específicos contra la forma acilada de grelina. En ratas con una fuerte respuesta inmunitaria en contra de la grelina, la ganancia de peso se ve reducida con una respuesta preferencial por el tejido graso comparado con el tejido magro, esto logrado en parte al disminuir la eficiencia de los alimentos (ganancia de peso por kilocaloría de alimento)<sup>[83]</sup>.

Debido a que el receptor para grelina presenta una alta actividad constitutiva, los agonistas inversos del receptor, al disminuir dicha actividad podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad<sup>[84]</sup>. Durante el ayuno prolongado, la expresión del receptor aumenta en el hipotálamo lo que lleva a un aumento de la actividad originada por el receptor, aumento del apetito y disminución del gasto energético. La disminución de la actividad constitutiva del GHS-R por un agonista inverso podría aumentar la sensibilidad a hormonas anorexigénicas como la leptina o PYY, y prevenir el consumo de alimentos entre comidas<sup>[85]</sup>. Sin embargo, el uso de agonistas inversos en el tratamiento de la obesidad necesita ser investigado más a fondo.

## CONCLUSIONES

Actualmente, la importancia de la grelina en la regulación del apetito y peso corporal es el foco de una intensa investigación. El efecto de la grelina en el apetito es mediado en el hipotálamo a través de la inducción de la liberación de NPY, AGRP y orexina, la inhibición de la liberación de  $\alpha$ -MSH y CART, y a través de la activación de GHS-R en aferentes vagales en el estómago. El efecto de la grelina en el peso corporal es mediado por la estimulación de la ingesta así como por la reducción del consumo energético y promoción de la adiposidad. Los agonistas grelinérgicos parecen ser útiles en el tratamiento de la caquexia inducida por cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los antagonistas de los receptores grelinérgicos, Spiegelmers y vacunas antigrelina reducen la ganancia de peso y podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad particularmente en el SPW. Sin embargo, en este momento, la gran mayoría de estas aplicaciones clínicas de la grelina requieren más investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization, Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization Consultation of Obesity. 1997: Geneva.
- Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? *Circulation*, 2004;109: 2-4.
- WCRF World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2nd ed. 2007, Washington, USA: American Institute for Cancer Research.
- Towfighi A, Ovbiagele B. Metabolic syndrome and stroke. *Curr Diab Rep*, 2008;8: 37-41.
- Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec*, 1940;78: 149-172.
- Hetherington A, Ranson S. The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat. *J Comp Neurol*, 1942;76: 475-499.
- Hetherington A, Ranson S. The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *Amer J Physiol*, 1942;136: 609-617.
- Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav*, 2007;92: 256-262.
- 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.
- Seoane LM, Tovar S, Baldelli R, Arvat E, Ghigo E, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin elicits a marked stimulatory effect on GH secretion in freely-moving rats. *Eur J Endocrinol*, 2000;143: R7-R9.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits 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.
- Caminos JE, Nogueiras R, Blanco M, Seoane LM, Bravo S, Alvarez CV, García-Caballero T, Casanueva FF, Dieguez C. Cellular distribution and regulation of ghrelin messenger ribonucleic acid in the rat pituitary gland. *Endocrinology*, 2003;144: 5089-5097.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, García-Segura LM, Nillni EA, Méndez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 2003;37: 649-661.
- Gualillo O, Caminos J, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F, Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*, 2001;142: 788-794.
- Tivesten A, Caidahl K, Kujacic V, Sun X, Hedner T, Bengtsson BA, Isgaard J. Similar cardiovascular effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I in rats after experimental myocardial infarction. *Growth Horm IGF Res*, 2001;11: 187-195.
- Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Diéguez C, Casanueva FF. Papel de la Ghrelina en la fisiopatología del comportamiento alimentario. *Rev med univ Navarra*, 2004;48: 11-17.

17. Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev*, 2006;7: 163-182.
18. Kirchgessner AL. Orexins in the brain-gut axis. *Endocr Rev*, 2002;23: 1-15.
19. 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.
20. Nakazato M, Murakami M, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001;409: 194-198.
21. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*, 2004;145: 2607-2612.
22. Luquet S, Phillips T, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are not essential for feeding responses to glucoprivation. *Peptides*, 2007;28: 214-225.
23. Coiro V, Sacconi-Jotti G, Rubino P, Manfredi G, Melani A, Chiodera P. Effects of ghrelin on circulating neuropeptide Y levels in humans. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006;27: 755-757.
24. Scott V, McDade DM, Luckman SM. Rapid changes in the sensitivity of arcuate nucleus neurons to central ghrelin in relation to feeding status. *Physiol Behav*, 2007;90: 180-185.
25. Yamanaka A, Beuckmann C, Willie J, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*, 2003;38: 701-713.
26. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakura T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 2003;144: 1506-1512.
27. Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M. Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*, 2006;4: 323-331.
28. Riediger T, Traebert M, Schmid HA, Scheel C, Lutz TA, Scharrer E. Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 2003;341: 151-155.
29. de Lartigue G, Dimaline R, Varro A, Dockray GJ. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: stimulation of expression in rat vagal afferent neurons by cholecystikinin and suppression by ghrelin. *J Neurosci*, 2007;27: 2876-2882.
30. Solomon A, De Fanti BA, Martinez JA. Peripheral ghrelin participates in glucostatic feeding mechanisms and in the anorexigenic signalling mediated by CART and CRF neurons. *Nutr Neurosci*, 2005;8: 287-295.
31. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006;290: G1289-G1297.
32. Sakata I, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion. *Neurosci Lett*, 2003;342: 183-186.
33. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 2002;123: 1120-1128.
34. le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *Clin Endocrinol Metab*, 2005;90: 4521-4524.
35. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr*, 2004;144: 36-42.
36. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Overfeeding-induced weight gain suppresses plasma ghrelin levels in rats. *J Endocrinol Invest* 2006;29: 863-868.
37. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007;76: 351-357.
38. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Kanai A, Uchikado H, Hirayasu Y. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 2006;20: 75-79.
39. Otukonyong EE, Dube MG, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin hypersecretion are absent in obesity-resistant rats. *Obes Res*, 2005;13: 991-999.
40. Purnell JQ, Cummings D, Weigle DS. Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*, 2007;31: 385-389.
41. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007;232: 184-194.

42. 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: 2034-2038.
43. 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: 774-778.
44. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N, Oberman B, Catane R, Kaufman B, Shimon I. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*, 2006;106: 966-973.
45. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 2002;346: 1623-1630.
46. Fruhbeck G, Diez CA, Gil MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2004;350: 308-309.
47. Mancini MC, Costa AP, de Melo ME, Cercato C, Giannella-N D, Garrido ABJ, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Villares SM, Halpern A. Effect of gastric bypass on spontaneous growth hormone and ghrelin release profiles. *Obesity (Silver Spring)*, 2006;14: 383-387.
48. Couce ME, Cottam D, Esplen J, Schauer P, Burguera B. Is ghrelin the culprit for weight loss after gastric bypass surgery? A negative answer. *Obes Surg*, 2006 16: 870-878.
49. Mingrone G, Granato L, Valera-Mora E, Iaconelli A, Calvani MF, Bracaglia R, Manco M, Nanni G, Castagneto M. Ultradian ghrelin pulsatility is disrupted in morbidly obese subjects after weight loss induced by malabsorptive bariatric surgery. *Am J Clin Nutr*, 2006;83: 1017-1024.
50. Stratis C, Alexandrides T, Vagenas K, Kalfarentzos F. Ghrelin and peptide YY levels after a variant of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass versus after colectomy: a prospective comparative study. *Obes Surg*, 2006;16: 752-758.
51. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000;407: 908-913.
52. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, Montcrieffe M, Thabet K, Cox HJ, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Slieman MW. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004;101: 8227-8232.
53. 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: 234-242.
54. Kim MS, Yoon CY, Jang PG, Park YJ, Shin CS, Park HS, *et al.* The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 2004;18: 2291-2301.
55. Muccioli G, Pons N, Ghè 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.
56. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pfluger P, Castaneda TR, Muzzin P, Schürmann A, Szanto I, Tschöp MH, Rohner-Jeanrenaud F. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*, 2006;116: 1983-1993.
57. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology*, 2007;148: 3004-3012.
58. Bertoli S, Magni P, Krogh V, Ruscica M, Dozio E, Testolin G, Battezzati A. Is ghrelin a signal of decreased fat-free mass in elderly subjects? *Eur J Endocrinol*, 2006;155: 321-330.
59. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol*, 2003;23: 7973-7981.
60. Wortley KE, del Rincon JP, Murray JD, Garcia K, Thorner MO, Sleeman MW. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest*, 2005;115: 3573-3578.
61. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Badesvant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*, 2002;8: 643-644.
62. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, *et al.* A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007;66: 198-204.
63. Paik KH, Choe YH, Park WH, Oh YJ, Kim AH, Chu SH, *et al.* Suppression of acylated ghrelin during oral glucose tolerance test is correlated with whole-body insulin sensitivity in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91: 1876-1881.
64. Erdie-Lalena C, Holm V, Kelly P, Frayo R, Cummings D. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*, 2006;149: 199-204.
65. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;281: 1220-1225.
66. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin



- enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86: 5992.
67. 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.
  68. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol*, 2005;152: 845-850.
  69. De Vriese C, Delporte C. Influence of ghrelin on food intake and energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007;10: 615-619.
  70. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 2001;50: 707-709.
  71. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86: 3996-3999.
  72. 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.
  73. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl R, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 2001;145: 669–673.
  74. Faris PL, Kim SW, Meller WH, Goodale RL, Oakman SA, Hofbauer RD, Marshall AM, Daughters RS, Banerjee-Stevens D, Eckert ED, Hartman BK. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2000;355: 792-797.
  75. Uvnas-Moberg K. Release of gastrointestinal peptides in response to vagal activation induced by electrical stimulation, feeding and suckling. *J Auton Nerv Syst*, 1983;9: 141-155.
  76. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 2002;146: R1-R3.
  77. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med*, 2006;45: 127-134.
  78. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, Ghatei M, Popovic V. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91: 1491-1495.
  79. Beck B, Richey S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci*, 2004;76: 473-478.
  80. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 2003;52: 947-952.
  81. Shearman L, Wang SP, Helmling S, Stribling DS, Mazur P, Ge L, Wang L, Klusmann S, Macintyre DE, Howard AD, Strack AM. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology*, 2006;147: 1517-1526.
  82. Kobelt P, Helmling S, Stengel A, Wlotzka B, Andresen V, Klapp BF, Wiedenmann B, Klusmann S, Monnikes H. Anti-ghrelin Spiegelmer NOX-B11 inhibits neurostimulatory and orexigenic effects of peripheral ghrelin in rats. *Gut*, 2006;55: 788-792.
  83. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss J, Chang J, Otsuji J, Inoue K, Meijler MM, Janda KD. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006;103: 13226-13231.
  84. 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.
  85. Holst B, Schwartz TW. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. *Trends Pharmacol Sci*, 2004;25: 113-117.