

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

“Grelina: Fisiopatología, nutrientes y
comportamiento alimentario”

Autora: Cristina Sáinz Palencia

Tutora: Dra. Ana Obeso Cáceres

Curso académico: 2019-2020

INDICE

1. RESUMEN	4
2. JUSTIFICACIÓN.....	6
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1 Antecedentes	8
3.2 Biosíntesis de grelina.....	9
4. OBJETIVOS	12
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
6. RESULTADOS	13
6.1. GRELINA Y NUTRIENTES	16
6.2 FISILOGIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA GRELINA	19
6.2.1 GRELINA Y APARATO DIGESTIVO.....	19
6.2.1.1 Motilidad gastrointestinal.....	19
6.2.1.2 Helicobacter pylori	20
6.2.1.3 Secreción ácida.....	21
6.2.1.4 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).....	21
6.2.2 GRELINA Y OBESIDAD	22
6.2.3. GRELINA Y COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO	23
6.2.4 GRELINA Y FUNCIÓN CARDIOVASCULAR	26
6.2.5. GRELINA Y METABOLISMO ÓSEO	26
6.2.6. GRELINA Y CANCER.....	26
6.2.6.1 Cáncer de próstata	27
6.2.6.2 Cáncer de mama	28
6.2.6.3 Cáncer de pulmón	28
6.2.6.4 Caquexia por cáncer.....	28
6.2.7 GRELINA Y SISTEMA INMUNE.....	29
7. CONCLUSIONES.	30
8. BIBLIOGRAFIA	31

Glosario de abreviaturas

ACTH	Hormona adrenocorticotrópica	GRP	Péptido liberador de gastrina
AG	Acil-Grelina o grelina acilada	ICV	Intracerebroventricular
AGRP	Proteína relacionada con Agutí	IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
ARC	Núcleo arqueado	IV	Intravenosa
BChE	Butirilcolinesterasa	LA	Area lateral
CART	Transcrito regulado por cocaína-anfetamina	MCH	Hormona concentradora de melanina
CCK	Colecistoquinina	MCT	Ácidos grasos de cadena media
CTH	Corticotropina	MMC	Complejo motor migratorio
CRH	Hormona liberadora de corticotropina	NPY	Neuropéptido Y
DAG	Grelina no acilada	NTS	Núcleo del tracto solitario
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal	PGI	Péptido gastrointestinal
EVA	Escala visual analógica	POMC	Proopiomelanocortina
GAL	Galanina	PP	Péptido pancreático
GH	Hormona de crecimiento	PS	Péptido Señal
GHRL	Pre-proghrelina	PYY	Péptido YY
GHS	Secretagogo de GH	SNC	Sistema Nervioso Central
GHS-R1	Receptor de grelina	SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido
GLP-1	Péptido 1 similar a glucagón	SNS	Sistema nervioso simpático
GOAT	Ghrelin-O-acil transferasa		

1. RESUMEN

Desde su descubrimiento en 1999, la grelina ha ido ganando relevancia en base a numerosos estudios cuyos hallazgos demuestran que ejerce una acción específica en diferentes procesos metabólicos y fisiológicos. Estudios recientes confieren a la grelina una gran cantidad de acciones centrales y periféricas en distintas áreas. En los últimos años se ha descubierto un papel más complicado y específico para esta hormona, que va más allá de la regulación del metabolismo de la energía sistémica. También está relacionada con numerosos procesos que incluyen aprendizaje y memoria secreciones ácidas gástricas, motilidad intestinal, metabolismo óseo, metabolismo de la glucosa, relación con peso corporal y comportamiento alimentario ligado a sistemas de recompensa.

El presente trabajo recoge, por un lado los aspectos básicos de la grelina relacionados con su descubrimiento, biosíntesis, secreción, y por otro lado, tanto su acción fisiológica en el organismo, como su asociación con otras respuestas implicadas tanto en el metabolismo, como en el comportamiento alimentario. Por otro lado, los diferentes nutrientes producen distintas respuestas en la expresión de grelina. Los niveles plasmáticos de grelina, y por tanto su acción, varían en algunas patologías y podría ser utilizada como un marcador predictivo en algunas enfermedades. Además, la industria farmacéutica siguiendo los criterios de estudios relacionados con sus funciones y mecanismos de acción, se ha interesado en el desarrollo de fármacos que actúen como antagonistas del receptor de grelina que puedan funcionar en la terapia de algunas patologías con alta prevalencia como la obesidad o el alcoholismo entre otras. Por eso dentro de algunos trastornos revisaremos también su posible uso como tratamiento farmacológico.

Palabras clave: grelina, (patología digestiva, cáncer, alcohol, sistema inmune, inflamación), ingesta, comportamiento alimentario, recompensa.

ABSTRACT

Since its discovery in 1999, ghrelin has been gaining relevance based on numerous studies whose findings show that it exerts a specific action on different metabolic and physiological processes. Recent studies confer on ghrelin a large number of central and peripheral actions in different areas. In recent years, a more complicated and specific role for this hormone has been discovered, which goes beyond the regulation of systemic energy metabolism. It is also related to numerous processes including learning and memory, gastric acid secretions, intestinal motility, bone metabolism, glucose metabolism, relationship with body weight, and eating behavior linked to reward systems.

The present work collects, on the one hand, the basic aspects of ghrelin related to its discovery, biosynthesis, secretion, and on the other hand, both its physiological action in the body, and its association with other responses involved both in metabolism and in eating behavior. On the other hand, different nutrients produce different responses in the expression of ghrelin. The plasma levels of ghrelin, and therefore its action, vary in some pathologies and could be used as a predictive marker in some diseases. In addition, the pharmaceutical industry, following the criteria of studies related to its functions and mechanisms of action, has been interested in the development of drugs that act as antagonists of the ghrelin receptor that can work in the therapy of some highly prevalent pathologies such as obesity or alcoholism among others. For this reason, within some disorders, we will also review its possible use as a pharmacological treatment.

Key words: ghrelin, (digestive pathology, cancer, alcohol, immune system, inflammation), intake, eating behavior, reward

2. JUSTIFICACIÓN

Cada vez son más los aspectos conocidos relacionados con el modo de alimentarnos, tanto respecto a la cantidad como a la calidad de los alimentos que ingerimos y de la repercusión que tiene en la salud y la enfermedad. Independientemente de los aspectos culturales, socioeconómicos y ambientales que pueden influir marcadamente en nuestro modo de comer, existen otros factores fisiopatológicos que modulan nuestro comportamiento alimentario. Uno de estos factores es la grelina que, desde su descubrimiento, ha llevado a investigaciones que aportan significativos hallazgos al respecto. Estos, sugieren nuevas perspectivas para comprender dicho comportamiento e incluso tratar a algunos pacientes.

Conocer y entender que existen elementos dietético-nutricionales y de la fisiología y/o patología que influyen en la conducta alimentaria y que no dependen solamente de la voluntad consciente de los sujetos a la hora de elegir el tipo, cantidad o momento de comer, puede proporcionar otro enfoque, tanto a pacientes como a profesionales de la salud, dirigido a un mejor y más eficaz abordaje dietético y/o farmacológico por parte del equipo multidisciplinar que acompañará al paciente.

3. INTRODUCCIÓN

Existen varios sistemas implicados en la regulación de la ingesta: sistema gastrointestinal, sistema nervioso central y tejido adiposo. En el sistema gastrointestinal se generan señales físicas como la distensión y el vaciamiento gástrico o la motilidad intestinal. También se producen señales químicas mediante la liberación de hormonas, péptidos intestinales y metabolitos de los macronutrientes. Estas señales informan al sistema nervioso central, tanto de la cantidad como de la composición de lo ingerido, y éste dará una respuesta estimulando o inhibiendo la ingesta para mantener el balance energético y el peso corporal. Gran parte de estas señales químicas reguladoras son producidas en el tracto gastrointestinal y en el cerebro, y la mayoría tienen efecto anorexígeno y son péptidos de pequeño tamaño que se degradan fácilmente y producen saciedad a corto plazo. Otras, por el contrario ejercen un efecto orexigénico (Tabla 1), además de actuar en múltiples procesos fisiopatológicos, muchos de ellos en investigación actualmente.

Tabla 1. Biomoléculas que regulan la ingesta e influyen en los centros de hambre y saciedad

Disminuyen la ingesta (Anorexígeno)	Aumentan la ingesta (Orexígeno)
Hormona estimulante de los melanocitos	Neuropéptido Y (NPY)
Leptina	Proteína relacionada con Agutí (AGRP)
Serotonina	Hormona concentradora de melanina (MCH)
Noradrenalina	Orexinas A y B
Hormona liberadora de corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina (GAL)
Colecistoquinina (CCK)	Aminoácidos (Glutamato y Gammaaminobutirato)
Péptido parecido al glucagón (GLP-1)	Cortisol
Transcrito regulado por la cocaína y anfetamina (CART)	Endocannabinoides
Péptido YY	Grelina
Obestatina	
Amilina	
Bombesina	
CART	
Glucagón	
Péptido liberador de gastrina (GRP)	
Neurotensina	
Opioides	
Oxintomodulina	
Oxitocina	
Proopiomelanocortina (POMC)	
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	
Nesfatina 1	

3.1 Antecedentes

En 1976 se identificaron algunos péptidos sintéticos con potente acción liberadora de hormona de crecimiento (GH). En 1996 se descubre un receptor en la hipófisis y el hipotálamo que actúa en la liberación de GH (1). En 1997 se hace un análisis molecular de este receptor secretagogo de GH (GHS-R). En este estudio se observó que la expresión del GHS-R tiene lugar específicamente en la pituitaria y el hipotálamo y concluyó que existe un ligando endógeno para este receptor y que existía otro mecanismo distinto para regular la liberación de GH que es distinto de su regulación por la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) (2). En 1999 algunos investigadores trabajaban con moléculas sintéticas que promovían la secreción de GH en la hipófisis y observaron que estos secretagogos sintéticos GH (GHS) actúan a través de un receptor GHS-R que se activa como respuesta a la exposición al tejido gástrico (3). De este tejido aislaron el ligando endógeno que activaba dicho receptor y al que llamaron grelina (*Ghre* es la raíz protoindoeuropea de "crecimiento" y el sufijo *rhelin* significa "liberar sustancias"). En 2000 se comprueba que los niveles séricos de grelina se incrementan en ayunas y se reducen después de la ingesta. Además induce un balance energético positivo al disminuir la utilización de grasa sin cambiar significativamente el gasto energético o la actividad locomotora (4).

En 2001 se demuestra que la grelina participa en la regulación hipotalámica de homeostasis energética y se sugirió que participaba, además en la regulación central del apetito, la ingesta de alimentos y la recompensa de los alimentos. Mediante inyecciones intracerebroventriculares de grelina estimularon fuertemente la alimentación en ratas y aumentaron la ganancia de peso corporal. También en aquellas genéticamente deficientes en GH (5)

En 2008 se identifica la encima ghrelin-O-acil transferasa (GOAT) que cataliza la activación de la grelina, dando lugar a la forma biológicamente activa de esta hormona: acil-Grelina (AG) (6).

En 2010 se comprueba que la enzima GOAT es esencial para la supervivencia de ratones con restricción calórica mediada por GH. Mediante la eliminación del gen que codifica para GOAT, eliminaron la grelina activa circulante en un grupo de ratones y lo compararon con el resto de la camada. Con dietas normales o ricas en grasas, los ratones *GOAT-suprimidos* crecieron y mantuvieron el mismo peso que los compañeros de camada de tipo salvaje. Tras una restricción calórica del 60 %, ambos

grupos perdieron el 30% del peso corporal y el 75% de la grasa corporal en 4 días y la glucosa en sangre en ayunas inicialmente disminuyó por igual en ambos grupos, pero después de 4 días la glucosa se estabilizó en los ratones tipo salvaje y continuó disminuyendo en los ratones GOAT suprimidos hasta el día 7, en el que estaban moribundos. La infusión de grelina o GH normalizó la glucosa en sangre en estos ratones y evitó la muerte. Por tanto, una función esencial de la grelina en ratones es la elevación de los niveles de GH durante la restricción calórica severa, preservando así la glucosa en sangre y previniendo la muerte (7).

Actualmente se sabe que el efecto de la grelina no es completamente específico para la GH. Tiene efectos endocrinos estimulando la secreción de prolactina y corticotropina (ACTH), y la respuesta de a la grelina a ACTH es, a su vez, seguida de un aumento de cortisol e incluso de los niveles de aldosterona (8).

3.2 Biosíntesis de grelina

Existen dos variantes del gen GHRL que codifica para grelina. Este gen, se encuentra formado por 4 exones que codifican para un primer propéptido de 117 aminoácidos. Posteriormente pierde el Péptido Señal (PS) y mediante escisiones posteriores se generan dos péptidos de actividad biológica que son grelina y obestatina (Figura 1). Esta antagoniza los efectos de la grelina sobre la ingesta de alimentos, el peso corporal y el vaciado gástrico, pero no sobre los niveles de GH (9).

Para que la grelina pueda realizar su acción biológica se requiere una modificación postraducciona l que consiste en la unión covalente de un ácido graso de cadena media (ácido octanoico) en la posición de serina 3. El estómago sólo puede acilar la grelina con ácidos grasos de cadena media y no con ácidos grasos de cadena corta o larga. Dado que los animales no sintetizan ácidos grasos de cadena media, el ácido octanoico se obtiene de fuentes dietéticas y probablemente se utiliza para la acilación de grelina (10) La detección de ácidos grasos para la octanoilación de grelina implica además una proteína G (α gustducina) asociada al sistema gustativo en la transducción de estímulos amargos, dulces y umami (11) La enzima encargada de este proceso es la enzima ghrelin O-acil transferasa (GOAT) (12). Esta octanoilación es esencial para que pueda unirse a su receptor (3).

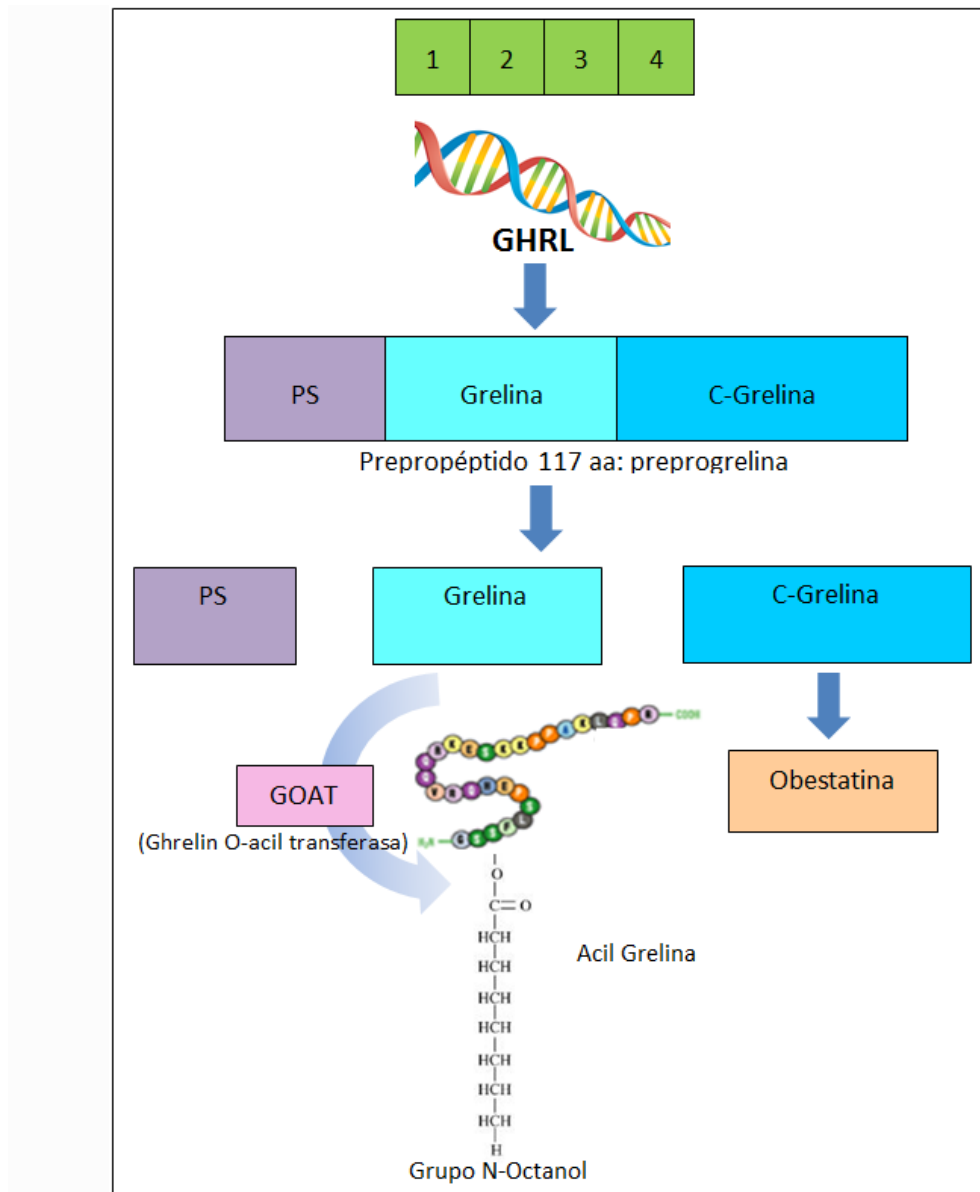


Figura 1. Biosíntesis de grelina hasta su forma activa.

La expresión mayoritaria de grelina se encuentra en la capa mucosa del fundus del estómago (13) y es secretada en su mayor parte en esta zona por las células parietales u oxínticas. Estas son un tipo de célula ubicada en la parte superior de las glándulas oxínticas del estómago. Las células productoras de ghrelina, representan alrededor de 20% de las células endocrinas en las glándulas oxínticas tanto en ratas como en humanos.

Aunque la forma activa principal de la grelina humana lo es en forma de grelina acilada (AG), esta representa menos del 10% del total de grelina en circulación. La

gran mayoría (~80-90%) de la grelina circulante no está acilada (DAG) (14), y no tiene efectos en la liberación de GH. No obstante y aunque se pensaba que no era biológicamente activa, DAG se une con alta afinidad a un receptor, diferente de GHSR1a y aún desconocido y se ha comprobado en humanos que la infusión de DAG induce una rápida disminución de los niveles de AG circulantes, junto con una mejora en el control glucémico y debe considerarse como un antagonista natural de la grelina en algunas funciones (15).

Un primer análisis mostró que el ARNm de preprogrelina se producía solo en el estómago, pero análisis posteriores encontraron el ARNm de GHS-R también en el intestino (16). Aunque la mayor parte se sintetiza predominantemente a nivel gástrico (dos tercios de la grelina circulante) y casi el resto se origina en células similares del intestino delgado, también se produce en pequeña cantidad en otros órganos, como páncreas, riñón, placenta, tejido linfático, gónadas, tiroides, suprarrenales, corazón, pulmón, ojo, pituitaria e hipotálamo, y en varios tejidos neoplásicos (17). Respecto a la producción central de grelina, no se puede descartar que la señal de grelina inmunorreactiva, detectada en el núcleo arqueado (ARC), represente la grelina producida por el estómago que ha llegado al hipotálamo desde el torrente sanguíneo. Por lo tanto algunas revisiones concluyen que no existe evidencia irrefutable de que la grelina se sintetiza, a niveles fisiológicamente relevantes, en el sistema nervioso central (18). Sin embargo GOAT se expresa tanto en la pituitaria como en el hipotálamo (19).

La grelina producida periféricamente ejerce predominantemente su actividad orexigénica a través de dos vías principales. La primera, mediante la estimulación de los GHSR ubicados en aferencias vagales cercanas al sitio principal de síntesis de grelina acilada, y la transmisión posterior de la señal orexigénica desde el núcleo del tracto solitario (NTS) al hipotálamo. La segunda vía tiene lugar, mediante la activación del circuito orexigénico dependiente de GHSR que se origina en el ARC (20).

También se ha demostrado que la grelina es producida y secretada de forma endógena tanto por las células T como por las células mononucleares de sangre periférica (21).

En humanos, la expresión de ARNm de GHS-R se detecta predominantemente en pituitaria, hipotálamo e hipocampo, en las células de los núcleos arqueado y ventromedial y está regulada por GH (22) (23).

El nervio vago aferente gástrico tiene un papel fundamental en las funciones de la grelina. La administración periférica de grelina induce la expresión de c-Fos en las neuronas del núcleo arqueado de las ratas (24). C-Fos es un factor de transcripción implicado en la regulación de genes involucrados en una gran diversidad de procesos celulares, y cuya transcripción se ve aumentada en respuesta a multitud de señales extracelulares.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal de la presente revisión es conocer y resumir la información obtenida de diferentes fuentes bibliográficas en relación con la grelina y sus efectos fisiológicos y fisiopatológicos en diferentes órganos y sistemas.

Objetivos secundarios

Conocer la relación de los nutrientes en su acción, su implicación en el comportamiento alimentario y su posible uso como fármaco para el tratamiento de algunas enfermedades con alta prevalencia.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se ha llevado a cabo mediante la revisión de artículos y otras publicaciones científicas mediante la consulta de bases de datos y sitios especializados como PubMed, Elsevier, Medline, y Google Académico, realizados en los últimos años sobre grelina. Dada la ingente literatura relacionada con esta hormona en una primera búsqueda (10.800 resultados para grelina en la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU desde su descubrimiento en 1999), se ha acotado la búsqueda por fecha, poniendo el mayor foco de atención en los hallazgos de las intervenciones que se han realizado en los últimos 10 años (7.060 resultados). Dicha búsqueda se ha limitado, además, por la asociación de grelina con algunas patologías y los demás términos de búsqueda y se han agrupado los artículos relacionados con dichas patologías en las que las alteraciones en los valores de grelina en diferentes fluidos se pueden asociar al planteamiento del estudio. Por último, se han seleccionado 113 artículos de los que se ha obtenido la información y a los que se hace referencia.

Una vez seleccionados los artículos relacionados con los términos de búsqueda se realiza un análisis detallado del contenido de cada estudio para determinar los puntos en común y las discusiones expuestas por los diferentes autores. También se han considerado aspectos relevantes encontrados en estudios anteriores a los cuales se hace referencia en las bibliografías de dichos trabajos.

El principal criterio de inclusión ha sido los artículos cuyas conclusiones relacionan directamente la grelina con los que han sido términos de búsqueda y el hecho de que los trabajos tuvieran algún resultado concluyente relacionado con la cuestión de estudio o relevante para futuros estudios.

6. RESULTADOS

Durante los procesos digestivos se produce la interacción de numerosas señales hormonales, químicas y físicas relacionadas con la ingesta. Estas, a su vez, participan en el equilibrio energético y la regulación de la adiposidad y están implicadas tanto en la percepción de hambre y saciedad, como en procesos cerebrales de satisfacción-recompensa (25) (26).

Aunque existe un componente genético que puede determinar gran parte de estos procesos, la respuesta fisiológica general es similar en todos los sujetos sanos, en los que se activan o inhiben las diferentes rutas metabólicas con el fin de mantener el equilibrio energético.

Su distribución principal en el estómago y el intestino favorece el control de la ingesta de nutrientes. Los estudios en seres humanos han mostrado su elevación plasmática preprandial tanto en sujetos que se alimentan en horarios programados como en aquellos que han sido privados de la noción del tiempo. Postprandialmente, la grelina es suprimida en proporción a las calorías consumidas, pero la recuperación de grelina plasmática no es un determinante crítico del intervalo entre comidas (27). Los niveles de grelina presentan correlación inversa con la adiposidad: están bajos en los individuos obesos, altos en los delgados y muy altos en los sujetos con anorexia nerviosa, neoplasias e insuficiencia cardíaca crónica. Esto supone una respuesta adaptativa para restringir la sobreingesta en los pacientes obesos o estimularla en los de bajo peso (28).

Además de las funciones relacionadas con la regulación de la ingesta y del peso corporal (29), la grelina también juega un importante papel en el llamado “sistema

de recompensa". Este mecanismo está regulado por el sistema límbico, cuyo componente fundamental es el hipotálamo con sus estructuras afines. Estas regiones, además de sus funciones dentro del comportamiento, regulan muchos estados del organismo, como la temperatura corporal, la osmolaridad de los líquidos y los impulsos para comer y beber y controlar el peso corporal (30).

Los centros de la recompensa o el castigo constituyen uno de los mecanismos más importantes para controlar nuestras actividades corporales, nuestros impulsos, nuestras aversiones o nuestras motivaciones (30). El sistema de recompensa se activa frente a algunos estímulos externos como la ingesta de alimentos, la actividad sexual, o el consumo de drogas adictivas. Algunos hallazgos sugieren que la señalización de grelina influye en la ingesta de alimentos impulsada por el placer hedónico al aumentar la reactividad neuronal durante la expectativa de recompensa relacionada con los alimentos (31). Mediante este sistema se envían señales a través de conexiones neuronales, para que se liberen los neurotransmisores responsables de sensaciones placenteras como la dopamina (32). Los resultados de un estudio muestran que la grelina puede afectar directamente a los procesos funcionales del circuito de recompensa mesolímbico (principal circuito dopaminérgico cerebral), para modular la ingesta de alimentos e indican que a través del área tegmental ventral la grelina también puede ser un factor importante en la etiología de patologías asociadas tanto a alimentos como a drogas de abuso (33). Por ello es responsable de la motivación para conseguir satisfacer las necesidades alimentarias, el deseo sexual o las adicciones. En la adicción al alcohol, también estaría implicado el mismo mecanismo cerebral en el cual participa la grelina. El primer estudio en el que se han observado directamente los efectos de la administración de grelina intravenosa exógena sobre el ansia de alcohol en sujetos alcohólicos, ofrece evidencia preliminar de que la administración de grelina aumenta significativamente la ansiedad por el alcohol (34). Esto ha llevado a estudios con antagonistas del receptor de grelina GHS-R1a que proporcionan evidencia sobre la seguridad y tolerabilidad de estos antagonistas en bebedores empedernidos durante la administración de alcohol (35). Además, respaldan otras investigaciones en las que se descubre que la administración exógena de grelina, combinada con alcohol, produce efectos antiinflamatorios, reduciendo significativamente las concentraciones en sangre de la citoquina proinflamatoria IL-6, mientras que aumentaba las concentraciones en sangre de la citoquina antiinflamatoria IL-10. Sin embargo, bloquear el receptor de grelina no produce ningún cambio en estos marcadores inflamatorios (36).

Por otro lado, se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) ubicados en el gen de pre-proghrelina (GHRL) y el gen del receptor de grelina GHSR-1a, asociados al consumo de alcohol y tabaquismo. Los investigadores observaron que el alelo menor del SNP rs2948694, correspondiente al receptor de grelina, se asoció nominalmente con puntuaciones más altas en las prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT). Esto apoyaría la participación de la señalización de grelina en los trastornos adictivos (37).

La acción de la grelina, no solo no es posible sin su receptor GHS-R1a, sino que este, a su vez, está relacionado con aspectos que anteriormente solo se le atribuían a la acción directa de la grelina. Recientemente se ha demostrado que, en ausencia de grelina, GHS-R modula el receptor de dopamina, modificando su señalización en neuronas hipotalámicas. Se coexpresan ambos receptores, y esta interacción, es crucial para el efecto anorexigénico de la dopamina hipotalámica (38). GHS-R1a envía señales a través de la generación de trifosfato de inositol y la liberación de Ca^{2+} (39). Se ha visto que la supresión neuronal de este receptor previene casi por completo la obesidad inducida por la dieta, más por la regulación del gasto energético que por el control de la ingesta. La investigación comprobó que los ratones con supresión del gen GHS-R1a mostraron una mayor flexibilidad metabólica y mejoraron significativamente la sensibilidad a la insulina lo que indica una mejor adaptación a diferentes combustibles y señala a GHS-R1a como un regulador importante del metabolismo energético (40). La administración de grelina no estimula de manera aguda la ingesta de alimentos ni activa las neuronas del núcleo arqueado cuando se anula el receptor GHS-R1a. En este caso se observó una disminución en la ingesta de alimentos, un aumento en su gasto energético y resistencia a la acumulación de peso y grasa corporal, a pesar de que su dieta era alta en grasas (41).

La grelina tiene múltiples efectos en diferentes órganos y sistemas (Figura 2), pero además, dado que el receptor de grelina GHS-R1a también se expresa en estructuras extrahipotalámicas como la amígdala, fuertemente involucrada en la formación de recuerdos y emociones, se ha planteado su posible implicación en lo emocional, el aprendizaje y la memoria. Los investigadores realizaron microinfusión de grelina en la amígdala lateral (LA) o el área CA1 del hipocampo dorsal e investigaron los efectos inmediatos en los comportamientos cognitivos y afectivos de grelina y nesfatina1. Esta es una hormona anorexigénica que regula la homeostasis energética y actúa a nivel central para disminuir la ingesta de alimentos; y por otro lado, inhibe el vaciamiento gástrico y reduce la motilidad gastrointestinal (42), es

decir, tiene efectos antagonistas con la grelina. Encontraron que la microinfusión de grelina en estas áreas interfirió con ciertos tipos de aprendizaje y memoria tanto en ratas como en ratones (43). Por otro lado la administración de grelina vía intracerebroventricular (ICV), además de aumentar la retención de la memoria, induce ansiogénesis y hace aumentar rápida y prolongadamente la ingesta de alimentos (44). Algunos estudios atribuyen a la grelina una actividad independiente de su receptores hipotalámicos ya que se cuestiona del paso de grelina acilada a través de la barrera hematocefálica (45).

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 (46). Además del control de la ingesta mediante la activación de estos núcleos hipotalámicos, la grelina ejerce múltiples acciones en diferentes órganos y sistemas (Figura 2)

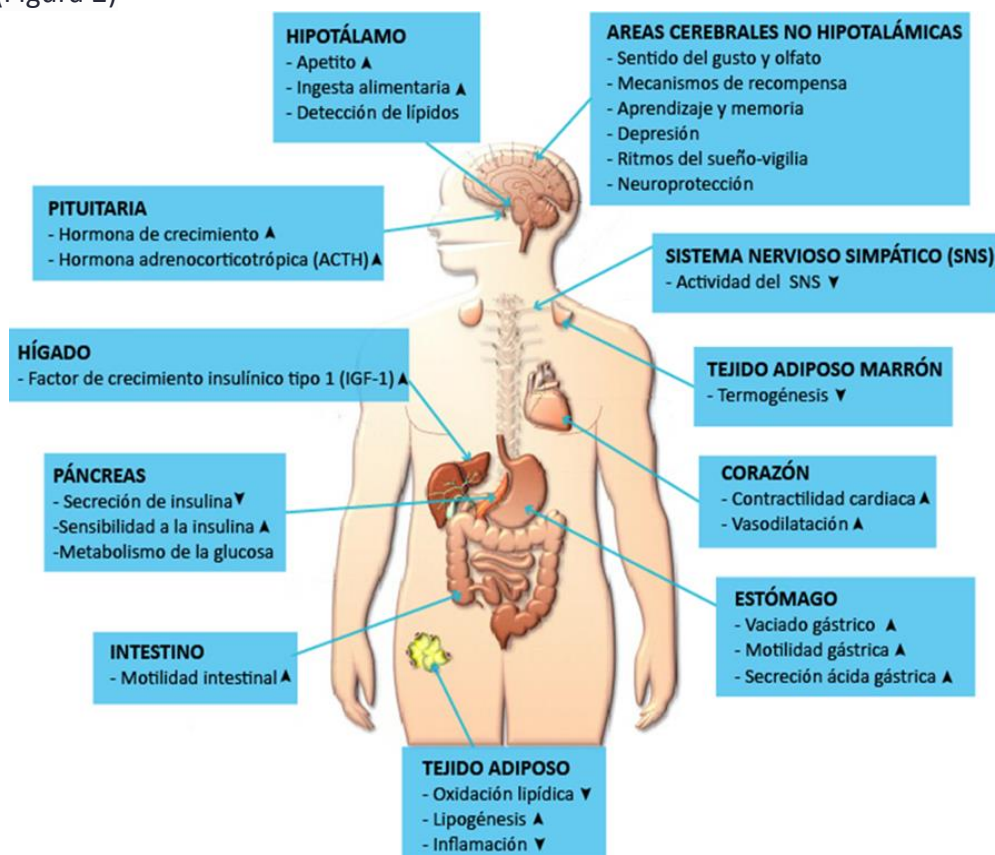


Figura 2. Efecto de la grelina en diferentes órganos y sistemas. (Modificado de T.D.Müller, 2015 Ghrelin).

6.1. GRELINA Y NUTRIENTES

Los niveles plasmáticos de grelina se suprimen por ingestión o suministro gástrico de nutrientes. Dado que la mayoría de la grelina circulante es de origen gástrico, se estudió el efecto de la distensión gástrica o la sensibilidad a los nutrientes en los niveles de grelina. En un estudio en el que se permitió el vaciado gástrico, la infusión de glucosa redujo el nivel plasmático de grelina en aproximadamente un 50%, pero cuando se evitó el vaciamiento gástrico mediante el inflado de un manguito pilórico el nivel de grelina no se vio afectado por ninguna infusión. Esto descarta un papel de la distensión gástrica en la respuesta de grelina relacionada con la comida, y demuestra que la distensión gástrica no es un desencadenante suficiente para la respuesta a la grelina y requiere estimulación postgástrica (47).

La ingesta de los diferentes nutrientes tiene distintos efectos en la secreción de grelina. Los ácidos grasos de cadena media (MCT) por vía oral pueden modificar la actividad biológica de la grelina mediante la acilación de Ser 3, aunque no modifican la grelina total (48). Sin embargo, la exposición del intestino delgado proximal a triglicéridos de cadena larga en adultos sanos es suficiente para suprimir la secreción de grelina. También se requiere la digestión de estos ácidos grasos, no solo para la supresión de grelina, sino también para la estimulación de la secreción de PYY y péptido pancreático (PP). Estos efectos ocurren progresivamente, lo que indica una modulación por mecanismos que dependen de la carga de nutrientes y la longitud del intestino expuesto al nutriente (49).

Algunos estudios han encontrado que el aumento de la relación leptina/grelina también se correlaciona con un aumento del hambre y el apetito y a su vez con la composición de los alimentos ingeridos. En un estudio cruzado aleatorizado se ha analizado cómo se relaciona ese ratio leptina/grelina con la ingesta de comidas de diversos contenidos en macronutrientes en hombres con diferente estado nutricional (normopeso y sobrepeso). En él se concluye que en hombres con peso corporal normal, se puede esperar una relación leptina/grelina más beneficiosa después de la ingesta de hidratos de carbono, mientras que en individuos con sobrepeso/obesidad esto ocurre después de las comidas con limitación de hidratos de carbono. Por lo tanto, la recomendación para los hombres con sobrepeso/obesidad de elegir comidas con menor contenido de carbohidratos podría ser una buena práctica para mejorar la ratio leptina/grelina (50).

Los niveles de ARNm de grelina en el estómago fueron significativamente más bajos en ratas alimentadas con una dieta alta en grasas, en comparación con las ratas de control. Por el contrario, la expresión de grelina del estómago fue significativamente mayor en ratas alimentadas con una dieta baja en proteínas (51).

También se ha evaluado cómo la ingesta de carbohidratos, proteínas o lípidos afecta los niveles de AG y grelina total en humanos después del consumo de cargas orales de los tres tipos de macronutrientes, emparejados por contenido calórico, volumen y densidad energética. Los lípidos ingeridos suprimen la hormona orexigénica grelina de manera menos efectiva que los carbohidratos o las proteínas. Los niveles de grelina están claramente suprimidos después de la ingesta de proteínas en comparación con hidratos de carbono (52).

Para comprobar el efecto de los nutrientes en la saciedad postprandial y las ingestas posteriores se ha planteado la hipótesis de que un desayuno en el que predominan las proteínas y grasas (sin la eliminación total de carbohidratos), frente a otro en el que predominan los carbohidratos y grasas (Tabla 2), aumenta significativamente la saciedad postprandial y la ingesta de energía durante el día. Tomando como muestra de alimento graso-proteico el huevo y como alimento hidrocarbonado una rosquilla, se realizaron mediciones de grelina, insulina y glucosa plasmáticas antes y después de cada desayuno, y de otras hormonas que también desempeñan un papel destacado en la regulación de la ingesta de alimentos y el equilibrio energético como leptina, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y péptido YY (PYY). También se llevó a cabo una escala visual analógica (EVA) para evaluar la sensación de hambre o saciedad en horas posteriores.

Tabla 2. Contenido porcentual de nutrientes de los dos desayunos.

	HC (%)	Proteínas (%)	Grasas (%)
Desayuno A (Huevos)	22	23	55
Desayuno B (Rosquilla)	76	16	12

En los resultados se comprobó que los participantes con desayuno A consumieron menos kilocalorías después del desayuno en comparación con los que tomaron el desayuno B. Además, estos consumieron más kilocalorías en las 24 horas posteriores en comparación con el desayuno A, y según EVA estaban más hambrientos y menos satisfechos 3 horas después en comparación con el desayuno A. Por otro lado, el desayuno B mantuvo niveles de glucosa, insulina y grelina más elevados durante las horas posteriores (53). Estudios más recientes matizan,

además, que la fuente de proteínas (animal o vegetal) no muestra diferencia en cuanto a la respuesta del apetito postprandial ni en mujeres con normopeso ni en mujeres con sobrepeso (54).

También se ha examinado la respuesta de grelina a distintos carbohidratos (simples o complejos) y su correlación entre insulina, glucosa leptina y percepción de hambre. Se observó que la grelina responde rápidamente y de manera dependiente de la dosis a los HC, y más en respuesta a los HC simples. El porcentaje de disminución de grelina entre 0 y 30 min se correlacionó inversamente con los aumentos porcentuales de insulina (55).

Se han comparado los efectos de los lípidos y proteínas intraduodenales sobre las concentraciones plasmáticas de grelina, péptido pancreático Y (PYY) y leptina. Tanto los lípidos como las proteínas suprimieron la concentración de grelina en comparación con el control, estimularon PYY pero no afectaron a la leptina (56).

6.2 FISIOLÓGIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA GRELINA

Además de la grelina, muchos péptidos gastrointestinales participan en la regulación de las funciones gástricas e intestinales. Por ejemplo, gastrina y motilina inducen el efecto estimulante, mientras que la Colecistoquinina, la secretina, GLP-1 y péptido YY inducen el efecto inhibitor (57).

6.2.1 GRELINA Y APARATO DIGESTIVO

6.2.1.1 *Motilidad gastrointestinal*

La grelina estimula la motilidad gástrica a través de una activación del nervio vago. La tasa de vaciado gástrico fue más rápida cuando se infunde grelina, en comparación con la infusión de solución salina. Este efecto puede estar mediado por el nervio vago o directamente sobre los receptores de grelina en el estómago. La grelina exhibe una marcada homología de secuencia con la motilina (58), hormona que estimula la motilidad gastrointestinal. Dada su homología, la grelina podría unirse a los receptores de motilina y aumentar así la motilidad y el vaciamiento gástrico (57).

En humanos, la administración de grelina induce una fase III gástrica prematura del complejo motor migratorio (MMC), que no está mediada por la liberación de

motilina. Esto se acompaña de un aumento prolongado del tono del estómago proximal (59).

La administración de grelina intracerebroventricular (ICV) e intravenosa (IV) en animales alimentados induce la motilidad en ayunas del duodeno y aumenta la actividad motora en el antro gástrico (60).

Algunos agonistas del receptor de grelina tienen efecto como agentes procinéticos, aumentando la frecuencia de las contracciones de la motilidad antral distal acelerando el vaciamiento gástrico en pacientes con gastroparesia diabética (61), y aplicados a nivel central estimulan la defecación en animales y humanos, por lo que estos antagonistas de podrían utilizarse el estreñimiento actuando en los centros de defecación (62). Por otro lado los agonistas peptídicos y no peptídicos de GHS-R aceleran el vaciado gástrico de sólidos de manera importante mediante la activación de los receptores de grelina, posiblemente localizados en los nervios entéricos colinérgicos locales (64)

También se ha comprobado en modelos animales que la inyección intraperitoneal de grelina en dosis medias y altas acelera significativamente el vaciamiento gástrico (63).

6.2.1.2 *Helicobacter pylori*

Existe controversia respecto a las variaciones plasmáticas de grelina en pacientes con infección por *H. pylori*. Algunos estudios afirman que la gastritis crónica asociada a la infección por *H. pylori* influye en las concentraciones plasmáticas de grelina reduciendo sus niveles. Esto se debe a una disminución en la producción de grelina gástrica en individuos con *H. pylori* que podría explicarse por la pérdida de células productoras de grelina causada por cambios inflamatorios y/o atróficos. Esta producción aumenta después de la cura de *H. pylori*. Las concentraciones plasmáticas de grelina disminuyen en sujetos con aumento de peso corporal después de la curación de *H. pylori*. Los niveles iniciales de grelina plasmática antes de la erradicación pueden ser un factor predictivo del aumento de peso corporal después de la curación de *H. pylori* (65). La infección por *H. pylori* y la gravedad de la patología del cuerpo gástrico se asocian con niveles bajos de grelina sérica (66).

Sin embargo, otros estudios muestran que la presencia de *H. pylori* en el estómago con úlcera péptica aumenta los niveles de grelina plasmática, mientras que en el cáncer gástrico y la gastritis atrófica se acompaña de una marcada disminución de los niveles de grelina en plasma y tejido canceroso (67).

Existe una correlación entre los niveles plasmáticos de grelina y el grado de atrofia de la mucosa gástrica en pacientes con gastritis crónica causada por infección por *H. pylori*. Los niveles plasmáticos de grelina, que se correlacionaron bien con los niveles séricos de péptido gastrointestinal (PGI), disminuyen según aumenta la extensión de la atrofia de la mucosa gástrica, lo que sugiere que podría ser un marcador no invasivo potencialmente útil para gastritis atrófica crónica (68).

6.2.1.3 Secreción ácida

El mecanismo químico de la secreción gástrica se ha estudiado desde 1906, cuando se inyectó en animales extracto de la membrana mucosa del píloro y como resultado se produjo la secreción de ácido gástrico y pepsina (69). Hasta 1964 no se consiguió aislar la gastrina (70), que inicialmente se pensaba que era un estimulante antral único de la secreción de ácido. Estudios posteriores comprobaron en modelos animales que la inyección de grelina intravenosa aumentaba la secreción gástrica según la dosis administrada. En el mismo estudio, además se comprobó un aumento de la motilidad gastrointestinal y la participación fundamental del nervio vago, ya que la vagotomía anulaba completamente estos efectos (57). Posteriormente se administró grelina a nivel central y se demostró, igualmente, un aumento de la secreción ácida (71), se comprobó también un aumento de la expresión de proteína Fos, tanto en el núcleo del tracto solitario (NTS) como en el núcleo dorsal motor del nervio vago. Se debe considerar que la grelina y el ácido gástrico son producidos por el mismo tipo celular, situado en las glándulas oxínticas del fundus y del cuerpo del estómago. Este tipo celular también secreta ácido clorhídrico y factor intrínseco (72).

La acción de la grelina para inducir la actividad motora en ayunas se ve fuertemente afectada por el pH intragástrico. El pH intragástrico bajo inhibe el efecto de la grelina. (60)

6.2.1.4 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Los niveles altos de grelina son una característica de la EII activa que se normalizan en pacientes en remisión. La grelina, a través de su receptor GHS-R, ejerce efectos inhibidores específicos sobre la expresión y producción de las citocinas inflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α (73). Aunque se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de grelina y TNF- α en estados caquéticos, los pacientes con EII activos tenían valores normales de índice de masa corporal, y su patrón TNF- α sería coherente con su papel como mediador de la inflamación intestinal.

Mediante un estudio comparativo se ha investigado en modelos animales el efecto terapéutico de la grelina en colitis inducida y los mecanismos implicados en dicho efecto. Se comprobó que la grelina mejoró significativamente la gravedad clínica e histopatológica de la colitis, cesó la pérdida de peso corporal, la diarrea, y aumentó la supervivencia (74). Disminuyó la respuesta inflamatoria y tal y como se ha demostrado en otros estudios se comprobó la participación de células T (21).

6.2.2 GRELINA Y OBESIDAD

En personas con sobrepeso y obesidad, los niveles de grelina en ayunas suelen ser más bajos que en personas con peso normal (75). Un metanálisis que incluye 10 estudios con 546 participantes, concluyó que en la obesidad los niveles de grelina circulante se correlacionan significativamente negativamente con la resistencia a la insulina en individuos con glucemia en ayunas normal (76).

En un estudio comparativo en el que se examinaron los efectos de los estados nutricionales crónicos y agudos sobre la concentración de grelina plasmática en humanos, se observa que las concentraciones plasmáticas de grelina fueron más altas en pacientes con anorexia nerviosa y más bajas en pacientes con obesidad en comparación con sujetos de control de peso normal (77).

Según las observaciones de algunos estudios, se sugiere que la supresión de grelina es uno de los mecanismos que contribuyen a la reducción del peso corporal en cirugía de derivación gástrica. Cabría esperar, en estos pacientes, que el efecto se debiese tan sólo a un efecto de saciedad debido a la reducción del volumen gástrico y que estos individuos comiesen cantidades más pequeñas frecuentemente o alimentos de alta densidad calórica. Sin embargo, su sensación de hambre es menos frecuente y menos intensa después de la operación y reducen el número de comidas al día así como la ingesta de alimentos con alto contenido calórico sin verse afectado el aspecto hedónico de comer (78).

Recientemente se ha comprobado que la enzima a butirilcolinesterasa (BChE) humana puede hidrolizar toda la grelina en suero en aproximadamente 1 h (79) y que previene el rebote del peso corporal después de la dieta al suprimir la señalización de grelina. Además promueve un peso corporal saludable a largo plazo. Los ratones tratados con BChE tuvieron una ingesta modesta de alimentos después de la dieta y mostraron una homeostasis normal de la glucosa. La actividad espontánea y el gasto energético no mostraron diferencias significativas entre los ratones tratados y no tratados después del rebote del peso corporal, lo que sugiere

que la transferencia del gen BChE no alteró el gasto de energía a largo plazo. Condujo a un control del apetito y minimizó la recuperación de peso corporal después de la dieta (80).

6.2.3. GRELINA Y COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

Desde el punto de vista evolutivo, tiene lógica pensar que los mecanismos de recompensa se activen para aumentar la motivación para comer cuando se tiene hambre y almacenar reservas para cubrir posibles periodos de escasez.

La conducta alimentaria está controlada por mecanismos directos a través de la liberación de grelina y otros péptidos gastrointestinales como respuesta a los nutrientes durante las comidas. Mediante retroalimentación inducida por la comida se estimula la saciedad que reduce la ingesta de alimentos. El control indirecto de la conducta alimentaria se produce mediante la activación del prosencéfalo y las regiones hipotalámicas que estimulan la anticipación y el inicio de las comidas. Los controles indirectos pueden anular los mecanismos de saciedad y permitir que la alimentación continúe aun cuando se han alcanzado las reservas de energía. Además, estos controles indirectos pueden iniciarse mediante señales del entorno (81), y cuando persisten, se producen cambios desadaptativos en el SNC que disminuyen el control homeostático de la ingesta de alimentos y producen un aumento de peso corporal excesivo (82)

El control de la ingesta está condicionado por procesos de aprendizaje asociativo que a veces pueden contribuir a patrones de consumo inapropiados o patológicos al anular las señales regulatorias internas (83).

La ingesta de alimentos se inicia frecuentemente como resultado de patrones de alimentación habituales (como el tipo de comidas consumidas aproximadamente a la misma hora del día) o en respuesta a estímulos ambientales asociados con el consumo de alimentos, incluidas las señales asociadas con alimentos apetecibles como como carteles de comida rápida y anuncios de televisión. De hecho, las asociaciones aprendidas entre los alimentos y las señales interoceptivas o externas tienen la capacidad de conducir o alterar el comportamiento de alimentario (84).

Las regiones cognitivo-emocionales y de recompensa se comunican con los centros homeostáticos para controlar la alimentación en ausencia de necesidad calórica. La

vía de la dopamina mesolímbica tiene un papel bastante bien establecido en la motivación de los incentivos y comparte núcleos hipotalámicos con la respuesta central de grelina desde el VTA, (donde hay receptores de grelina) hasta el Núcleo Accumbens (82).

Las recompensas aumentan los comportamientos que conducen a la obtención y/o consumo de la recompensa (refuerzo positivo) y dirigen acciones futuras de comportamiento (85). Varias revisiones se han centrado en el posible papel de la leptina y la grelina relacionados con la recompensa en los trastornos alimentarios (86).

Muchos sujetos sometidos a dietas restrictivas de adelgazamiento, refieren estados de ansiedad. Se han examinado los efectos de la grelina sobre el comportamiento relacionado a la ansiedad en asociación con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal en ratones. Se ha comprobado que la grelina administrada tanto en el área cerebroventricular como intraperitoneal induce una potente actividad ansiogénica en las pruebas realizadas en animales. La expresión del gen de grelina gástrica se incrementó al someterlos a estrés (pellizco de la cola o inanición). La administración de un antagonista del receptor de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) inhibió significativamente ese efecto ansiogénico inducido por grelina. La grelina administrada periféricamente aumentó significativamente el ARNm de CRH. Además, la inyección intraperitoneal de grelina produjo un aumento significativo dependiente de la dosis en los niveles séricos de corticosterona (87). Se ha comprobado una relación recíproca entre la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la grelina, ya que la grelina aumenta la liberación de CRH, ACTH y corticosteroides; mientras que CRH disminuye la expresión de grelina (88). El bloqueo sistémico del receptor de grelina durante el estrés crónico previene el aumento del miedo relacionado con el estrés, incluso en presencia con hormonas del estrés suprarrenal elevadas.

El estrés hace aumentar los niveles de grelina, y una exposición prolongada, como ocurre en el estrés crónico tiene consecuencias conductuales. Estas consecuencias varían según la duración de la exposición a grelina (89). Estos hallazgos sugieren que la grelina puede tener un papel en la mediación de las respuestas neuroendocrinas y conductuales a los factores estresantes y que el estómago podría jugar un papel importante, no solo en la regulación del apetito, sino también en la regulación de la ansiedad.

Como se ha dicho la activación de los receptores de grelina a nivel central mejora claramente, tanto la motivación como el consumo de alimentos (90).

La infusión de grelina en voluntarios con peso normal produce una rápida respuesta a las imágenes de alimentos en la amígdala, la corteza orbitofrontal y otras áreas del cerebro implicadas en la activación de la conducta de ingestión, y provocó un aumento de hambre (91).

El estado de ánimo puede ser determinante en personas que necesitan tratamiento nutricional y deben adherirse a unas pautas dietético- nutricionales determinadas. Se han investigado los niveles séricos de leptina y grelina en pacientes con depresión y los efectos del tratamiento en estos niveles. Se midieron los niveles séricos de grelina y leptina antes y después del tratamiento con fármacos antidepresivos y se compararon con controles. La grelina sérica fue más alta en pacientes depresivos comparada con los controles y se normalizaron con el tratamiento y la leptina no se vio afectada (92).

Algunas investigaciones atribuyen alteraciones neurobiológicas a los trastornos del comportamiento alimentario. Estas alteraciones podrían explicar por qué muchas personas con AN o BN no pueden revertir fácilmente su enfermedad e incluso después de un aumento de peso y patrones de alimentación normalizados, y mantienen problemas fisiológicos, conductuales y síntomas psicológicos que persisten a lo largo del tiempo (93).

En sujetos con anorexia nerviosa los niveles plasmáticos de grelina durante el ayuno son significativamente más elevados que en controles y se correlaciona negativamente con el porcentaje de grasa corporal. En mujeres con anorexia nerviosa, no se produce una respuesta aguda de los niveles plasmáticos de ghrelina a la ingesta. Esta anomalía puede formar parte de una adaptación crónica a la restricción de alimentos continuada, para restaurar la conducta alimentaria normal (94).

En el caso de pacientes con bulimia nerviosa, los niveles plasmáticos de grelina son mucho mayores si va acompañada de episodios de vómitos. Comparados con que los pacientes con bulimia nerviosa sin vómitos (94).

6.2.4 GRELINA Y FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Se han investigado los efectos cardiovasculares de la grelina en humanos, administrando a hombres sanos un bolo intravenoso de grelina humana o placebo y viceversa con 1 o 2 semanas de diferencia en un grupo aleatorizado. La grelina aumentó 15 veces la GH circulante y este aumento duró más de 60 min después de la inyección del bolo. Aunque no hubo un cambio significativo en la frecuencia cardíaca, la inyección de grelina redujo significativamente la presión arterial media (-12 mmHg, $P < 0,05$), aumentó significativamente el índice cardíaco (+ 16%, $P < 0,05$) y el índice de volumen sistólico (+ 22%, $P < 0,05$). También se ha encontrado la expresión del gen del receptor de grelina (GHS-R) en las aortas, los ventrículos izquierdos y las aurículas izquierdas de ratas, lo que sugiere que la grelina puede causar efectos cardiovasculares a través de mecanismos independientes de la GH (95) y atenúa el desarrollo de caquexia cardíaca en ratas con insuficiencia cardíaca (48). También produce un efecto vasodilatador (96).

6.2.5. GRELINA Y METABOLISMO ÓSEO

Se ha identificado grelina y GHS-R1a en células similares a osteoblastos. La grelina aumentó significativamente el número de células similares a los osteoblastos y la síntesis de ADN de una manera dependiente de la dosis. Además, la grelina aumenta la expresión de fosfatasa alcalina y otros marcadores de diferenciación de osteoblastos además de la acumulación de calcio en la matriz ósea. Finalmente, la grelina definitivamente aumentó la DMO de las ratas. Estas observaciones muestran que la grelina estimula directamente la formación de hueso intramembranoso (97), promueve la proliferación y diferenciación de células de osteoblastos e inhibe la apoptosis de osteoblastos (98). La grelina no acilada también estimula el crecimiento de osteoblastos humanos (99).

6.2.6. GRELINA Y CANCER

La grelina, en su función reguladora del crecimiento y desarrollo de tejidos, controla también la proliferación de células neoplásicas.

Varias células cancerosas endocrinas y no endocrinas (adenomas hipofisarios, carcinomas gastroenteropancreáticos y pulmonares, neoplasias colorrectales, tumores tiroideos, carcinomas de pulmón, mama y páncreas) así como sus líneas celulares relacionadas, han demostrado ser capaces de expresar grelina tanto a nivel de ARNm como de proteína. Muchos de estos tumores expresan GHSR1a y/o GHSR 1b, y sitios de unión que pueden reconocer la grelina independientemente de su forma acilada o no acilada. Algunos de estos órganos no expresan estos receptores en condiciones fisiológicas, lo que, sugiere que probablemente el sistema de grelina desempeñe un papel importante autocrino / paracrino en algunos tipos de cáncer.

La grelina y la des-acil grelina estimulan la proliferación de células cancerosas gástricas mediante la activación de las vías de señalización intracelular que participan en la proliferación celular (vías ERK1/2 y PI3K/Akt) (100).

6.2.6.1 Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes. Los resultados obtenidos en estudios en los que se analizan la asociación entre los niveles séricos de AG y grelina total en pacientes con hiperplasia benigna de próstata y cáncer sugieren un vínculo entre sí, y no se puede excluir que la grelina activa circulante elevada pueda afectar el crecimiento de tejidos prostáticos malignos (101).

En la próstata, las células epiteliales alteradas (tanto neoplásicas como hiperplásicas) tienen una mayor cantidad de ARNm para grelina en comparación con las células prostáticas no tumorales, lo que sugiere la posible existencia de un papel autocrino/paracrino del péptido en los procesos neoplásicos. La grelina ejerce *in vitro* un papel estimulante en el crecimiento de las células del cáncer de próstata a concentraciones cercanas a las que se encuentran en la circulación o en tejidos productores de grelina, mientras que dosis más altas de péptido tienen un efecto inhibitorio sobre la proliferación celular. La presencia de receptores, GHSR1a, GHSR1b en algunos carcinomas de próstata humanos apoya el planteamiento de que la grelina y sus derivados podrían ejercer efectos reguladores directos sobre el crecimiento de las células tumorales (102). Por otro lado, la enzima ghrelina-O-acil transferasa (GOAT) está sobreexpresada en el tejido glandular tumoral en la próstata y estas células son capaces de secretarla. Además, se ha podido demostrar una clara elevación de sus niveles en el plasma y la orina de pacientes con cáncer de próstata con respecto a sujetos sin cáncer (103). El bloqueo de la actividad de esta enzima redujo la agresividad de las células tumorales de próstata *in vitro*, lo que

respalda su papel oncogénico, por lo que su bloqueo podría ser un potencial objetivo terapéutico. Recientemente se ha establecido un protocolo respecto al uso de la enzima ghrelina-O-acil transferasa (GOAT) o del ARN_m que codifica para esta proteína obtenidos *ex vivo* a partir de una muestra biológica aislada de un sujeto, como una herramienta eficaz para la obtención de datos útiles en el diagnóstico clínico del cáncer de próstata (104).

6.2.6.2 Cáncer de mama

Se ha demostrado que los receptores específicos que se unen a secretagogos de GH naturales (ghrelina) y sintéticos (hexarelina) están presentes en los carcinomas de mama humanos tanto dependientes de estrógenos como en los no dependientes y que inhiben la proliferación celular de este tipo de cáncer (105)

En un estudio de casos y controles llevado a cabo con mujeres diagnosticadas con cáncer de mama con tumor localizado, sin metástasis en los ganglios linfáticos y sin quimioterapia adyuvante, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la muerte por cáncer de mama y la expresión de ghrelina. La expresión de ghrelina se asoció con una mejor supervivencia específica del cáncer de mama en análisis univariados y multivariados (106).

6.2.6.3 Cáncer de pulmón

Un estudio experimental llevado a cabo en pacientes con cáncer de pulmón midió el nivel de ghrelina en plasma en 43 pacientes que se dividieron en dos grupos: pacientes con caquexia y sin caquexia. Se observó que el nivel basal de ghrelina plasmática estaba elevado en pacientes caquéticos y que el nivel de ghrelina plasmática de seguimiento aumentó en presencia de anorexia después de la quimioterapia. Dado que la ghrelina induce un balance energético positivo, se concluye que esta representa un mecanismo para compensar el desequilibrio entre catabolismo y anabolismo en pacientes caquéticos con este tipo de cáncer (107).

6.2.6.4 Caquexia por cáncer

Actualmente hay un nuevo abordaje para tratar el síndrome de anorexia-caquexia actuando sobre el eje leptina/ghrelina/neuropéptido Y. Se están realizando ensayos clínicos de fase III con ghrelina y agonistas del receptor de ghrelina (anamorelina y RC-1291) que están ofreciendo resultados preliminares prometedores. Aunque no aumenta la supervivencia, se puede comprobar un aumento de la ingesta de alimento y del peso corporal que suponen una considerable mejora de la calidad de

vida en los pacientes con síndrome de anorexia-caquexia por cáncer y muy pocos efectos secundarios (108), (109).

Los resultados de otro estudio de fase I en voluntarios sanos sobre el efecto en el peso corporal y la seguridad de estos miméticos de grelina confirman que puede ser un tratamiento eficaz para la anorexia / caquexia (110).

6.2.7 GRELINA Y SISTEMA INMUNE

La grelina modula la secreción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (111). Del mismo modo que la leptina y la grelina ejercen efectos antagónicos en la regulación de la ingesta de alimentos en el hipotálamo, también ejercen efectos reguladores recíprocos sobre la expresión de citocinas inflamatorias en el sistema inmunológico. La adición de grelina en cultivos de células inmunitarias inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias TNF α e I6 inducida por leptina y, como se ha dicho anteriormente, la grelina también induce la expresión de células T inmunitarias (21). Este efecto inmunorregulador mutuo puede ser importante para mantener la homeostasis de las células inmunes, y evitar así la producción anómala de citocinas, que al aumentar la inflamación puede amplificar una patología.

La grelina tiene la capacidad de desactivar la respuesta inflamatoria intestinal en la colitis ulcerosa y previene respuestas inmunes dañinas en la mucosa intestinal. Por lo tanto, la administración de grelina representa una posibilidad terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y otras enfermedades mediadas por linfocitos T (112).

Se ha investigado, tanto en modelos animales como en humanos, si los cambios en la grelina plasmática y la homeostasis de la energía, ocurren durante la inflamación en la artritis induciéndola por adyuvante en ratas y comparándola con controles. Se comprobó que los niveles plasmáticos de grelina fueron significativamente más bajos el día 7 después de la inducción de artritis que en los controles, pero se recuperaron a los niveles de control el día 15. Los pacientes con AR tenían niveles plasmáticos de grelina significativamente más bajos que los controles sanos (113).

Durante el estrés inflamatorio que se produce en algunas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide hay una variación compensatoria de los niveles de grelina que se relaciona con los ajustes de peso corporal. La recuperación

de los niveles de grelina en la última etapa sugiere una respuesta adaptativa y puede representar un mecanismo compensatorio en condiciones catabólicas (113).

El hecho de que este péptido pueda inhibir simultáneamente las vías proinflamatorias mientras aumenta los elementos antiinflamatorios sugiere un mecanismo potencial a través del cual la grelina puede proteger contra afecciones inflamatorias patológicas. Por tanto, a diferencia de otras intervenciones, la grelina tiene la ventaja de poder modular la inflamación en múltiples niveles de forma complementaria.

7. CONCLUSIONES.

Existen múltiples sistemas biológicos de influencia nutricional que están altamente conectados y presentan gran complejidad. La nutrición pone en marcha numerosas vías neuroendocrinas interconectadas que modulan funciones centrales y periféricas.

El sistema de grelina, está altamente involucrado en la regulación de muchos procesos fisiológicos, entre ellos y el más vinculado a la nutrición, están la regulación de la ingesta y el peso corporal, el efecto de los nutrientes en sus niveles y los efectos que produce en el comportamiento alimentario. Comprender todos estos mecanismos es fundamental para abordar el tratamiento dietético-nutricional de muchos pacientes. Se debe considerar también que la grelina puede ser una herramienta farmacológica para el tratamiento de algunas patologías altamente prevalentes.

Si tomamos en conjunto los resultados de las investigaciones, podemos concluir que la grelina podría ser una biomolécula útil, como marcador predictivo en algunas patologías y un objetivo terapéutico para el tratamiento de trastornos de la conducta en general y alimentarios en particular.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Pong SS, Chaung, LYP, Dean , Nargund P, Patchett , Smith RG. Identification of A New G-Protein-Linked Receptor for Growth Hormone Secretagogues. *Mol Endocrinol*. 1996 Jan; 10(1): p. 57-61.
2. Mackee KK, Palyha OC, Feighner DL, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, et al. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol. Endocrinol*. 1997 Abril; 11(4).
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dic 9; 402: p. 656–660.
4. Tschöp M, Smiley D, Heiman L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000 julio; 407: p. 908–913.
5. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo , Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001 January 11; 409: p. 194–198.
6. Yang J, Brown , Liang G, Grishin , Goldstein. Identification of the Acyltransferase that Octanoylates Ghrelin, an Appetite-Stimulating Peptide Hormone. *Cell*. 2008 February 7; 132(3): p. 387-396.
7. Zhao TJ, Liang G, Li R, Xie X, Sleeman , Murphy J, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *PNAS*. 2010 April 20; 107(16): p. 7467-7472.
8. Arvat E, Maccario , Di Vito , Broglio , Benso , Gottero , et al. Endocrine Activities of Ghrelin, a Natural Growth Hormone Secretagogue (GHS), in Humans: Comparison and Interactions with Hexarelin, a Nonnatural Peptidyl GHS, and GH-Releasing Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 March 1; 86(3): p. 1169–1174.
9. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince , Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audino V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2007; 315 (5813): 766; February; 315(5813) : p. 766.

10. Nishi Y, Hiejima , Hosoda , Kaiya , Mori , Fukue , et al. Ingested Medium-Chain Fatty Acids Are Directly Utilized for the Acyl Modification of Ghrelin. *Endocrinology*. 2005 May 1; 146(5): p. :2255–2264.
11. Janssen S, Laermans J, Iwakura H, Tack J, Depoortere I. Sensing of Fatty Acids for Octanoylation of Ghrelin Involves a Gustatory G-Protein. *Plos one*. 2012 Jun 29; 7(6): p. 1-11.
12. Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, Willency , Knierman M, Jin Z, et al. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 April 28; 105(17): p. 6320-6325.
13. Lee HM, Wang , Englander , Kojima , Greeley Jr. Ghrelin, A New Gastrointestinal Endocrine Peptide that Stimulates Insulin Secretion: Enteric Distribution, Ontogeny, Influence of Endocrine, and Dietary Manipulations. *Endocrinology*. 2002 January 1; 143(1): p. 185–190.
14. Delporte C. Structure and Physiological Actions of Ghrelin. *Scientifica*. 2013 Noviembre 28;(doi: 10.1155/2013/518909).
15. Delhanty PJD, Neggers J, van der Lely. Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *European Journal of Endocrinology*. 2012 Nov; 167(5): p. 601–608.
16. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinology*. 2000 Noviembre 1; 141(11): p. 4255-4261.
17. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discovery Today*. 2007 April; 12(7-8): p. 276-288.
18. Cabral A, López Soto E, Epelbaum J, Perelló. Is Ghrelin Synthesized in the Central Nervous System? *Int. J. Mol. Sci.*, 18(3), 638. 2017 March 15; 18(3): p. 638.
19. Gahete MD, Córdoba-Chacón , Salvatori , Justo P Castaño , Kineman RD, Luque. olic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 April;: p. 154-160.
20. Edwards A, Abizaid. Clarifying the Ghrelin System’s Ability to Regulate Feeding Behaviours Despite Enigmatic Spatial Separation of the GHSR and Its Endogenous Ligand. *Int J Mol Sci*. 2017 April 19; 18(4): p. 859.

21. Dixit VD, Eric M. Schaffer M, Pyle R, Collins , Sakthivel K, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest.* 2004 Jul 1; 114(1): p. 57–66.
22. Bennett PA, Thomas , Howard D, Feighner D, Van der Ploeg, HT, Smith , et al. Hypothalamic Growth Hormone Secretagogue-Receptor (GHS-R) Expression Is Regulated by Growth Hormone in the Rat. *Endocrinology.* 1997 November 1; 138(11): p. 4552–4557.
23. Guan IM, Yu H, Palyha C, McKee K, Feighner D, Sirinathsinghji D, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Molecular Brain Research.* 1997 August 1; 48(1): p. 23-29.
24. Date Y, Murakam N, Toshinai , Matsukura S, Niiijima , Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology.* 2002 October 1; 123(4): p. 1120-1128.
25. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The Novel Hypothalamic Peptide Ghrelin Stimulates Food Intake and Growth Hormone Secretion. *Endocrinology.* 2000 Nov; 141(11): p. 4325-4328.
26. Perello M, Dickinson S. Ghrelin signaling on food reward: a salient link between the gut and the mesolimbic system. *Journal of Neuroendocrinology.* 2015; 27: p. 424-434.
27. Callahan HS, Cummings D, Pepe S, Breen A, Matthys , Weigle S. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 March 1; 89(3): p. 1319–1324.
28. Verdú JM. Tratado de nutrición y alimentación Barcelona: Oceano/ergon.
29. Morago V, Caba V. Ghrelin: a regulatory hormone of food intake and body weight. *Rev Med UV.* 2008; 8(2): p. 35-40.
30. Guyton AG, Hall JE. Tratado de fisiología médica. In.: Elsevier; 2006. p. 731.
31. Simon JJ, Wetzel A, Sinno MH, Skunde M, Bendszus M, Preissl H, et al. Integration of homeostatic signaling and food reward processing in the human brain. *JCI insight.* 2017 Aug 3; Vol 2(15): p. doi: 10.1172/jci.insight.92970.
32. Coccorello R, Maccarrone M. *Front Neurosci.* 2018 Apr; DOI: 10.3389/fnins.2018.00271.

33. Abizaid A, Zhong-Wu L, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok , Elsworth D, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006 Dec 1; Volume 116(12): p. 3229–3239.
34. Leggio L, Zywiak WH, Fricchione Sf, Edwards SM, de la monte SM, Swuift RM, et al. Intravenous Ghrelin Administration Increases Alcohol Craving in Alcohol-Dependent Heavy Drinkers: A Preliminary Investigation. *Biological Psychiatry*. 2014 Nov 1; 76(9): p. 734-741.
35. Lee MR, Tapocik JD, Ghareeb M, Schwandt ML, Dias AA, Le aN, et al. The novel ghrelin receptor inverse agonist PF-5190457 administered with alcohol: preclinical safety experiments and a phase 1b human laboratory study. *Mol Psychiatry*. 2018 Nov; 25(2): p. 461-475.
36. Farokhnia M, Poetelli J, Lee MR, McDiarmid GR, Munjal V, Abshire KM, et al. Effects of exogenous ghrelin administration and ghrelin receptor blockade, in combination with alcohol, on peripheral inflammatory markers in heavy-drinking individuals: Results from two human laboratory studies. 2020 Abril 1; 1740(146851).
37. Suchankova P, Staffan N, von der Pahlen B, Santtila P, Sandnabba K, Johansson A, et al. Genetic variation of the growth hormone secretagogue receptor gene is associated with alcohol use disorders identification test scores and smoking. *Addict Biol*. 2015 Junio 9; 21(2): p. 481-488.
38. Kern A, Albarran-Zeckler R, Walsh H, Smith. El receptor de apo-grelina forma heterómeros con DRD2 en neuronas hipotálamicas y es esencial para los efectos anorrexígenos del agonismo de DRD2 (. *Neurona*. 2012 January 26; 73(2): p. 317-332.
39. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, et al. A Receptor in Pituitary and Hypothalamus That Functions in Growth Hormone Release. *Science*. 1996 Agosto 16; 273(5277): p. 974-977.
40. Lee JH, Lin L, Xu P, Saito K, Wei Q, Meadows AG, et al. Neuronal Deletion of Ghrelin Receptor Almost Completely Prevents Diet-Induced Obesity. *American Diabetes Association*. 2016 Mayo 10; 65(8): p. 2169-78.
41. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE, et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *JCI*. 2001 December 1; 115(12): p. 3564-3572.
42. Oh-I S, Shimizu , Satoh , Okada S, Adachi , Inoue , et al. Identification of nesfatin-1 as a

- satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006 October 1; 443: p. 709–712.
43. Zhu Q, Xiao K, Yu M, Niu M, Li C, Gao Y, et al. Ghrelin but not nesfatin-1 affects certain forms of learning and memory in both rats and mice. *Brain Research*. 2013 December 6; 1541: p. 42-51.
44. Carlini VP, Monzón E, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TM, et al. Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *BBRC*. 2002 December 20; 299(5): p. 739-743.
45. Cabral A, López Soto J, Epelbaum J, Perelló M. Is Ghrelin Synthesized in the Central Nervous System? *Int J Mol Sci*. 2017 March 15; 18(3): p. 638.
46. Murphy KG, Dhillon S, Bloom R. Gut Peptides in the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis. *Endocrine Reviews*. 2006 December 1; 27(7): p. 719–727.
47. Williams DL, Cummings D, Grill J, Kaplan M. Meal-Related Ghrelin Suppression Requires Postgastric Feedback. *Endocrinology*. 2003 July 1; 144(7): p. 2765–2767.
48. Noritoshi N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Fumiki Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001 September 18; 104(12): p. 1430–1435.
49. Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Horowitz M. Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005 December 1; 289(6): p. E948-E953.
50. Adamska-Patruno E, Ostrowska L, Gosick J, Pietraszewska B, Kretowski A, Gorska M. The relationship between the leptin/ghrelin ratio and meals with various macronutrient contents in men with different nutritional status: a randomized crossover study. *Nutrition Journal*. 2018 Diciembre 28; 17(1).
51. Lee HM, Guiyun W, Englander W, Kojima M, Greeley Jr. H. Ghrelin, A New Gastrointestinal Endocrine Peptide that Stimulates Insulin Secretion: Enteric Distribution, Ontogeny, Influence of Endocrine, and Dietary Manipulations. *Endocrinology*. 2002 January 1; 143(1): p. 185–190.
52. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom M, Liu J, Callahan S, Gaylinn D, et al. Acyl and Total Ghrelin Are Suppressed Strongly by Ingested Proteins, Weakly by Lipids, and Biphaseically by Carbohydrates. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

- 2008 May 1; 93(5): p. 1971–1979.
53. Ratliff J, Leite JO, de Ogburn R, Puglisi MJ, VanHeest J, Fernandez ML. Consuming eggs for breakfast influences plasma glucose and ghrelin, while reducing energy intake during the next 24 hours in adult men. *Nutrition Research*. 2010 February 2; 30(2): p. 96-103.
54. Crowder CM, Neumann L, Baum. Breakfast Protein Source Does Not Influence Postprandial Appetite Response and Food Intake in Normal Weight and Overweight Young Women. 2016 January 17; 2016: p. 1-8.
55. Blom WA, Stafleu , de Graaf , Kok , Schaafsma , Hendriks F. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005 February; 81(2): p. 367–375.
56. Ullrich SS, Otto , Hutchison A, Luscombe-Marsh , Horowitz, M, Feinle-Bisset C. Comparative effects of intraduodenal protein and lipid on ghrelin, peptide YY, and leptin release in healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 January 7; 308(4): p. 300-304.
57. Masuda I, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka , Itoh , et al. Ghrelin Stimulates Gastric Acid Secretion and Motility in Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000 October; 276(3): p. 905-908.
58. Sanger GJ, Furness JB. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):38-48.; 13(1): p. 38-48.
59. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte , Coulie B, Meulemans A, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut*. 2006 Feb; 55(3): p. 297-297.
60. Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura , Fujimiya. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol*. Jul Jun; 550(1): p. 227–240.
61. Nelson AD, Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Linker Nord, S, Boldingh A, et al. Effects of Ghrelin Receptor Agonist, Relamorelin, on Gastric Motor Functions and Satiating in Healthy Volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jun 9; 28(11): p. 1705–1713.
62. Sanger GJ, Broad , Callaghan , Furness J. https://doi.org/10.1007/164_2016_104. [Online].; 2016 [cited 2020 Sept. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F164_2016_104.

63. Cao S, Wu , Cai. Dose-dependent effect of ghrelin on gastric emptying in rats and the related mechanism of action. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2016 March 17; 32(3).
64. Kitazawa T, De Smet , Verbeke , Depoortere I, Peeters L. Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro. *Gut*. 2005 August; 54(8): p. 1078–1084.
65. Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 7; 14(41): p. 6327–6333.
66. Mantero P, Matus , Corti R, Cabanne A, Zerbetto de Palma , Marchesi Olid , et al. *Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 21; 24(3): p. 397-407.
67. Zub-Pokrowiecka A, Rembiasz K, Konturek J, Budzynski A, Konturek C, Budzynski. Ghrelin in diseases of the gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit*. 2010 October 1; 16(10): p. 493-500.
68. Suzuk H, Masaoka , Hosoda H, Nomura S, Ohara , Kangawa , et al. Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio--a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology*. ;51(59). 2004 September; 51(59): p. 1249-1254.
69. Edkins JS. The chemical mechanism of gastric secretion. *J Physiol*. 1906 Mar 13; 34(1-2): 133–144. 1906 March 13; 34(1-2).
70. R. A. G, Hilda J. T. The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut*. 1964 April; 5(2): p. 103–107.
71. Date Y, Nakazato M, Murakami , Kojima , Kangawa , Matsukura S. Ghrelin Acts in the Central Nervous System. *Comunicaciones de investigación bioquímica y biofísica*. 2001 January 26; 280(3): p. 904-907.
72. Rodríguez CF. CÉLULAS DE LA MUCOSA GÁSTRICA. In Velázquez DMI, editor. ; 2020; Ciudad de La Habana. p. 1.
73. Peracchi M, Bardella T, Caprioli , Massironi S, Conte D, Valenti , et al. Circulating ghrelin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006 March; 55(3): p. 432–433.
74. Gonzalez-Rey E, Chorny , Delgado. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of

- colitis. *Gastroenterology*. 2006 May 1; 130(6): p. 1707-1720.
75. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *American Diabetes Association*. 2001 April; 50(4): p. 707-709.
76. Zhang CS, Wang LX, Wang , Liu Y, Song LM, Yuan JH, et al. The Correlation Between Circulating Ghrelin and Insulin Resistance in Obesity: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018 September 21; 9(1308).
77. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 January; 87(1): p. 240-244.
78. Cummings DE, Weigle DS, Frayo , Breen PA, K , Patchen Dellinger E, et al. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med* ; 346:1623-1630. 2002 May 23; 346(21): p. 1623-1630.
79. M.Schopfer L, Lockridge O, Brimijoin. Pure human butyrylcholinesterase hydrolyzes octanoyl ghrelin to desacyl ghrelin. *General and Comparative Endocrinology*. 2015 December 1; 224: p. 61-68.
80. Chen VP, Gao Y, Geng L, Brimijoin. Butyrylcholinesterase gene transfer in obese mice prevents postdieting body weight rebound by suppressing ghrelin signaling. *PNAS*. 2017 October 10; 114(41).
81. Davis J. Hunger, ghrelin and the gut. *Brain Research*. 2018 August 15; 1693(B): p. 154-158.
82. Davis J. Hunger, ghrelin and the gut. *Brain Research*. 2018 August 15; 1693(Part B): p. 154-158.
83. Holland IC, Petrovich G. A neural systems analysis of the potentiation of feeding by conditioned stimuli. *Physiology & Behavior*. 2005 December 15; 86(5): p. 747-761.
84. Hsu TM, Suarez AM, Kanoski SE. Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior. *Physiology & Behavior*. 2016 August 1; 162: p. 10-17.
85. Fulton S. Appetite and reward. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2009 Oct 12; 31(1): p. 85-103.
86. Monteleone P, Majb. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: Beyond the homeostatic control of food intake.

- Psychoneuroendocrinology. 2013 March; 38(3): p. 312-330.
87. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha , Nagata T, Fujimiya M, et al. A Role of Ghrelin in Neuroendocrine and Behavioral Responses to Stress in Mice. *Neuroendocrinología*. 2001; 74: p. 143-147.
88. Bali A, Singh Jaggi A. An Integrative Review on Role and Mechanisms of Ghrelin in Stress, Anxiety and Depression. *Curr Drug Targets*. 2016; 17(5): p. 495-507.
89. Meyer RM, Burgos-Robles , Liu E, Correia SS, Goosens. A ghrelin–growth hormone axis drives stress-induced vulnerability to enhanced fear. *Molecular Psychiatry*. 2013 October 15; 19: p. 1284–1294.
90. Wren AM, Small J, Abbott , Dhillon S, Seal J, Cohen A, et al. Ghrelin Causes Hyperphagia and Obesity in Rats. *Diabetes*. 2001 Nov; 50(11): p. 2540-2547.
91. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher. Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. *Cell Metabolism*. 2008 May 7;; p. 400-409.
92. Ozsoy S, Besirli , Abdulrezzak , Basturk. Serum Ghrelin and Leptin Levels in Patients with Depression and the Effects of Treatment. *Psychiatry Investig*. 2014 April 11;; p. 167–172.
93. Bailer UF, Kaye H. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003 Feb; 2(1): p. 53-59.
94. Seoane L, Lage M, Al-Massadi O, Diéguez C, Casanueva FF. Role of ghrelin in the pathophysiology of eating behaviour. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48(2): p. 11-17.
95. Nagaya N, Kojima , Uematsu , Yamagishi , Hosoda , Oya , et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2001 May 1; 280(5): p. 1483-1487.
96. Hiroyuk O, Noritoshi , Mitsunobu , Eiichiroh N, Hideo O, Kenji. Vasodilatory Effect of Ghrelin, an Endogenous Peptide From the Stomach. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2002 June; 39(6): p. 779-783.
97. Fukushima N, Hanada R, Teranish , Fukue , Tachibana , Ishikawa H, et al. Ghrelin Directly Regulates Bone Formation. *Journal of bone and mineral research*. 2004 December 27; 20(5): p. 790-798.

98. Kim SW, Her S, Park J, Kim D, Park S, Lee H, et al. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone*. 2005 September; 37(3): p. 359 – 369.
99. Delhanty PJD, van der Eerden BCJ, van der Velde , Gauna C, Pols AP, Jahr H, et al. Ghrelin and unacylated ghrelin stimulate human osteoblast growth via mitogen-activated protein kinase (MAPK)/phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathways in the absence of GHS-R1a. *Endocrinology*. 2006 January; 188(1): p. 37-47.
100. Tian PY, Fan. The proliferative effects of ghrelin on human gastric cancer AGS cells. *J Dig Dis*. 2012 September; 13(9): p. 445-495.
101. Malendowicz W, Ziólkowska AM, Szyska M, Kwias Z. Elevated Blood Active Ghrelin and Unaltered Total Ghrelin and Obestatin Concentrations in Prostate Carcinoma. *Karger*. 2009 December 8; 83(4): p. 471-475.
102. Lanfranco F, Baldi M, Casson P, Bosco M, Ghé C, Muccioli G. Ghrelin and Prostate Cancer. In Litwack G, editor. *Vitamins and Hormones.*; 2007. p. 302-324.
103. Jiménez-Vacas JM, Gómez-Gómez E, Montero-Hidalgo AJ, Herrero-Aguayo V, L-López F, Sánchez-Sánchez R, et al. Clinical Utility of Ghrelin-O-Acyltransferase (GOAT) Enzyme as a Diagnostic Tool and Potential Therapeutic Target in Prostate Cancer. *Clinical Medicine*. 2019 November 22; 8(12): p. 2056.
104. Castaño Fuentes JP, Luque Huertas R, Ortiz G, Hormaechea Agulla D, Requena Tapia MJ, Gómez Gómez E, et al., inventors; Marcas OEdPy, assignee. Ghrelina-O-acil transferasa (GOAT) y sus usos. España patent ES2620262A1. 2018 Junio 25.
105. Cassoni P, Papotti , Ghè C, Catapano F, Sapino , Grazian 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 April 1; 86(4).
106. Grönberg M, Ahlin , Naeser , Tiensuu Janson E, Holmberg L, Fjällskog ML. Ghrelin is a prognostic marker and a potential therapeutic target in breast cancer. *PLoS One*. 2017 April 18; 12(4).
107. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe , Imazu M, Okumura H, Hosoda , et al. Increased Plasma Ghrelin Level in Lung Cancer Cachexia. *Clinical Cancer Research*. 2003 February; 9(2).
108. Mueller TC, Burmeister A, Bachmann J, Martignoni. Cachexia and pancreatic cancer: Are there treatment options? *World J Gastroenterology*. 2014 Jul 28; 20(28).

109. Pietra C, Takeda , Tazawa-Ogata N, Minami M, Yuanfeng , Manning Duus E, et al. Anamorelin HCl (ONO-7643), a novel ghrelin receptor agonist, for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: preclinical profile. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014 Dec; 5(4): p. 329–337.
110. Garcia JM, Polvino J. Effect on Body Weight and Safety of RC-1291, a Novel, Orally Available Ghrelin Mimetic and Growth Hormone Secretagogue: Results of a Phase I, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study in Healthy Volunteers. *Oncologist*. 2007, Vol. 12 Issue 5, p. 8p. May; 12(5): p. 594-600.
111. Waseem T, Duxbury M, Ito H, Ashley W, Robinson K. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signaling pathways. *Surgery*. 2008 March; 143(3): p. 334-342.
112. Gonzalez–Rey E, Chorny A, Delgado. Therapeutic Action of Ghrelin in a Mouse Model of Colitis. *Gastroenterology*. 2006 May; 130(6): p. 1707-1720.
113. Otero M, Nogueiras , Lago , Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology* 2004;43. 2004 Nov 17; 43: p. 306–310.