

# Rol del estómago en la regulación del apetito: La ghrelina en condiciones fisiológicas y en patología digestiva

Astrid Von Oettinger G.<sup>(1)</sup>

## ROLE OF THE STOMACH IN THE REGULATION OF THE APPETITE: GHRELIN IN PHYSIOLOGIC CONDITIONS AND DIGESTIVE DISORDERS

*The brain regulates energy homeostasis in response to signals from both adipose and the gastrointestinal tract. The drive to eat and energy expenditure are adjusted so that over time, body weight remains stable. Ghrelin is a peptide hormone that stimulates appetite by acting on the arquate nucleus, a region known to control food intake. It is secreted from the stomach and circulates in the bloodstream under fasting conditions. Its regulation depends on a variety of mechanisms such as, hormones, autonomic control, bloodstream nutrients and exercise. Ghrelin also play an important role in growth hormone release. Ghrelin changes observed in several gastro duodenal disorders are analyzed.*

**Key words:** Ghrelin, appetite, obesity, stomach.

### Introducción

#### Aspectos generales del control de la ingesta

Actualmente se sabe que el proceso de regulación de la ingesta de alimentos es altamente complejo e involucra diferentes señales hormonales, metabólicas y neuronales, que son integradas a nivel hipotalámico, dando una respuesta de aumento o bien de disminución de la ingesta, la que mediante un fino balance energético, donde la ingesta calórica debe igualar el gasto, permite mantener en forma relativamente constante nuestro peso corporal.

En el hipotálamo, el núcleo arquado, contiene dos grupos neuronales que juegan un rol crucial en el control de la ingesta alimentaria. Un grupo de neuronas produce el péptido orexígeno llamado neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado-agouti (AgRP) (*del in-*

*glés Agouti related*). El otro grupo produce péptidos anorexígenos derivados de la pro-opiomelanocortina (POMC) y el transcritto regulado por cocaína y anfetamina (CART) (*del inglés cocaine-anfetamine-regulated-transcript*). El POMC es un precursor de la hormona alfa-melanocito estimulante ( $\alpha$ -MSH). Estos dos grupos de neuronas actúan de manera tal que al activarse un grupo, el otro grupo es inhibido, lo que finalmente determina ya sea un incremento o bien una disminución de la ingesta. El núcleo arquado presenta una barrera hematoencefálica parcial que permite selectivamente el paso de algunas sustancias al sistema nervioso central, controlando el paso, vía sanguínea, de varios péptidos y hormonas circulantes. Tal como ocurre en el núcleo arquado, otras regiones en el hipotálamo como el núcleo paraventricular (PVN) y el área hipotalámica lateral (LHA) son blancos de estas

<sup>(1)</sup> Universidad Andres Bello, Universidad de Las Américas.

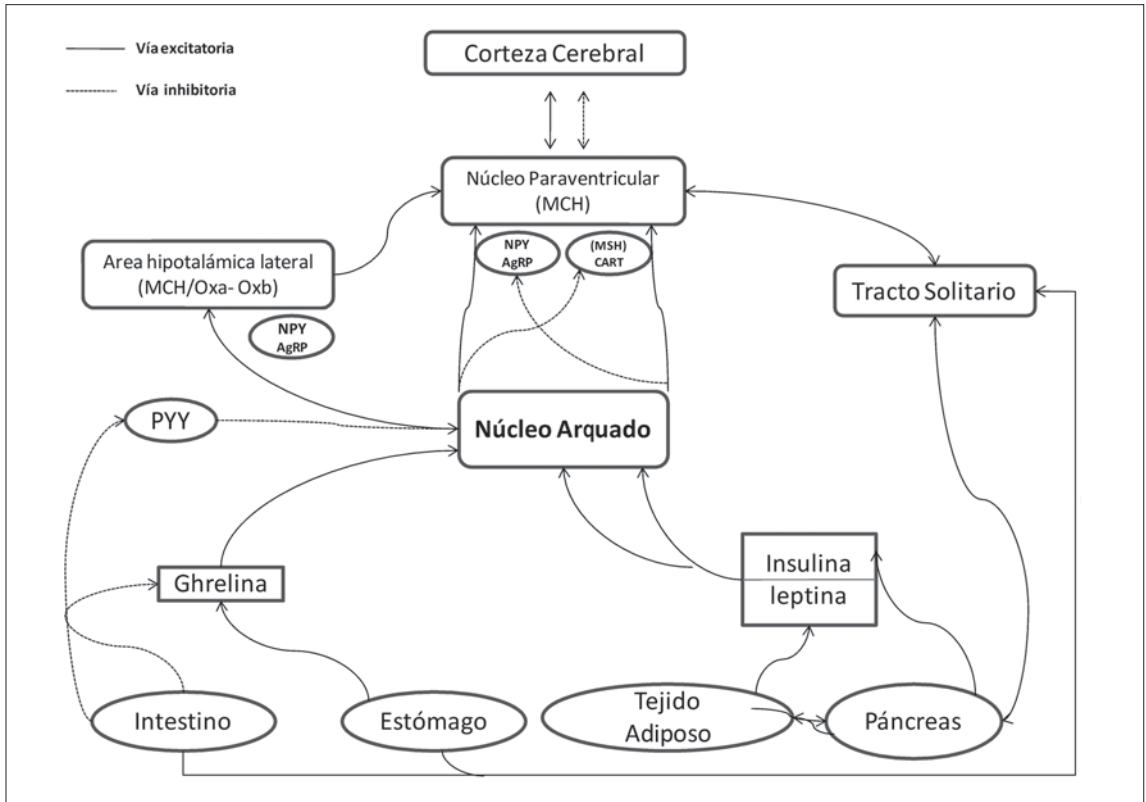
neuronas y están involucrados en la regulación del apetito. En el LHA la hormona concentrante de melanina (MCH) y la orexina A y B están expresadas. Ambos péptidos son determinantes del aumento de la ingesta cuando son administrados centralmente. El núcleo arquado, así como el núcleo del tracto solitario (NTS) y el PVN, están involucradas en esta red neuronal compleja<sup>1-6</sup>.

La ghrelina se conoce actualmente como la única hormona endógena capaz de inducir hambre en el ser humano; actúa a través de la estimulación de las neuronas productoras de NPY/AgRP e inhibe las neuronas productoras de POMC/CART; la leptina e insulina inhiben las neuronas productoras de NPY/AgRP y a la vez estimulan las productoras de POMC/CART. La información se integra a nivel de núcleo del tracto solitario donde llega la información por mecanismos nerviosos del tracto

gastrointestinal, tanto de aquellos relacionados con aspectos mecánicos (distensión gástrica) como la de hormonas del tubo digestivo colecistoquinina (CCK) y péptido YY (PYY), información que llega principalmente a través de la vía vagal. A su vez el núcleo paraventricular integra las señales del núcleo arquado, provenientes del área hipotalámica lateral, también del núcleo del tracto solitario, de la corteza cerebral (región infraorbitaria, hipocampo e insular), sistema límbico y amígdala<sup>4-6</sup>. Figura 1.

### *El papel de la ghrelina en el control de la ingesta*

En el año 1996 se descubrió el receptor GHS (receptor secretagogo de la hormona de crecimiento). Se determinó que se expresaba principalmente en el hipotálamo y en la glándula pituitaria. Un descubrimiento sorprendente por Kojima M. et al<sup>4</sup>, fue la identificación



**Figura 1.** Presentación esquemática de la regulación a corto y largo plazo de la ingesta alimentaria. NPY: Neuropeptido Y. AgRP: Péptido relacionado al agouti. POMC: Proopiomelanocortina. MSH $\alpha$ : hormona  $\alpha$ -melanocito estimulante, CART: el transcrito regulado por cocaína y anfetamina.

de un péptido de 28 aminoácidos en el estómago de rata con especificidad para unirse al receptor GHS, y cuya aplicación tenía un efecto orexígeno intraventricular. Se le llamó ghrelina: ghre, que significa crecer y relin, refiriéndose a actividad liberadora (del inglés, *release*) de hormona de crecimiento. Así, la ghrelina es conocida como el primer péptido orexígeno descrito, proveniente de los tejidos espláncnicos, debido a lo cual generó gran interés en la comunidad científica<sup>4,6</sup>.

En la circulación sanguínea se encuentran dos formas de ghrelina, las que difieren entre sí porque una de ellas se encuentra acilada (es decir, tiene un ácido graso unido covalentemente), mientras que la otra no. La forma acilada, que corresponde a un 10-20% del total, es la que presenta mayor actividad biológica y además puede cruzar la barrera hematoencefálica para tener acciones a nivel del sistema nervioso central. Ambas formas de ghrelina provienen mayoritariamente del estómago, aunque los riñones, pulmones, páncreas, hipotálamo y placenta pueden producir cantidades menores del péptido<sup>3,5,6</sup>.

En ratas y en humanos, la expresión del mRNA de ghrelina ha sido descrita en las células tipo X/A (en las glándulas oxínticas) en el fondo del estómago, las que son la mayor fuente de ghrelina circulante. Por tal razón, la remoción del fondo gástrico disminuye las concentraciones séricas de ghrelina en ratones en un 80% y en el hombre ocurre algo similar. Sin embargo, las células inmuno reactivas no están confinadas estrictamente a la mucosa oxíntica porque la ghrelina es también sintetizada y secretada en duodeno, íleon, ciego y colon<sup>3,5</sup>.

La ghrelina actúa a nivel del hipotálamo a través de tres vías:

1. Acceso al núcleo arqueado, vía sanguínea y posiblemente a través de un mecanismo de transporte activo a través de la barrera hematoencefálica.
2. A través de aferencias vagales que llegan al hipotálamo. Algunas evidencias sugieren que las señales de ghrelina desde el estómago son transmitidas al cerebro vía nervio vago.

3. Producción intrahipotalámica de ghrelina, la cual media estímulos sobre neuronas NPY/AgRP y también en el área hipotalámica lateral<sup>1-4</sup>.

Se ha demostrado que en el hipotálamo, se expresa el mRNA del receptor GHS en neuronas que contienen NPY/AgRP, POMC y GHRH (hormona liberadora de la hormona de crecimiento). Estudios en ratas, con inyecciones de NPY, AgRP y GHRH han demostrado que incrementa la ingesta de alimento. Por el contrario, cuando se inyectan anticuerpos contra NPY y AgRP en los ventrículos cerebrales se observa una inhibición de la capacidad de la ghrelina en inducir la ingesta alimenticia. Finalmente, existe evidencia clara sobre el rol de NPY/AgRP en mediar el efecto orexígeno de la ghrelina, lo que ha sido estudiado también con ratones knock-out que carecen de NPY de AgRP o bien de ambos<sup>3,5</sup>.

#### ***Otras acciones de la ghrelina***

Se han descrito otras acciones de la ghrelina: estimulación de la secreción de la hormona de crecimiento en la pituitaria anterior, estimulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, modifica la motilidad gástrica. Induce una fase III prematura e incrementa el tono gástrico proximal, acelerando así el vaciamiento gástrico, induce adiposidad, induce un efecto inótrupo positivo sobre el corazón, causa vasodilatación y está relacionada con el metabolismo energético. La ghrelina en los últimos años ha sido considerada como una incretina<sup>3,4,6</sup>. Entendiéndose por incretinas a las hormonas secretadas por el aparato digestivo en respuesta al alimento, cuya acción principal es un aumento de la secreción de insulina postprandial.

#### **Mecanismos involucrados en la secreción gástrica de ghrelina**

##### ***Ayuno***

La ghrelina normalmente es secretada de manera cíclica, teniendo los niveles plasmáticos una amplitud y frecuencia menor en estado de saciedad (2 ciclos por hora) y las que aumentan en ayunos (3 ciclos por hora)<sup>5</sup>.

Varios estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de ghrelina se incrementan en los períodos de balance energético negativo, como es el ayuno y sus niveles se normalizan al ingerir alimento<sup>1-3</sup>.

### **Efecto de la ingesta alimentaria**

En seres humanos, los niveles de ghrelina muestran un ritmo de secreción cíclica, coordinado en forma inversa con la leptina (alcanzando la ghrelina el valor más alto a la 1 AM y su nivel más bajo a 9 AM, durante una alimentación normal de tres comidas diarias<sup>5</sup>.

El factor más importante en la regulación de la secreción de ghrelina es la alimentación. Los niveles de ghrelina aumentan a niveles cercanos al doble de los basales antes de la ingesta y disminuyen de manera significativa entre 60 y 120 minutos después de una comida. El mecanismo exacto de supresión postprandial de ghrelina no está totalmente dilucidado. Además existe controversia en cuanto a la información sobre la supresión de ghrelina y el tipo de alimento ingerido<sup>4,5,6</sup>.

En un estudio se evaluó la exposición a diferentes nutrientes (glucosa, proteínas y lípidos) en ratas; concluyendo que la supresión periférica más débil de la ghrelina fue por parte de los lípidos (50%) comparado con glucosa, y aminoácidos (ambos con un 70%), lo que podría ser una de las muchas razones por las cuales dietas altas en grasas promueven una ganancia de peso. Estos resultados se explican parcialmente debido a que la glucosa y los aminoácidos, son rápidamente absorbidos desde el intestino, suprimiendo la ghrelina en un tiempo menor y con una magnitud mayor. En contraste con los triglicéridos los cuales requieren ser digeridos antes de la absorción<sup>7</sup>.

Otros autores han confirmado el efecto supresor de los hidratos de carbono y proteínas en la secreción de ghrelina, como en el estudio de Blom et al<sup>9</sup>, en humanos, en donde se concluyó que desayunos ricos en proteínas disminuyen de manera más significativa la concentración de ghrelina circulante que los desayunos ricos en hidratos de carbono. Análogamente, la secreción de ghrelina disminuye por la administración de una carga oral<sup>10</sup> o intravenosa de glucosa<sup>12</sup>, así como también duran-

te un *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico (maniobra en que se mantiene una glicemia fija mediante la administración de insulina y glucosa)<sup>11</sup>. Es interesante notar que tanto en estudios, realizado en ratas<sup>10</sup>, como en humanos la supresión de la secreción de ghrelina se prolonga por un tiempo mayor al que toma el retorno a valores normales de glicemia, indicando que es poco probable que el efecto se deba solamente a los niveles circulantes de glucosa<sup>12</sup>. Sin embargo, el o los factores adicionales involucrados no son conocidos en la actualidad.

En conclusión, los niveles plasmáticos de ghrelina son suprimidos por comidas ricas en carbohidratos o proteínas más que de lípidos, la glucosa es capaz de disminuir la secreción de ghrelina plasmática, pero al parecer este rol no estaría confinado sólo a la acción directa de la glucosa.

### **Regulación hormonal**

La regulación de la ghrelina está relacionada con varias hormonas:

#### **Leptina**

La leptina es una hormona anorexígena sintetizada preferentemente en el tejido adiposo, siendo su acción principal la regulación de la ingesta a nivel hipotalámico.

Leptina y ghrelina tendrían al parecer una interacción recíproca, donde un incremento gradual en las concentraciones de leptina precede a la declinación postprandial de ghrelina. Asimismo, se ha observado que la leptina ejerce un freno tónico sobre la secreción de ghrelina en el estómago de ratas y que la leptina suprime la liberación de ghrelina en estómago aislado. Por otra parte, en la obesidad los niveles de leptina se encuentran elevados (debido a la mayor adiposidad), mientras que los de ghrelina en ayuno se encuentran disminuidos. Más aún, cuando se produce una disminución del peso corporal en obesos a consecuencia de dieta, los niveles de ghrelina comienzan a elevarse, reforzando la idea que la leptina proveniente del tejido adiposo mantiene baja la secreción de ghrelina y que ambas hormonas participan además en la regulación del balance energético a largo plazo<sup>1,5,13</sup>.

### *Insulina*

La secreción de insulina se correlaciona negativamente con el balance energético, debido a lo cual, se ha propuesto, que la insulina podría regular la secreción de ghrelina. Sin embargo, el rol de la insulina en la regulación de la ghrelina es motivo de controversia. Diferentes estudios han demostrado que dosis supra fisiológicas de insulina pueden suprimir la ghrelina; además se ha demostrado que insulina y ghrelina muestran un perfil recíproco de 24 hrs. Estudios recientes han demostrado que la ghrelina puede suprimir la secreción de insulina "in vitro" e "in vivo"<sup>3,4</sup>. Se ha descrito un grupo de células, en los islotes de Langerhans diferentes, llamadas células "ε" las cuales producen ghrelina. Adicionalmente una pequeña cantidad de ghrelina es co-producida con glucagón por las células alfa<sup>15</sup>. La ghrelina actuaría de manera paracrina hacia sus células vecinas, las células beta, por lo que se ha postulado un hipotético eje ghrelina/insulina. Variaciones en la insulina y cambios metabólicos asociados a resistencia insulínica pueden estar involucradas en un sistema de retroalimentación regulando la ghrelina a largo plazo. En apoyo a lo anteriormente expuesto se demostró en un estudio que la infusión de insulina en ratas inhibe la secreción de ghrelina, a nivel gástrico, de manera dosis dependiente<sup>16</sup>. Sin embargo, otros estudios han demostrado lo contrario, concluyendo que la insulina no regula la secreción postprandial de ghrelina<sup>17</sup>.

### *Hormona de crecimiento*

La hormona de crecimiento (GH) exógena disminuye la concentración plasmática de ghrelina y exhibe una regulación tipo retroalimentación negativa sobre la producción de ghrelina a nivel del estómago. Además existe relación entre ghrelina y el ritmo de secreción de GH ya que la ghrelina participa en la liberación de GH a través de la interacción de ghrelina con el receptor GHS (receptor secretagogo de hormona de crecimiento) a nivel de la pituitaria<sup>6,18</sup>.

### *Somatostatina*

El tratamiento exógeno con somatostatina y sus análogos suprime la secreción de ghrelina. La administración de dosis farmacológicas de

somatostatina, reduce los niveles circulantes de ghrelina en humanos, incluso en una magnitud mayor que lo observado luego de la administración de insulina o glucosa<sup>19</sup>. A su vez se ha demostrado que la ghrelina es capaz de incrementar los niveles circulantes de somatostatina, sugiriendo la existencia de un sistema de retroalimentación entre estos dos péptidos<sup>20</sup>.

### **Nerviosa**

La ghrelina estaría bajo control colinérgico, muscarínico en humanos y ratas y, al parecer, en ratas habría algún control de tipo simpático. La ghrelina es estimulada por agonistas muscarínicos e inhibida por antagonistas muscarínicos. Como lo demuestran estudios en que la elevación de los niveles de ghrelina inducida por privación de alimentación, es suprimida por vagotomía sub-diafragmática y considerablemente disminuida por tratamiento con atropina<sup>21</sup>. Sin embargo, tanto la supresión postprandial de ghrelina como los niveles basales de ghrelina, no requiere de la indemnidad del nervio vago. El mecanismo exacto responsable de la supresión postprandial de ghrelina aun no está totalmente dilucidado, sin embargo, algunos estudios sugieren que en la supresión postprandial de ghrelina, podrían estar involucradas estructuras nerviosas del plexo mientérico<sup>22</sup>.

La vista, el olor, el sabor y textura de los alimentos modifican diferentes funciones del tubo digestivo; entre ellas la secreción gástrica, en lo que se denomina fase cefálica de la digestión, la que es mediada por el nervio vago. Cuando un individuo se expone a estímulos sensoriales, las fibras eferentes vagales del núcleo del tracto solitario son activadas y se produce un aumento de la secreción gástrica debido a estimulación de la célula parietal y liberación de gastrina<sup>3-5</sup>. En estas circunstancias la secreción de ghrelina disminuye. El mecanismo involucrado ha sido estudiado en ratas<sup>10</sup>, donde se compararon grupos de animales controles, vagotomizados o con bloqueo colinérgico los que fueron privados de alimento por 36 h y luego se les permitió oler y ver comida durante 15 min, determinándoseles los niveles



plasmáticos de ghrelina. Los resultados indican que la exposición a los alimentos disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de ghrelina en los animales controles, pero no en los vagotomizados o con bloqueo colinérgico, indicando la importancia de la actividad parasimpática en la inhibición de la secreción de ghrelina durante la fase cefálica de la digestión.

En conclusión, el nervio vago es fundamental en los incrementos de niveles plasmáticos de ghrelina en ayuno y en la disminución de las concentraciones plasmáticas de ghrelina gatillada por la fase cefálica de la ingesta.

Respecto a la participación del sistema nervioso simpático y la regulación de la secreción de ghrelina, hay pocas evidencias experimentales al respecto. Un estudio realizado en ratas, a las que se les activó el sistema nervioso simpático, eléctrica y químicamente (tiramina), dio como resultado un incremento en los niveles portales de ghrelina. Se observó además que era un efecto directo sobre las células productoras de ghrelina y no debido a la inhibición indirecta de la secreción de insulina<sup>23</sup>.

## Mecánica

Datos recientes han sugerido que la distensión gástrica no está involucrada en la secreción gástrica de ghrelina, por lo menos en ratas<sup>3</sup>.

Un estudio en ratas a las cuales se les realizaron cuatro protocolos experimentales, con infusión de agua con o sin glucosa, mientras se les mantenía el píloro abierto o cerrado, dio como resultado que las infusiones con agua o con glucosa no modificaron las concentraciones plasmáticas de ghrelina, mientras el píloro estaba ocluido. Concluyendo así que la distensión gástrica no modifica la secreción de ghrelina gástrica<sup>24</sup>.

## Ejercicio

Varios estudios que han investigado la influencia del ejercicio aeróbico de alta intensidad sobre las concentraciones plasmáticas de

ghrelina; han concluido que una sesión de ejercicio aeróbico no tiene influencia en las concentraciones de ghrelina<sup>25-27</sup>.

Sin embargo, un estudio reciente, que determinó la ghrelina acilada, demostró que, una sesión de ejercicio de alta intensidad reduce el área bajo la curva de la ghrelina acilada (AUC), comparado con el grupo control (que no realiza ejercicio) y disminuye el apetito por más de 9 horas<sup>28</sup>. Siendo estos resultados concordantes con el efecto anorexígeno observado por varias horas luego de realizar ejercicio físico.

## La ghrelina en patología gastrointestinal

### *Cirugía bariátrica y gastrectomía*

Se dispone en la actualidad de diferentes técnicas para el tratamiento de la obesidad mórbida, generalmente con el propósito de reducir el espacio para el alimento en la cavidad gástrica y lograr una reducción de la ingesta calórica. En estos pacientes se ha evaluado los niveles de ghrelina luego de la pérdida exitosa de peso corporal. La secreción total de ghrelina se ha encontrado reducida en más de un 77% comparado con sujetos controles de peso corporal normal y en 72% comparado con grupos obesos y con los mismos pacientes antes y después de la cirugía. Las fluctuaciones de ghrelina y su ritmo diurno están ausentes en este tipo de pacientes. Esta disminución de ghrelina luego del bypass gástrico, podría ser responsable de la reducción de la hiperfagia y contribuir a la pérdida de peso. Estos resultados no han sido del todo homogéneos y al parecer se relacionan con el tipo de técnica al que son sometidos los enfermos y en especial con la magnitud de la superficie del fondo gástrico que haya sido extirpada<sup>29</sup>.

Un estudio con 25 pacientes, que habían sido sometidos a dos tipos de cirugía bariátrica banda gástrica o bien manga gástrica, se determinó que a los dos años del post-operatorio el grupo de pacientes sometidos a cirugía del tipo banda gástrica tenía los niveles de ghrelina elevados, sin embargo, los pacientes que eran sometidos a la cirugía del tipo manga gástrica presentaban niveles de ghrelina disminuidos significativamente respecto a los niveles pre-

operatorios. Sin embargo, la evidencia aún es insuficiente, en cuanto a que la ghrelina sea la única causa de pérdida de peso al realizar la cirugía de manga gástrica<sup>30</sup>.

En los sujetos sometidos a gastrectomía, por diferentes causas, dependiendo del tipo de protocolo quirúrgico en relación a la magnitud de extirpación del fondo gástrico se ha observado correlación con los niveles de ghrelina plasmáticos<sup>29</sup>.

En 42 pacientes con gastrectomía por cáncer gástrico, se evaluó el efecto de la anastomosis; (Billroth I y II). Se estudiaron los niveles plasmáticos de ghrelina al día 1, 7, 30 y 360 post-cirugía. En las fases tempranas (1 y 7 días) no se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de ghrelina entre ambas anastomosis, sin embargo, en la fase tardía (30 y 360 días) los niveles de ghrelina el grupo con Billroth I fueron prácticamente iguales a los niveles preoperatorios, en cambio en el Billroth II la ghrelina fue un 20% menor que sus niveles preoperatorios<sup>32</sup>.

### **Gastritis por *Helicobacter pylori***

Existe la posibilidad que el daño persistente de la mucosa gástrica debido al *Helicobacter pylori*, así como la gastritis crónica atrófica puedan afectar la producción de ghrelina, llevando a cambios en la ingesta y el peso corporal.

Diferentes investigaciones han demostrado que las concentraciones plasmáticas de ghrelina son significativamente menores en pacientes colonizados por *Helicobacter pylori* comparado con controles negativos. Los niveles fueron independientes del sexo y el índice de masa corporal. Existen evidencias que esta relación entre *Helicobacter pylori* y ghrelina dependería de la presencia de atrofia de la mucosa gástrica. La infección con *Helicobacter pylori* no influye en la secreción de ghrelina cuando los pacientes no presentan gastritis atrófica. Las concentraciones plasmáticas de ghrelina se incrementan luego de la erradicación del *Helicobacter pylori*<sup>33</sup>.

### **Úlcera péptica**

Un estudio reciente demostró que después de la cicatrización de la úlcera péptica y la

erradicación del *Helicobacter pylori*, la expresión de mRNA gástrico de ghrelina fue significativamente mayor asociado a un aumento de niveles plasmático de ghrelina<sup>34</sup>.

### **Gastritis autoinmune**

Se ha demostrado que los pacientes con gastritis atrófica autoinmune presentan niveles de ghrelina bajos comparado con el grupo control, que sus niveles séricos representarían un marcador no invasivo específico para el diagnóstico de gastritis atrófica<sup>35</sup>. Además se ha encontrado un incremento en los niveles de ghrelina acilada y aumento en la relación de ghrelina acilada/ghrelina total. Se ha especulado que en presencia de atrofia gástrica el proceso de acilación aumentaría, como un mecanismo compensatorio<sup>36</sup>.

### **Conclusión**

La ghrelina es una hormona producida principalmente en el fondo del estómago; sus niveles se incrementan antes de las comidas y disminuyen posterior a éstas. La regulación de su secreción aun no está totalmente dilucidada, sin embargo, existen varios estudios que otorgan responsabilidad a mecanismos hormonales, sistema nervioso, nutrientes sanguíneos y al ejercicio. En cirugía gástrica y en algunas patologías del tubo digestivo alto sus niveles se modifican.

### **Resumen**

El cerebro regula la homeostasis energética en respuesta a señales del tracto gastrointestinal y adiposo. La vía de ingesta y el gasto energético se ajustan constantemente, manteniéndose así el peso de manera estable. La ghrelina es una hormona peptídica que estimula el apetito actuando a nivel del núcleo arquato, región conocida por controlar la ingesta de alimento. Se secreta desde el estómago y circula en el plasma bajo condiciones de ayuno. Su regulación depende de varios mecanismos como son, hormonas, control autonómico, nutrientes sanguíneos y el ejercicio. Además la ghrelina juega un rol importante para man-

tener la secreción de la hormona de crecimiento. Se analizan cambios observados en varias patologías gastro-duodenales.

**Palabras clave:** Ghrelina, apetito, obesidad, estómago.

## Bibliografías

- 1.- Huda M S B. Gut peptides and the regulation of appetite. *The International for the Study of Obesity. Obesity Reviews* 2006; 7: 163-182.
- 2.- Puzstai P. Ghrelin: a new peptide regulating the neurohormonal system, energy homeostasis and glucose metabolism. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 343-352.
- 3.- Korner J. To eat or not eat-How the gut talks to the brain. *N Engl Med* 2003; 349: 10-17.
- 4.- Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
- 5.- Kalra S P. Stimulation of appetite by ghrelin is regulated by leptin Restraint:Peripheral and central sites of action. *J Nutr* 2005; 135: 1331-1335.
- 6.- Del Rincon P. Ghrelina, un peptido modulador del metabolismo energético. *Endocrinol and Nutrition* 2007; 15: 138-148.
- 7.- Overduin J. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinol* 2005; 146: 845-850.
- 8.- Greenberg D. Time course for entry of intestinal infused lipids into blood of rats. *Am J Physiol* 1995; 269: R432-R436.
- 9.- Bloom W A M. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 211-220.
- 10.- Seoane L. Sensory stimuli directly acting at the central nervous system regulate gastric ghrelin secretion. An ex vivo organ culture study. *Endocrinol* 2007; 148: 3998-4006.
- 11.- Ghigo E. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clinical Endocrinol* 2005; 62: 1-17.
- 12.- Nakagawa E. Hyperglycaemia suppresses of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide:responses to intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 329-330.
- 13.- Kohno D. Leptin Suppresses Ghrelin-induced activation of Neuropeptide Y Neurons in the Arcuate Nucleus via Phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. *Endocrinol* 2007; 148: 2251-2263.
- 14.- Ueno N. Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adionectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinol* 2004; 145: 4176-4184.
- 15.- Prado C L. Ghrelin cell replace insulin producing beta cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 2924-2929.
- 16.- Kamegai J. Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regulatory peptides* 2004; 119: 77-81.
- 17.- Blom W A M. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 211-220.
- 18.- Kojima M. Drug Insight: the functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Endocrinol and Metabol* 2006; 2: 80-88.
- 19.- Chaudhri O. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Phil Trans R Soc B* 2006; 361: 1187-1209.
- 20.- Luque R M. Gender-dependent role of endogenous somatostatin in regulating growth hormone-axis function in mice. *Endocrinol* 2007; 148: 5998-6006.
- 21.- Williams D. Vagotomy dissociates short and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinol* 2003; 144: 5184-5187.
- 22.- Raybould H E. Visceral perception: sensory transduction in visceral afferents and, nutrients. *Gut* 2002; 51: i11-i14.
- 23.- Mundiger T. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinol* 2006; 147: 2893-2901.
- 24.- Williams D. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinol* 2003; 144: 2765-2767.
- 25.- Schmidt A. Acute exercise has not effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res* 2004; 36: 174-177.
- 26.- Vestergaard E T. The ghrelin response to exercise before and after growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 297-303.
- 27.- Hagobian T A. Effects of short-term exercise and energy surplus on hormones related to regulation of energy balance. *Metab Clin Exp* 2008; 57: 393-398.
- 28.- Broom D R. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2165-2171.
- 29.- Shah M. Review: Long-Term impact of bariatric



- surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol and Metab* 2006; 91: 4223-4231.
- 30.- Wang Y. Plasma Ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2008; Oct 8 (Epub ahead of print).
- 31.- Frezza E E. Analysis of the results of sleeve gastrectomy for morbid obesity and the role of ghrelin. *Sur Today* 2008; 38: 481-483.
- 32.- Wang H T. Role of the duodenum in regulation of plasma ghrelin levels and body mass index after subtotal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2008; 21: 2425-2429.
- 33.- Inui A. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2008; 7: 6327-6333.
- 34.- Jeong E. The influence of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: S278-S285.
- 35.- Campana D. Plasma acylated ghrelin levels are higher in patients with chronic atrophic gastritis. *Clinical Endocrinol* 2007; 67: 761-766.
- 36.- Checchi S. Serum Ghrelin as marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4346-4351.

---

Correspondencia a:  
Dra. Astrid Von Oetinger G.  
E-mail: astridvon@gmail.com