

Aspectos fisiopatológicos y utilidad diagnóstica de la proteína ghrelin en pediatría

L. Soriano-Guillén, V. Barrios y J. Argente

Servicio de Endocrinología y Laboratorio de Investigación. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. España.

El descubrimiento de la proteína ghrelin por Kojima et al¹ ha abierto nuevas perspectivas en la endocrinología pediátrica. Este péptido ha sido el eslabón final de una investigación iniciada en los años 1980 con la síntesis de unas moléculas sintéticas capaces de estimular la liberación de hormona de crecimiento², las cuales ejercían su función tras su unión a un receptor localizado fundamentalmente en hipófisis y denominado por esta característica receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS-R)³. Finalmente, en 1999, se descubrió el ligando natural de este receptor, al cual se le llamó "ghrelin"¹. El prefijo "ghre" significa crecimiento, mientras que el sufijo "relin" se utiliza para moléculas capaces de liberar otras sustancias. A partir de esta función inicialmente descrita como factor estimulante de la secreción de hormona de crecimiento (GH), se han ido aportando numerosas acciones endocrinas y no endocrinas, preferentemente en la regulación de la secreción de GH y el metabolismo.

Ghrelin es un péptido de 28 aminoácidos, cuyo grupo hidroxilo de uno de sus residuos serina es acilado por un ácido octanoico, siendo esa modificación observada por primera vez en los mamíferos. Este grupo hidrofóbico le permite atravesar la barrera hematoencefálica, y por lo tanto, unirse al receptor GHS-R 1a en el sistema nervioso central (SNC). Asimismo, existe una variante no acilada de ghrelin que presenta mayores concentraciones en plasma, sin que en el momento actual se conozca su significado fisiológico⁴.

El péptido ghrelin procede sobre todo del tracto gastrointestinal y, esencialmente, del estómago, constituyendo las células productoras de este péptido entre un 20-30% de todas las células endocrinas de la mucosa oxíntica. También se sintetiza, aunque en menor medida, en intestino, hipófisis, hipotálamo, páncreas, riñón, pla-

centa y pulmón, entre otros. Un dato de suma importancia es que los niveles plasmáticos de ghrelin en pacientes gastrectomizados disminuyen entre un 50-77%⁵, quedando repartido el resto de la producción entre los órganos anteriormente citados.

Para entender la fisiología de esta hormona, es importante el conocimiento de los receptores a los cuales se une. Actualmente se han descrito dos tipos, el GHS-R 1(a) y GHS-R 1(b), con implicaciones aparentemente diferentes, ya que el 1(a) se localiza sobre todo en la hipófisis y estimula la liberación de GH, mientras que el tipo 1(b) se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y hasta el momento se desconoce su funcionalidad.

Tras la acción inicial de ghrelin descrita sobre la liberación de GH⁶, se han ido comunicando nuevas acciones endocrinas y no endocrinas de este péptido. Dentro de las acciones endocrinas destacan su implicación en el metabolismo y regulación de la ingesta⁴, estimulación de la liberación de prolactina y de hormona adrenocorticotropa (ACTH), relación con el páncreas endocrino⁷, inhibición de la esteroidogénesis, así como de la pulsatilidad de hormona luteinizante (LH) y finalmente, se han observado en diferentes trastornos tiroideos cambios en sus niveles plasmáticos.

Por otro lado, también son destacables sus acciones no endocrinas. Así, este péptido es capaz de estimular la secreción ácida gástrica y la motilidad intestinal, disminuir las resistencias vasculares periféricas y aumentar el volumen minuto, inhibir la proliferación celular de ciertas neoplasias y se encuentra implicado en la regulación del sueño.

Los avances en el conocimiento de la fisiología de ghrelin han propiciado diversos estudios clínicos que desvelan algunos de sus mecanismos fisiopatológicos. Una pre-

Correspondencia: Prof. Dr. J. Argente.
Servicio de Endocrinología y Laboratorio de Investigación.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: argentefen@terra.es

Recibido en febrero de 2004.

Aceptado para su publicación en febrero de 2004.

misa que permita analizar su posible implicación en la patología es el establecimiento de sus valores de normalidad. Los primeros estudios en sangre de cordón mostraron su presencia en concentraciones apreciables, comprobándose, posteriormente, una correlación negativa de ghrelin con el índice ponderal. Nuestro grupo detectó la presencia de este péptido a las 30 semanas de gestación, manteniéndose estos niveles hasta el momento del parto. Sin embargo, en los prematuros no existía esa relación entre ghrelin e índice ponderal⁸. Asimismo, los recién nacidos a término con retraso de crecimiento intrauterino presentan un incremento significativo de este péptido en plasma, mientras que en los prematuros, esta elevación no es tan llamativa. Estos datos sugieren que ghrelin podría tener acciones tróficas en la etapa intrauterina y adquirir sus funciones relacionadas con la nutrición y el metabolismo al final de la gestación, toda vez que el feto adquiere la capacidad de deglución y es independiente de la placenta materna.

Los niveles plasmáticos de ghrelin a lo largo del desarrollo son elevados en la época prepuberal y disminuyen a lo largo de la pubertad⁸. Un aspecto relevante es el incremento en los primeros 2 años de vida. En el momento actual, se desconoce su significado, pero podría estar implicado tanto en la estimulación del apetito como en el aumento de la liberación de GH que se produce en esta etapa de la vida. En este sentido, estas tasas plasmáticas de ghrelin coinciden con una época de crecimiento y ganancia ponderal elevada, mientras que en el estadio puberal Tanner V, donde el crecimiento y la ganancia de peso es considerablemente menor, los niveles de este péptido se encuentran francamente disminuidos.

Otro aspecto destacable es su efecto inhibitorio de la esteroidogénesis y la función gonadal, disminuyendo la pulsatilidad de LH. Este hecho conduce a plantear la hipótesis de una posible implicación de ghrelin en la pubertad. El análisis de sus niveles a lo largo del desarrollo muestra una disminución progresiva y, en especial, al inicio de la pubertad⁸, lo que sugiere un efecto permisivo para este factor. Sin embargo, ghrelin no presenta dimorfismo sexual en ninguno de los estadios del desarrollo, lo que parece indicar una falta de regulación por las hormonas sexuales. No obstante, estos datos sugieren que la determinación de sus concentraciones plasmáticas podría ser de interés en las diferentes enfermedades relacionadas con la pubertad. Por este motivo, el estudio de las mutaciones del gen de ghrelin y sus consecuencias en esta etapa, ocupará un tiempo considerable en la investigación futura.

Al ser un péptido estimulador de la secreción de GH, se creyó inicialmente que los pacientes deficitarios de GH podrían presentar niveles elevados de ghrelin; sin embargo, existe controversia al respecto en la literatura médica. Este hecho puede deberse a su estudio en grupos heterogéneos^{9,10}. Por lo tanto, es preceptivo el análisis de los niveles

de ghrelin en pacientes con déficit total de GH en la infancia por diferentes grupos, así como los posibles cambios derivados de la administración de GH biosintética.

Junto a su implicación en el crecimiento se le atribuyeron a ghrelin de forma simultánea funciones reguladoras de la ingesta y del control del metabolismo⁴. En este sentido, los individuos obesos presentan concentraciones plasmáticas de ghrelin disminuidas en respuesta a un balance energético positivo⁵, mientras que en las pacientes anoréxicas, dichos niveles se encuentran elevados en respuesta a un balance energético negativo¹¹. Nuestro grupo ha observado que el péptido ghrelin parece ser un mejor marcador del estado nutricional en situaciones de malnutrición por defecto, ya que sus niveles se normalizan rápidamente tras iniciar la ganancia ponderal, mientras que en los niños obesos no se recuperan a pesar de la normalización del índice de masa corporal¹².

También ghrelin participa en la regulación de la homeostasia de la glucemia y es probable su relación con el páncreas endocrino⁷. Nuestros datos referentes a valores de ghrelin en individuos diabéticos al diagnóstico y tras la administración de insulina revelan concentraciones bajas respecto al grupo control tanto al diagnóstico como tras insulino terapia¹³. Este hecho, junto a una relación inversa existente entre los niveles de ghrelin y la glucemia a lo largo del desarrollo⁸, así como la disminución de las tasas de ghrelin tras la administración oral de glucosa, sugieren una probable implicación de este péptido en el control de las concentraciones plasmáticas de glucosa.

Un análisis especial merece el estudio de los niveles plasmáticos de ghrelin en los pacientes afectados de síndrome de Prader-Willi. Éstos presentan un grado variable de obesidad, así como los niveles de ghrelin más elevados descritos hasta el momento¹⁴. Este incremento tan llamativo, podría explicar el apetito desmesurado asociado a este síndrome, así como el hipocrecimiento, el hipogonadismo y la somnolencia que presentan estos pacientes, aunque en el momento actual se desconoce el origen de este hecho.

Las perspectivas clínicas derivan esencialmente de sus acciones como péptido regulador de la secreción de GH, así como de su implicación en el control del metabolismo. Entre sus aplicaciones más relevantes pueden destacar las siguientes:

1. El péptido ghrelin podría ser un buen marcador del estado nutricional, sobre todo en situaciones de malnutrición por defecto, como la anorexia nerviosa, debido a su rápida recuperación tras ganancia ponderal.
2. La determinación de los niveles plasmáticos de ghrelin se mostraría como un parámetro de utilidad clínica en el retraso de crecimiento intrauterino, por lo que sería de interés su determinación longitudinal en estos pacientes que normalizan peso y talla, frente a los que no logran crecimiento recuperador.

3. Otro aspecto es la relación existente entre apetito y ghrelina. Este hecho ha llevado al estudio de la inhibición de las acciones de este péptido para disminuir el apetito, si bien se desconocen aún las repercusiones sobre los otros efectos de ghrelina. Presumiblemente, en los próximos años se ampliarán los conocimientos sobre esta función reguladora de este nuevo péptido.

4. Finalmente, se abren numerosas líneas de investigación clínica, en especial en Pediatría, como la valoración de ghrelina en déficit de GH, patología puberal, enfermedades tiroideas e hiperinsulinismos.

5. El análisis molecular del gen de ghrelina para determinar los polimorfismos existentes en la población sana, así como las posibles mutaciones del mismo en pacientes con patología nutricional y talla baja idiopática, serán en un futuro próximo de especial relevancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelina is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
2. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone *in vitro*. *Endocrinology* 1980;106:663-7.
3. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberdor PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273:974-7.
4. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: Ghrelina and the regulation of energy balance. A hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142:4163-9.
5. Cummings DE, Weigle DS, Frayo R, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelina levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.
6. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, et al. Ghrelina strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-11.
7. Broglio F, Gotero C, Benso A, Prodham F, Volante M, Destefanis S, et al. Ghrelina and the endocrine pancreas. *Endocrine* 2003;22:19-24.
8. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez J, Vila S, Quero J, et al. Ghrelina changes from fetal life through early adulthood: Relationship with endocrine, metabolic and anthropometric parameters. *J Pediatr* 2004;144:30-5.
9. Janssen JA, Van der Toorn FM, Hofland LJ, Van Koetsveld P, Broglio F, Ghigo E, et al. Systemic ghrelina levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:711-6.
10. Engström BE, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of growth hormone (GH) on ghrelina, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5193-8.
11. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelina and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:109-16.
12. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelina levels in obesity and anorexia nervosa: Effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36-42.
13. Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen J, Argente J. Response of circulating ghrelina levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res* 2004;55:830-5.
14. Cummings DE, Clement K, Purnell JO, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelina levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med* 2002;8:643-4.