

Ghrelín je peptid složený z 28 aminokyselin produkovaný především enteroendokrinními bunkami žaludku. Charakteristikou molekuly ghrelínu je přítomnost oktanové skupiny na hydroxyskupině serinu v pozici 3, v organismu unikátní a nezbytnou pro jeho biologickou aktivitu. Kromě acylovaného, tzv. aktivního ghrelínu, je v cirkulaci přítomen neacylovaný ghrelín a některé další minoritní formy. Neacylovaný ghrelín postrádá hydrofobní substituci řetězce, prevažuje v systémové cirkulaci, ale je bez vlivu na sekreci růstového hormonu a bez dalších endokrinních účinků. Vykazuje kardiovaskulární a proliferativní účinky a možná i účinky metabolické. Jeho působení je zprostředkováno jiným receptorem než GHS-R1a nebo 1b. Ten nebyl dosud popsán.

Plazmatická koncentrace celkového ghrelínu je ovlivněna pohlavím. Vyšší koncentrace celkového ghrelínu, ale nikoliv ghrelínu aktivního, byly detekovány u žen.

Rozhodujícím činitelem je pravděpodobně vliv steroidních hormonů (estrogenů).

Změny plazmatických hladin ghrelínu s věkem jednoznačně nepotvrzujeme. V naší studii jsme nezachytili změny acylovaného ani neacylovaného ghrelínu v závislosti na věku.

Ghrelín je důležitým regulátorem energetické homeostázy a příjmu potravy. Vede ke zvýšení příjmu potravy a snížení energetického výdeje potlačením aktivity sympatického nervového systému a poklesem termogeneze. Uplatňuje se jak v krátkodobé regulaci nutričního stavu, tak na dlouhodobé regulaci energetické homeostázy a tělesné hmotnosti. Hraje roli v iniciaci příjmu potravy jako signál hladu. Na jeho vztah k dlouhodobé regulaci energetické rovnováhy poukazují korespondující změny plazmatických hladin celkového ghrelínu a tělesné hmotnosti, jeho negativní korelace s BMI. V rozporu s některými publikovanými studiemi jsme nepotvrdili asociaci celkového ghrelínu k množství podkožní tukové tkáně. Inverzní korelace celkového ghrelínu s WHR jako prediktora centrální obezity, potvrzená i např. v práci Langenberga a spolupracovníků indikuje závislost plazmatických koncentrací celkového ghrelínu na množství viscerální tukové tkáně. Nízká hladina ghrelínu u viscerálního typu obezity, je spojena s vysokým rizikem syndromu inzulínové rezistence a diabetes mellitus II. typu (*Langenberg a kol. 2005*). Ghrelín tedy daleko přesněji odráží změny BMI, tělesné hmotnosti a viscerální tukové tkáně než změny tukové tkáně podkožní. V případě aktivního ghrelínu nebyla asociace s parametry tělesného složení prokázána.

Z dalších sledovaných nutričních a biochemických parametrů je zajímavý vztah pozitivní lineární závislosti celkového ghrelínu s HDL cholesterolem a albuminem. Recentní studie naznačují, že ghrelín se s HDL částicemi váže a je pravděpodobně její nedílnou součástí (*Purnell a kol. 2003*). Zajímavou otázkou je, zda-li je HDL pouze jedním ze systému transportujících ghrelín v plazmě nebo zda je právě HDL částice místem, kde dochází k acylaci ghrelínu na hydroxyskupině serinu v pozici 3. Je pravděpodobné, že albumin je další z transportních proteinů ghrelínu v plazmě společně s HDL cholesterolem. Představa, že ghrelín stimuluje syntézu albuminu v hepatocytu je pouze naší domněnkou.

Mezi základní činitele uplatňující se v regulaci syntézy a sekrece ghrelínu patří inzulín. V naší práci byly prokázány negativní korelace mezi hladinami celkového ghrelínu a inzulínu ve skupině normostenických osob, u pacientů s nadváhou a obezitou a u pacientek s mentální anorexií. Absence této závislosti u malnutričních nemocných se syndromem krátkého streva vysvětlujeme redukcí části ghrelín secernujících buněk. I když vzájemný vztah inzulínu a ghrelínu není do podrobností objasněn, je pravděpodobné, že inzulín přímo či nepřímo zprostředkovává vliv nutriční či aktuální energetické bilance na plazmatické koncentrace ghrelínu. Ačkoliv recentní studie uvádějí stimulační účinek acylovaného ghrelínu na sekreci inzulínu, neprokázali jsme v naší práci v žádné z vyšetřovaných skupin žádný typ závislosti mezi inzulínem a aktivním ghrelínem. Neacylovaný ghrelín, který je zastoupen v cirkulaci především, stimulační účinek aktivního ghrelínu tlumí. Ghrelín tedy pravděpodobně plní úlohu jakéhosi modulátoru syntézy a sekrece inzulínu. Výsledný stav je závislý na vzájemném poměru obou hlavních forem ghrelínu – acylovaného a neacylovaného.

Ghrelin pravdepodobne participuje na rozvoji syndromu inzulínové rezistencie u obézných osob. Ačkoli celkový ghrelin je u pacientu s nadváhou a obezitou prokazateľne znížený, tak acylovaný ghrelin je naopak relatívne zvýšen. Acylovaný ghrelin, jak již bylo zmíneno výše, má stimulační účinky na sekreci inzulínu. Jeho relativní zvýšení a pokles ghrelinu neacylovaného, (který stimulační účinek aktivního ghrelinu na sekreci inzulínu blokuje), může být jednou z příčin rozvoje hyperinzulinemie a inzulínové rezistencie u obézných. Vysoká hladina inzulínu mechanismem zpětné vazby blokuje syntézu a sekreci ghrelinu. Hyperinzulinémie je spojena s nízkými plazmatickými koncentracemi celkového ghrelinu.

Dalším studovaným tématem byl vztah orexigenního ghrelinu k anorexigennímu leptinu. Ghrelin a leptin mají antagonistické účinky zprostředkované na úrovni hypothalamu systému NPY/AGRP. Jejich hlavním úkolem je informovat CNS o stavu energetické rovnováhy. Výsledky publikovaných studií o vzájemném vztahu leptinu a ghrelinu nejsou jednotné. Některé studie prokázaly negativní korelace mezi koncentracemi ghrelinu a leptinu (*Cappiello a kol. 2002*), jiné tento vztah nepotvrzují (*Giavoli a kol. 2004, Malik a kol. 2004*). V naší studii jsme neprokázali statisticky významný vztah mezi koncentracemi aktivního ani celkového ghrelinu a leptinu v žádné ze studovaných skupin (*Rosicka a kol. 2003*).

Acylovaný ghrelin je sice dosud nejsilnějším známým stimulatorem sekrece GH in vitro i in vivo, ale naše výsledky v souladu s jinými publikovanými studiemi nesvědčí pro unikátní roli periferního ghrelinu na řízení endogenní sekrece GH. Ghrelin je pravdepodobne pouze jedním z celé rady faktorů – pituitárních, hypothalamických i periferních, které ovlivňují syntézu a sekreci GH. Problémem studia fyziologických účinků ghrelinu ve vztahu k somatotropní ose obecně je nemožnost jeho přímého stanovení v oblasti hypofýzy/hypotalamu. Výsledky získané rozborem plazmatických koncentrací ghrelinu nelze jednoduše transformovat na oblast hypotalamu/hypofyzární, kde role aktivního ghrelinu v sekreci GH a existence negativní zpětné vazby mezi ghrelinem a komponentami somatotropní osy vyloučena není a k jejímu potvrzení či vyloučení bude zapotřebí dalšího výzkumu. Přesto nás naše výsledky upevnily v přesvědčení, že úlohu žaludečního ghrelinu na regulaci syntézy a sekrece GH nelze opomíjet. Periferní ghrelin je zřejmě důležitým spojovacím článkem mezi aktuálním nutričním stavem a produkcí GH v somatotropních buňkách hypofýzy. Přesný mechanismus regulační kaskády není zatím jasný, ale vzhledem k tomu, že jsme v žádné z vyšetřovaných skupin neprokázali závislost plazmatických koncentrací celkového ani aktivního ghrelinu a GH, je zjevné, že se nejedná o jednoduchou zpětnou vazbu (*Jarkovská, Rosická a kol. 2006*). Možným vysvětlením je útlum sekrece somatostatinu a zvýšení citlivosti hypofýzy na účinek GHRH. Zajímavý a dosud nepopsaný je nález statisticky významného pozitivního korelačního koeficientu mezi aktivním ghrelinem a IGFBP-3 v kontrolní skupině a ve skupině obézních.

Vzhledem k silnému orexigennímu a adipogennímu účinku se zvažoval možný kauzální vliv ghrelinu při rozvoji malnutrice. V případě kachektických nemocných či pacientek s mentální anorexií jsme očekávali pokles plazmatických koncentrací ghrelinu, naopak v případě obézních spíše jeho vzestup. Tuto hypotézu na základě našich výsledků zamítáme. Studie u obézních nemocných prokázala, že koncentrace ghrelinu nejsou v případě obezity zvýšeny, ale naopak sníženy a stoupají po redukci hmotnosti (*Rosicka a kol. 2003*). Kromě snížení celkového ghrelinu dokumentujeme také změnu poměru acylované a neacylované formy ghrelinu. Pokles celkového ghrelinu může být kompenzační reakcí na dlouhodobě pozitivní energetickou bilanci. Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že ghrelin není kauzálním faktorem rozvoje prosté obezity. Odlišná je situace u nemocných s patologickou sekrecí ghrelinu např. nádory gastrointestinálního traktu produkujících ghrelin (ghrelinomy), u nemocných s Praderovým-Willyho syndromem nebo renální insuficiencí (*Jarkovská, Rosická a kol. 2006*). Vysoké koncentrace ghrelinu jsou zde spojeny s vyšším BMI a vyšším obsahem

tuku v organismu a jsou pravděpodobně zpětnově neovlivnitelné inzulinem. V těchto případech nelze vyloučit kauzální roli patologicky vysokých koncentrací ghrelinu v etiopatogenezi tvorby tukové tkáně. Ghrelin v tomto případě může mít až diabetogenní účinky zvýšením glukoneogeneze a potlačením účinku inzulinu, jak bylo prokázáno u nemocných s ghrelinomy a u laboratorních zvířat.

V případě mentální anorexie a kachexie jsme nepotvrdili hypotézu, že pokles plazmatických hladin orexigenního ghrelinu je příčinou anorexie a dlouhodobě sníženého kalorického příjmu těchto nemocných. Zvýšení plazmatické hladiny celkového ghrelinu reflektuje stav dlouhodobě negativní energetické bilance a je pravděpodobně kompenzačním mechanismem, který má organismu zajistit zvýšení chuti k jídlu a adekvátní zvýšení energetického příjmu (Kršek, Rosická a kol. 2002). Na druhou stranu je zřejmé, že u pacientek s mentální anorexií nepozorujeme ani přes vysoké hladiny ghrelinu zvýšení chuti k jídlu, a ani v literatuře uváděná intravenózní aplikace ghrelinu nevede k úpravě potravních zvyklostí (Miljic a kol. 2006). Možným vysvětlením je rozvoj rezistence na ghrelin, jejíž podstatou může být porucha na receptorové nebo postreceptorové úrovni.

U malnutričních nemocných se syndromem krátkého střeva je situace modifikována redukcí části ghrelin secernujících buněk. Ačkoliv je přítomna těžká malnutrice, plazmatické hladiny ghrelinu jsou sniženy. Zdá se tedy, že přestože je hlavní podíl ghrelin secernujících buněk v žaludku, dochází po resekcii velké části tenkého střeva k významnému poklesu plazmatického ghrelinu. Nízká hladina orexigenního peptidu ghrelinu může být jednou z příčin chronické anorexie u těchto nemocných (Kršek, Rosická a kol. 2003).

Recentní experimentální a klinické studie podporují hypotézu, že ghrelin, podobně jako leptin, reaguje během akutní stresové reakce. Ghrelin jako faktor, který antagonizuje působení leptinu, je pravděpodobně dalším významným článkem podílejícím se na výsledném nutričním stavu nejen za bazálních podmínek, ale pravděpodobně i během zánětu. Má některé rysy zánětlivých cytokinů: rada ghrelin syntetizujících a secernujících buněk v různých tkáních a orgánech, malá molekulová hmotnost, pluripotentní efekt, interakce s ostatními členy cytokinové sítě. V naší práci jsme ukázali dynamiku změny ghrelinu během nekomplikovaného pooperačního období. Z výsledku je patrné, že operační stres je spojen s výraznou elevací nejen prozánětlivých cytokinů a leptinu, ale také ghrelinu. Nález pozitivní lineární závislosti mezi TNF - alfa a ghrelinem nepodporuje hypotézu, že anorexigenní účinek TNF - alfa je zprostředkován supresí syntézy a sekrece ghrelinu a snížením jeho plazmatických hladin (Maruna, Rosická a kol. 2006). Na základě našich výsledků a výsledků několika experimentálních prací konstatujeme, že zvýšení ghrelinu během SIRS a sepse je kompenzační reakcí na vyplavení prozánětlivých cytokinů. Zdá se, že účinky ghrelinu jsou antagonistické k působení prozánětlivých faktorů, především TNF-alfa, IL-1 a IL-6. Ghrelin tedy radíme mezi tzv. protizánětlivé faktory.