

Ghrelin je proteohormon s výrazným stimulačním účinkem na sekreci GH. Patří do skupiny GHS. Je prvním izolovaným endogenním ligandem receptoru pro GHS. Ačkoliv byly první látky z této skupiny syntetizovány již v roce 1977, izolace receptoru i samotného ghrelinu je záležitostí posledního desetiletí.

V naší studii jsme se zabývali zkoumáním fyziologické role endogenního ghrelinu u vybraných patologických stavů a studiem vztahů mezi koncentracemi celkového a aktivního ghrelinu a parametry osy GH/IGF-L. Naše studie je první studií, jež se zabývala stanovením koncentrací nejen celkového, ale i aktivního ghrelinu u vybraných skupin nemocných. Předpokládali jsme, že sekrece ghrelinu je modulována sekrečním stavem GH.

U nemocných s akromegálií jsme očekávali snížené plasmatické koncentrace ghrelinu (hypotéza 1) a u nemocných s GHD jsme předpokládali jejich zvýšení (hypotéza 2) jakožto výsledek uplatnění negativní zpětné vazby při změnách sekrece růstového hormonu. Naše pozorování však tyto hypotézy nepotvrdilo. Koncentrace celkového i aktivního ghrelinu se u těchto nemocných nelišily v porovnání se zdravými subjekty. V případě těchto chorobných stavů nepředpokládáme významnější roli ghrelinu v ovlivnění sekrece GH ani existenci negativní zpětné vazby mezi těmito složkami.

Syntéza ghrelinu byla nalezena též v tkáni lidské ledviny. Proto jsme u nemocných s porušenou funkcí ledvin očekávali snížení plasmatických koncentrací ghrelinu v důsledku jeho snížené tvorby při onemocnění ledvin a zároveň v důsledku uplatnění negativně zpětnovazebně regulace zvýšenými koncentracemi GH (hypotéza 3). "Tuto hypotézu ani existenci negativní zpětné vazby mezi ghrelinem a GH jsme nepotvrdili. Na zvýšení koncentrací ghrelinu se zřejmě primárně podílí porucha clearance a/nebo metabolismu ghrelinu v ledvině.

Acylovaný ghrelin je sice dosud nejsilnějším známým stimulem sekrece GH in vitro i in vivo, ale naše výsledky v souladu s jinými publikovanými poznatky nesvědčí pro jeho unikátní roli v endogenní sekreci GH ani pro vzájemné zpětnovazebně působení těchto dvou látek. Ghrelin je společně s GHRH, somatostatinem a působením negativní zpětné vazby IGF-I i vlastního GH patrně pouze jedním z řady regulátorů sekrece GH.

I naprostá absence ghrelinu v experimentu u laboratorních zvířat nevede ke změnám v tělesné kompozici ani koncentracích jednotlivých komponent osy GH/IGF-I. Toto pozorování ukazuje na vliv kompenzačních změn, které za fyziologického stavu mohou zcela nahradit funkci ghrelinu v organismu, který je tedy v tomto případě redundantním. Tato situace je nejspíše zachována i v případě akromegalie či GHD, jak vyplývá z našich pozorování i výsledků dalších studií.

Koncentrace ghrelinu v těchto případech nejsou ovlivněny sekrečním stavem růstového hormonu. Regulace koncentrací ghrelinu u těchto onemocnění je komplexní, v případě celkového ghrelinu zahrnuje chronický nutriční stav resp. stupeň adipozity a v případě aktivního ghrelinu dosud nepoznané mechanismy. U nemocných s porušenou funkcí ledvin je hlavním mechanismem elevovaných koncentrací GH i ghrelinu nejspíše retence obou látek v organismu při porušení jejich clearance a/nebo metabolismu v ledvině.

Problémem studia fyziologických účinků ghrelinu ve vztahu k somatotropní ose obecně je nemožnost jeho přímého stanovení v oblasti lipofyzy/hypotalamu. Výsledky získané rozбором plasmatických 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 jejímu potvrzení či vyloučení bude zapotřebí dalšího výzkumu.

Na základě velkého množství studií lze s jistotou říci, že koncentrace celkového ghrelinu jsou ovlivněny akutními i chronickými změnami nutričního stavu a koncentracemi inzulínu. Koncentrace celkového ghrelinu negativně koreluje s BMI event. i s obsahem tělesného tuku, jsou sniženy u obézních a naopak elevované u štíhlých či kachektických jedinců. Normalizace

hmotnosti vede k normalizaci koncentrací ghrelinu a k obnovení jeho diurnálního rytmu. Jedná se však o fyziologickou regulaci koncentrací celkového ghrelinu a na základě našich výsledků nepředpokládáme, že stejný typ regulace se uplatňuje i v případě aktivního ghrelinu. Exogenně podaný ghrelin vede u krys ke stimulaci příjmu potravy a k nárůstu hmotnosti v důsledku signifikantního zvýšení množství tukové tkáně. Snižuje využití sacharidů jako metabolického substrátu pro získávání energie. Tento efekt ghrelinu se zdá být nezávislým na působení GH, protože GH zvyšuje výdej energie a snižuje množství tělesného tuku v důsledku stimulace lipolýzy. Orexigenní a celkově anabolický efekt ghrelinu je možno chápat jako biologický' adaptační mechanismus doplňující působení GH a zajišťující metabolický substrát pro růst.

Mezi základní činitele uplatňující se v sekreci ghrelinu nejen za fyziologického stavu patří inzulin. V mnohých studiích byly prokázány negativní korelace mezi koncentracemi ghrelinu a inzulinu, hyperinzulinémie snižuje plasmatické koncentrace ghrelinu, a když vzájemný vztah obou hormonů není do podrobností objasněn je pravděpodobné, že inzulin přímo či nepřímo zprostředkovává vliv nutriční či aktuální energetické bilance na plasmatické koncentrace ghrelinu a naopak. Pokles koncentrací inzulinu při hladovění vede kelevaci koncentrací ghrelinu, zatímco postprandiální hyperinzulinismus způsobuje jev opačný. Chronický hyperinzulinismus u obézních jedinců a nízké koncentrace inzulinu u kachexie pravděpodobně stejným mechanismem ovlivňují plasmatické koncentrace ghrelinu u chronických nutričních změn. Recipročně hyperghrelinémie při hladovění patrně snižuje syntézu inzulinu a tímto mechanismem udržuje koncentraci glukózy v normálním rozmezí, naopak postprandiální hyperinzulinémie by mohla být následkem poklesu sekrece ghrelinu. Zprvu se zvažoval možný kauzální vliv ghrelinu na rozvoj prosté obezity. Studie u obézních nemocných však prokázaly, že jeho koncentrace nejsou v případě obezity zvýšeny, naopak jsou vyšší u jedinců kachektických. Předpokládáme, že zde dochází k uplatnění negativní zpětné vazby, kdy zvýšené koncentrace inzulinu tlumí syntézu ghrelinu. Domníváme se však na základě vlastních výsledků, že jiná může být situace v případě patologické nadprodukce nebo nadbytku ghrelinu, který nelze ovlivnit zpětnou vazbou. Exogenně podaný ghrelin má u laboratorních zvířat orexigenní účinky a vede ke zvýšení obsahu tělesného tuku. Také u nemocných s nádorem gastrointestinálního traktu s patologickou sekrecí ghrelinu (ghrelinomem) a u nemocných s Praderovým-Willyho syndromem, kde by bylo možno předpokládat vysokou autonomní sekreci ghrelinu v CNS, byly zjištěny vysoké koncentrace ghrelinu, jež jsou spojeny s vyšším BMI a vyšším obsahem tuku v organismu. Naši nemocní s renální insuficiencí/selháním ledvin měli vyšší koncentrace aktivního ghrelinu nejspíše v důsledku jeho snížené clearance ledvinami a tedy neovlivnitelné! u zpětnou vazbou uplatněním inzulinu. Současně měli tito nemocní i zvýšený obsah tělesného tuku, a zvýšené koncentrace aktivního ghrelinu pozitivně korelovaly s obsahem tělesného tuku. Vzhledem k těmto nálezům nelze vyloučit kauzální roli patologicky vysokých koncentrací ghrelinu v etiopatogenezi tvorby tukové tkáně u těchto stavů. Ghrelin v tomto případě může mít až diabetogenní účinky zvýšením glukoneogenezy a potlačením sekrece inzulinu, jak bylo prokázáno u nemocných s ghrelinomem a u laboratorních zvířat. Ghrelin je v současné době mnohými autoři považován za orexigenní signál pocházející ze žaludku, jehož koncentrace jsou dynamicky ovlivňovány příjmem potravy a koncentracemi inzulinu, který doplňuje proteosyntetické působení GH. U myši, u kterých byl ghrelinový gen knockován, nebyly nicméně zjištěny významné odchylky v množství přijímané potravy, tělesné kompozici, velikosti, rychlosti růstu ani ve schopnosti reprodukce. I když i u těchto myši stimuluje podání ghrelinu příjem potravy, jeho úplný nedostatek nevede k anorexii, a proto ani jeho orexigenní působení v organismu není nenahraditelné a absence ghrelinu vede k zapojení kompenzačních mechanismů, které jeho funkci nahradí. Nejeví se tedy jako hlavní orexigenní faktor v případě fyziologické regulace. Jiná situace však může být přítomna u

stavů spojených s vysokými koncentracemi ghrelinu, které nejsou ovlivnitelné zpětnou vazbou uplatněním inzulínu (experimentální podání ghrelinu u zvířat, Praderův-Willyho syndrom, bulimia nervosa, gluelinom, a podle našeho zjištění i renální insuficience), kde se může uplatňovat jeho adipogenní a event. až diabetogenní účinek.