

**Olavi Ukkola**, docent, biträdande lärare, specialist i invärtesmedicin och endokrinologi (*olavi.ukkola@oulu.fi*)

**Seppo Pöykkö**, med kand, forskare; båda vid internmedicinska kliniken och Biocenter Oulu, Uleåborgs universitet, Finland

## Ghrelin – peptidhormonet som ökar aptiten

### Öppnar nya möjligheter för ämnesomsättningsforskningen

|| Ghrelin, engelskans »ghrelin«, är ett peptidhormon som avsöndras huvudsakligen från magsäckens botten. Namnet ghrelin härstammar från det ursprungligen indoeuropeiska ordet »ghre«, varifrån engelskans »grow« anses ha utvecklats [1]. Namnet antyder också att en peptid ökar avsöndringen av tillväxthormon: Ghre = »growth hormone releasing effect«.

Det frigörande hormonet för hypotalamus tillväxthormon (GHRH) stimulerar, medan somatostatinet förhindrar produktionen av tillväxthormon från hypofysens främre lob. Avsöndringen av tillväxthormon kan också stimuleras med syntetiska preparat via en egen receptor i hypofysen. Organismens interna ligand för dessa receptorer identifierades dock först av Kojima och medarbetare. Deras observationer av ghrelinet fastställde att denna nya peptid var den eftersökta liganden [1].

Ghrelin avsöndras i små mängder även i hypotalamus, hypofysen och andra vävnader. Ghrelinreceptorer finns på många ställen i människans organism. I ghrelinets konstruktion är acetylationen av dess tredje aminosyra av central betydelse för dess bindning i receptorn; ghrelinet är således den första naturliga peptid i vilken denna egenskap hittats. Ghrelin uppstår från förhormon (preproghrelin) som en följd av enzymatisk sönderdelning.

#### Ger kraftig ökning av aptiten

Beroende på dosen åstadkommer ghrelinet hos både människor och djur en kraftig ökning av avsöndringen av tillväxthormon [2]. Eftersom tillväxthormon är lipolytiskt kan ghrelinindosen förutsägas förorsaka en minskning av fett i organismen. Övriga konstaterade Tschöp och medarbetare [3] att ghrelinindosen fick provdjuren att bli fetare och något ökade deras aptit, men att det också betydligt minskade oxideringen av organismens fett. Senare undersökningar på försöksdjur har visat att ghrelinet ökar djurens aptit genom att eventuellt fungera som motverkare till leptin och genom att stimulera de neuropeptider i hypotalamus som stimulerar aptiten [4]. Ghrelin har alltså motsatt effekt på metabolismen än leptin [5]. Ghrelinets stimulerande effekt på aptiten har påvisats också hos människor [6].

Dessa observationer stöder uppfattningen att ghrelin som avsöndrats från magsäcken förmedlar ett meddelande till hypotalamus då det behövs påfyllning av energiförråden. Ghre-

#### SAMMANFATTAT

Ghrelin, ett peptidhormon som avsöndras från magsäckens botten, ökar avsöndringen av tillväxthormon, vilket ger en signal att öka födointaget.

Ghrelinet skulle kunna användas i behandlingen av kakexi vid cancer, aids och andra kroniska tillstånd. Det kan också ha en direkt effekt på hjärtmuskeln.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

linets inverkan på regleringen av kroppsvikten är mer otydlig hos människa än hos djur. Enligt aktuella undersökningar har feta människor lägre ghrelinhalter vid fasta än normalviktiga i samma ålder [7]. Hos pimaindianerna var ghrelinhalterna lägre än hos kaukasier. Dock konstaterades att ghrelinhalterna inte var förknippade med de viktfrändringar som inducerats under en kontrollerad »övermatning« under 100 dagar [8].

#### Öppnar nya behandlingsmöjligheter

Det är möjligt att ghrelinhalten i plasma hos feta människor har nedreglerats som en följd av energibalansen och därmed förknippade höga insulin-/leptinhalter. Denna hypotes stöds av observationer att plasmas ghrelinhalt har samband med måltid. Halterna stiger till nästan det dubbla omedelbart före en måltid och sjunker igen en timme efter det att man ätit [9]. Därför har ghrelinet nämnts som en faktor som initierar ätandet, »meal initiating factor«. Om denna observation kan styrkas öppnas nya möjligheter för att utnyttja ghrelinet i behandlingen av kakexi beroende på t ex cancer, aids eller andra kroniska sjukdomar.

#### Påverkar också hemodynamiken

Ghrelinet påverkar också hemodynamiken. Givet som venbus har det hos friska försökspersoner konstaterats sänka blod-

trycket utan att öka puls samt öka slagvolym [10]. Dessa gynnsamma hemodynamiska effekter anses vara oberoende av tillväxthormoneffekten. Ghrelinets effekter på hjärtmuskeln, dvs ökningen av minutvolymen och minskningen av efterbelastningen, har gjort att man spekulerat kring möjligheten att utnyttja ghrelinet för behandling av kardiell underfunktion.

Nya undersökningar tyder på att ghrelinet kan ha betydelse även vid intimahyperplasi och ateroskleros [11]. Ghrelinet tycks binda sig kraftigare vid receptorer som afficerats av ateroskleros än vid receptorer i friska koronarkärl.

Ghrelinet och GHRH har en synergistisk effekt på avsöndringen av tillväxthormon. Man har kommit på idén att använda denna kombination som ett provokationstest vid diagnostisering av tillväxthormondefekter.

Man kan förvänta sig nya intressanta effekter av ghrelinet, bl a hur det inverkar på bentätheten. Råttor har ghrelin i testiklarna, vilket tyder på att det, liksom leptin, har betydelse för fortplantningen [12]. Hos möss har man konstaterat att ghrelin fungerar som förmedlare av de neuroendokrina spärrar som förknippas med stress. Det väcker nya tankar om mag-säckens betydelse för reglering av psykiska reaktioner [13].

Hittills finns det endast begränsade forskningsrön om ghrelinets inverkan på sockerämnesomsättningen. Ghrelin har hittats i bukspottkörtelns alfaceller och har konstaterats öka insulinavsöndringen in vitro [14]. Hos försöksdjur har intravenöst givet ghrelin stimulerat insulinavsöndringen [15], medan ghrelin hos människa höjde försökspersonernas glukoshalt och minskade insulinavsöndringen [16].

Ghrelinets plasmahalt regleras genetiskt [8]. Dess gen finns i kromosom 3. Inom ghrelingenens område har man identifierat tre mutationer [17]. Den mutation som ligger på det genombeskrivna området som kodifierar det egentliga ghrelinet i kodon 51 ändrar på aminosyraordningen (arginin till glutamin). I ett litet material förefaller det att vara vanligare vid obesitas. En annan mutation på intronområdet synes ha en liknande effekt. Betydelsen av en vanligt förekommande Leu72Met-polymorfi hos preproghrelinet är fortfarande oklar.

### Öppnar nya forskningsmöjligheter

Ghrelinet öppnar ett helt nytt område för såväl grundforskning som klinisk forskning avseende regleringen av tillväxthormon. Men många frågor återstår: Kommer man att hitta nyckeln till behandling av obesitas? Vilken är ghrelinets egentliga betydelse vid viktreglering hos människa, och vad är det som påverkar ghrelingen hos försöksdjur? Leder ghrelinets övriga effekter till klinisk tillämpning?

Frågorna är intressanta. Snart har vi svaren.

### Referenser

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
2. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-11.
3. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
4. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
5. Ukkola O, Pöykkö S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med*. In press.
6. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
7. Tschöp M, Viswanath D, Weyer C, Tataranni PA, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
8. Ravussin E, Tschöp M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4547.
9. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.
10. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol* 2001;280:R1483-7.
11. Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP. (<sup>125</sup>I-His<sup>9</sup>)-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissues; up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001;134:143-9.
12. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzales LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002;143:717-25.
13. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology* 2001;74:143-7.
14. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124-9.
15. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002;143:185-90.
16. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural gh secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5083.
17. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjöström L, et al. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3996-9.

### SUMMARY

Ghrelin – Peptide hormone secreted by the stomach. A link between growth and regulation of energy balance

Olavi Ukkola, Seppo Pöykkö

*Läkartidningen* 2002;99:2152-3

Ghrelin is an endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) that potentially stimulates growth hormone (GH) release. The discovery of ghrelin opens up a new regulatory system for GH secretion. Surprisingly, recent studies in rodents suggest that peripherally or centrally administered ghrelin, independent of GH, decreases fat oxidation and increases food intake and adiposity. In addition, plasma ghrelin levels are lower in obese human subjects. Ghrelin might participate in meal initiation and may signal to the hypothalamus when an increase in metabolic efficiency is needed.

Correspondence: Olavi Ukkola, Biocenter Oulu, Uleåborgs universitet, Kajaanintie 50/PB 5000, FIN-900 14 Uleåborg, Finland (olavi.ukkola@oulu.fi)