

Ghrelininbrist efter gastrektomi möjlig indikation för ghrelinanaloger

Det finns stöd för att ghrelinin eller ghrelininreceptoragonister kan ges som substitutionsbehandling till patienter som genomgått magsäcksresektion för att minska deras anorexi och katabolism, skriver Johan O Svensson och John-Olov Jansson.

En artikel i Läkartidningen redovisade Korkeila och medarbetare nyligen det stöd som finns i litteraturen för att behandla anorexi och katabola tillstånd med magsäckshormonet ghrelinin eller ghrelinanaloger. Speciellt betonade man möjligheten att använda ghrelinanaloger vid kronisk njursjukdom [1]. Biologiska och kliniska implikationer för ghrelinin har för övrigt tidigare beskrivits i Läkartidningen [2, 3].

En aspekt som inte betonas i artikeln av Korkeila och medarbetare är att de endogena nivåerna av ghrelinin är höga vid de flesta katabola tillstånd inklusive vid svält och njursjukdom [4, 5]. Detta betyder att det finns en viss risk att ghrelininbehandling endast skulle ge måttlig effekt vid dessa tillstånd och att det sannolikt blir nödvändigt att ge suprafysiologiska doser (farmakologisk be-

handling) av ghrelinanaloger för att få önskade effekter. Detta innebär i sin tur att det kan finnas risk för biverkningar vid behandling av dessa sjukdomstillstånd. Vidare nämner författarna inte en uppenbar indikation för ghrelininbehandling där dessa problem kan undvikas, nämligen efter resektion av magsäcken, det organ som producerar det mesta av allt ghrelinin i kroppen.

Vi anser att denna möjliga indikation bör lyftas fram för att komplettera bilden av ghrelinets terapeutiska möjligheter.

Ghrelinin bildas och insöndras framför allt från de så kallade enterokromaffinlika cellerna i magsäcken. Det är följaktligen inte förvånande att nivåerna kan sjunka med upp till 80 procent efter gastrektomi, till exempel efter en lyckosam radikal operation av magsäckscancer [6]. Intressant nog åtföljs även en framgångsrik operation ofta av anorexi och katabolism, alltså symtom som man skulle förvänta sig vid ghrelininbrist. Dessa patienter får svåra symtom och har till och med ibland kallats »gastric crippings«, vilket bland annat beskrivs av den amerikanske mag-tarmkirurgen Joseph Fischer i Schwartz »Textbook of surgery« [7].

Bortfall av magsäckens mekaniska behållarfunktion



Foto: Colourbox/Collage - Ewa Knutsson

skulle, oberoende av ghrelinin, kunna leda till anorexi och katabolism efter gastrektomi. Maten hamnar direkt i tarmen, vilket skulle leda till dumpning med minskad cirkulerande vätskevolym genom att vätska dras till den hyperosmolära lösningen i den övre delen av tarmen. Alternativt skulle direkt passage av födan till tarmen kunna ge hypoglykemi på grund av en försenad och överkompenserande insulininsöndring som inte är i fas med förändringar i blodsockernivåerna [7]. Dumpning skulle därför kunna bidra till mindre måltider, malnutrition och katabolism.

Något som emellertid talar emot att ventrikelns behållarfunktion har betydelse är den relativt ringa kliniska effekten av ventrikelplastik med försök till återställande av magsäckens behållarfunktion [8, 9].

Ghrelininbrist skulle kunna orsaka den anorexi och katabolism som ses efter gastrektomi. Förutom den uttalade minskningen av cirkulerande ghrelinin efter gastrektomi som beskrivits ovan har det

observerats att möss med utslagning av generna för ghrelinin eller ghrelininreceptorn får minskad aptit och fettmassa [10, 11]. I djurmodeller kan substitutionsbehandling med ghrelininreceptoragonister reversera minskningen i födointag och kroppsfett och även till viss del förbättra den fettfria massan i gastrektomerade möss [12, 13].

Hos människor har det visats att behandling med en oral ghrelininreceptoragonist kan öka basalmetabolism och fettfri kroppsmassa hos försökspersoner som inte är magsäckopererade [14].

Alldeles nyligen har man i en klinisk studie från Japan sett liknande effekter vid behandling av gastrektomerade patienter [15]. I denna prospektiva, randomiserade och placebokontrollerade studie observerades att ghrelinininfusion två gånger dagligen under 10 dagar förhindrade den minskning i fettfri massa och basalmetabolism som sågs i den placebobehandlade gruppen. Intressant nog ledde ghrelininbehandling även till en ökning av skattad aptit och födointag. Inga nämnvärda biverkningar iaktogs [15].



JOHAN O SVENSSON
universitetslektor,
Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet, överläkare,
medicinkliniken, Kärnhuset,
Skövde



JOHN-OLOV JANSSON
professor, institutionen för neurovetenskap och fysiologi,
Sahlgrenska akademien,
Göteborg
joj@medic.gu.se

Längre kliniska studier är emellertid nödvändiga för att validera dessa resultat, och det bör också utredas om ghrelinbehandling har positiva effekter på livskvalitet och funktionella variabler såsom muskelstyrka. Hälsoekonomiska aspekter bör även utredas.

Sammanfattningsvis finns det stöd för att gå vidare och utvärdera om ghrelin eller ghrelinreceptoragonister kan ges som substitutionsbehandling till patienter som genomgått magsäcksresektion för att minska deras anorexi och katabolism. I första hand bör behandling övervägas med någon av de oralt aktiva ghrelinanaloger som finns beskrivna i stället för att ge parenteral ghrelinbehandling. Substitutionsbehandling skulle innebära lägre doser av ghrelinanaloger, som idealt skulle öka ghrelinaktiviteten inom de blod- och vävnadsnivåer som finns hos friska individer.

Vid behandling av de katabola tillstånd som beskrivs av Korkeila och medarbetare [1] blir man i stället tvungen att ge farmakologiska doser av ghrelinagonister för att åstadkomma en ghrelinaktivitet som är ännu högre än de redan höga nivåerna av kroppseget ghrelin vid dessa tillstånd.

Även om gastrektomitillståndet inte tillhör de stora folksjukdomarna så framstår det därför som en uppenbar första indikation för behandling med ghrelinreceptorstimulerande analoger.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: John-Olov Jansson och Johan O Svensson är delägare i Rose Pharma a/s som bland annat utreder möjliga kliniska indikationer för ghrelinanaloger.*

Läs mer Fullständig referenslista <http://tarkiv.lakartidningen.se>

REFERENSER

1. Korkeila M, Carrero JJ, Cederholm T, Stenvinkel P. Ghrelin – ny lovande behandling vid anorexi och katabola tillstånd. *Läkartidningen*. 2010;107:1627-8.
2. Jansson JO. Övntad farmakologisk effekt ledde till upptäckten av ghrelin. Nytt hormon som kan få betydelse för fetmaforskningen. *Läkartidningen*. 2002;99:2140-1.
3. Ukkola O, Pöykkö S. Ghrelin – peptidhormonet som ökar aptiten. Öppnar nya möjligheter för ämnesomsättningsforskningen. *Läkartidningen*. 2002;99:2152-3.
4. Jeon TY, Lee S, Kim HH, Kim YJ, Son HC, Kim DH, et al. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5392-6.
5. Fischer JE, Fegelman E, Johannigman J. *Principles of surgery*. Seventh ed. Schwartz SI, editor. New York: McGraw-Hill; 1999.
6. Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L, Sjödin I. Quality of life after gastrectomy for gastric carcinoma: controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg*. 1997;21(4):422-33.
7. Wortley KE, del Rincon JP, Murray JD, Garcia K, Iida K, Thorner MO, et al. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3573-8.
8. Jansson JO. Use of ghrelin for treating malnutrition in gastrectomized individuals. *European Patent Office*; 2005. EP 1553969 B1.
9. Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, Eggecioglu E, Tung YC, Surve V, Ohlsson C, et al. Ghrelin treatment reverses the reduction in weight gain and body fat in gastrectomized mice. *Gut*. 2005;54(7):907-13.
10. Svensson J, Lönn L, Jansson JO, Murphy G, Wyss D, Krupa D, et al. Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue MK-677 increases GH secretion, fat-free mass, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):362-9.
11. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, et al. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1312-20.

replik:

Ghrelin lovande terapimöjlighet vid många olika sjukdomstillstånd

En kontinuerlig dialog och utbyte av information mellan olika kirurgiska och invärtesmedicinska specialiteter är av stort värde när det gäller framtida behandling med ghrelin, skriver Maarit Korkeila och medförfattare.



Hormonet ghrelin är en intressant terapimöjlighet, men det finns svårigheter med dosering.

Vi uppskattar Johan O Svenssons och John-Olov Janssons intressanta inlägg om en potentiell indikation för behandling med ghrelin, nämligen anorexi och katabolism efter gastrektomi, som vi inte hade uppmärksammat i vår översikt av ghrelin i LT [1].

Deras inlägg tar även upp de eventuella konkreta svårigheterna med dosering av ghrelin, nämligen eventuellt behov av suprafysiologiska doser med ökad risk för biverkningar som följd. Det är inte uteslutet, utan snarare troligt, att ghrelinnivåerna i sig, acylering av ghrelin och deras betydelse kan variera betydligt mellan olika sjukdomstillstånd. Det är även möjligt att ghrelinterapi kan ha terapeutiska effekter även vid tillstånd där endogena ghrelinnivåer är förhöjda, som vid kronisk njursvikt [2].

Även om vår översikt framför allt var fokuserad på nedfattad näringstillstånd och anorexi relaterat till kronisk njursvikt är vi medvetna om

att ghrelin kan ha en plats som en lovande terapimöjlighet vid många olika sjukdomstillstånd.

Det är otvivelaktigt så att olika frågeställningar inom olika specialiteter bidrar med nya infallsvinklar och frågeställningar när det gäller framtida behandling med detta mycket intressanta hormon. En kontinuerlig dialog och utbyte av information mellan olika kirurgiska och invärtesmedicinska specialiteter är därför av stort värde.

REFERENSER

1. Korkeila M, Carrero JJ, Cederholm T, Stenvinkel P. Ghrelin – ny lovande behandling vid anorexi och katabola tillstånd. *Läkartidningen*. 2010;107:1627-8.
2. Laviano A, Krznaric Z, Sanchez-Lara K, Prezios I, Cascino A, Rossi Fanelli F. Chronic renal failure, cachexia, and ghrelin. *Int J Pept*. 2010. pii: 648045. Epub 4 feb 2010.