

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Diabetes • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse •
Pädiatrische Endokrinologie • Adipositas • Nebenniere • Mineralstoffwechsel und Knochen •
Neuroendokrinologie • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Ghrelin

Resl M, Clodi M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (1), 26-27*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Ghrelin

M. Resl, M. Clodi

Ghrelin („Ghre“ ist die proto-indo-europäische Wurzel des Wortes „wachsen“) wurde 1999 von Kojima et al. als endogener Ligand des „Growth hormone secretagogue receptor 1a“ (GHSR) kloniert. Die Entdeckung des Ghrelins stellt ein typisches Beispiel für reverse Pharmakologie dar, da vor der eigentlichen Isolierung des endogenen Hormons künstliche Liganden (z. B. „Growth hormone releasing peptide 6“) und der Rezeptor, der GHSR 1a, charakterisiert werden konnten. Ein weiteres Produkt des Ghrelingens ist das des-acetylierte Ghrelin, welches nicht an den GHSR bindet, aber ebenfalls verschiedenste Wirkungen vermittelt.

Das eigentliche Hormon Ghrelin besteht aus 28 Aminosäuren und wird von zahlreichen Geweben wie z. B. dem Hypothalamus, dem Pankreas, der Niere oder der Plazenta produziert. Den wichtigsten Produktionsort stellen allerdings die neuroendokrinen Zellen der Magenschleimhaut dar. Generell lassen sich 2 Typen von ghrelinproduzierenden Zellen unterscheiden, die als Antwort auf verschiedenste Reize die Produktionsrate von Ghrelin ändern. So führt Nahrungskarenz zu einer Steigerung der Ghrelinproduktion, besonders hohe Spiegel können unmittelbar vor der Nahrungsaufnahme beobachtet werden. Nach der Mahlzeit kommt es zu einem Abfall der Ghrelinspiegel, wobei Proteine das Ghrelin in der postprandialen Phase am stärksten supprimieren. Wachstumshormon, ACTH und Kortisol wirken ebenfalls supprimierend auf die Ghrelinproduktion.

Generell sind niedrige Ghrelinspiegel mit Ausnahme des Prader-Willi-Syndroms bei Übergewichtigen zu erwarten, während Anorexie, Kachexie oder längeres Fasten die Plasmaspiegel des Hormons erhöhen. Eine wichtige Wirkung des Ghrelins liegt somit in der Regulation des Appetits und der Energiebilanz. Wird Ghrelin in den zerebralen Ventrikel von Nagetieren verabreicht, so führt dies zu einer dosisabhängigen Nahrungsaufnahme und zu einer Zunahme des Körpergewichts. Man geht davon aus, dass Ghrelin den Appetit über seine Wirkungen im Hypothalamus steigert, wo es die Ver-

Tabelle 1: Wirkungen von Ghrelin

System	Wirkung
Endokrines System	Erhöht Appetit und Körpergewicht Steigert die Freisetzung von Wachstumshormon, ACTH, Kortisol und Prolaktin
Stoffwechsel	Erhöht den Glukosespiegel Erhöht den Fettgehalt der Leber Steigert die Insulinwirkungen in der Peripherie Reduziert den muskulären Fettgehalt
Gastrointestinal	Erhöht die gastrale Salzsäuresekretion und die gastrointestinale Motilität Steigert die exokrine Sekretionsleistung des Pankreas
Kardiovaskulär	Steigert die kardiale Kontraktilität induziert periphere Vasodilatation
Immunsystem	Reduziert die Zytokinproduktion Erhöht die Produktion von Immunzellen
Knochen	Stimuliert die Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten
Reproduktion	Reduziert die LH-Sekretion, die Testosteronsekretion und die Spermatogenese

stoffwechslung von Fettsäuren moduliert und die Effekte von Leptin antagonisiert. Das Zusammenspiel zwischen Ghrelin und der hypothalamischen Regulation der Nahrungsaufnahme wird teilweise über das autonome Nervensystem gesteuert. Es wurde beobachtet, dass erhöhte Ghrelinspiegel eher eine Zunahme der Anzahl der Mahlzeiten bewirken, sich allerdings kaum auf die Größe der gegessenen Portion auswirken.

Die Tatsache, dass Ghrelin den Appetit steigert und zu einer Freisetzung von Wachstumshormon führt, lässt darauf schließen, dass die Hauptwirkungen von Ghrelin in der Steigerung der Nahrungsaufnahme und des Wachstums liegen. Diese Hypothese scheint eine plausible Erklärung für die Wirkungen von Ghrelin zu sein, dennoch konnte bei Ghrelin-Knock-out-Mäusen gezeigt werden, dass Wachstum und Nahrungsaufnahme normal sind, was den derzeitigen Theorien widerspricht. Man geht allerdings davon aus, dass es zu einer Kompensation der fehlenden Ghrelineffekte kommt und daher der Verlust des Hormons möglicherweise kompensiert wird.

In letzter Zeit konnten weitere wichtige Funktionen des Ghrelins charakterisiert werden. So ist Ghrelin in der Lage, die Insulinsekretion zu senken und Hyperglykämie zu induzieren. Darüber hinaus stimuliert es die Freisetzung von ACTH, Kortisol und Prolaktin. Ghrelin steigt weiters als Antwort auf verschiedenste Stressoren und hat dabei antiinflammatorische und anxiolytische Effekte. Modulierende Effekte auf das kardiovaskuläre System und reproduktive Funktionen sind ebenfalls beschrieben. Im Bereich des Knochenstoffwechsels stimuliert Ghrelin die Proliferation sowie die Differenzierung der Osteoblasten. Bei gesunden und bei anorektischen adolescenten Mädchen ist Ghrelin ein unabhängiger Marker für die Knochendichte.

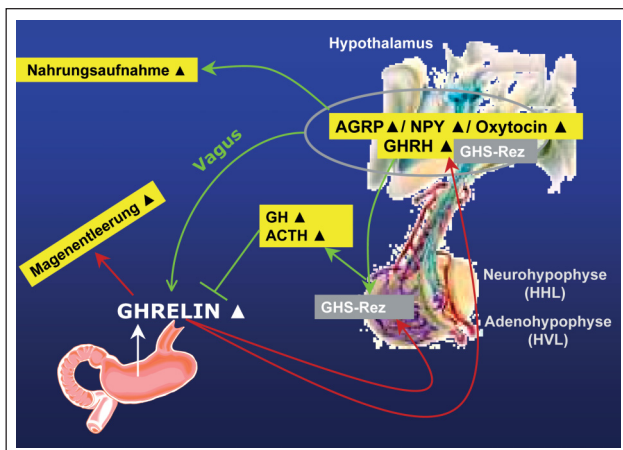


Abbildung 1: Zentrale Wirkungen von Ghrelin

Derzeit werden mögliche klinische Anwendungen im Bereich von Adipositas, Störungen der gastrointestinalen Motilität, kardiovaskulären Erkrankungen und Osteoporose untersucht. Die Wirkungen von Ghrelin sind in Tabelle 1 und Abbildung 1 aufgeführt.

Weiterführende Literatur:

Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 10: 5083–6.

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.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in

the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255–61.

Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, Thorne MO, Cummings DE. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1971–9.

Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberato PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevicz M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in

growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974–7.

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.

Maier C, Riedl M, Vila G, Nowotny P, Wolzt M, Clodi M, Ludvik B, Luger A. Cholinergic regulation of ghrelin and peptide YY release may be impaired in obesity. *Diabetes* 2008; 57: 2332–40.

Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological,

and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426–57.

Vestergaard ET, Andersen NH, Hansen TK, Rasmussen LM, Møller N, Sørensen KE, Sloth E, Jørgensen JO. Cardiovascular effects of intravenous ghrelin infusion in healthy young men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3020–H3026.

Vila G, Maier C, Riedl M, Nowotny P, Ludvik B, Luger A, Clodi M. Bacterial endotoxin induces biphasic changes in plasma ghrelin in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3930–4.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

Universitätsklinik für Innere Medizin III

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: martin.clodi@meduniwien.ac.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 40,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
