

2. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi TC, Henry RR. Adiponectin, more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
3. Pajvani UB et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073-85.
4. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin. A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endo Metab* 2004; 89: 2563-8.
5. Qi L, Rimm E, Lin S, Rifzi N, Hu FB. Dietaryglycemic index, glycemic load, cereal fiber and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 2005; 28: 1022-8.
6. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Science* 2006; 110: 267-78.
7. Kadowaki T, Ymauchi T, Kubota N, Hara K, Keki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
8. Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular markers. *Eur Heart J* 2005; 26: 1640-6.
9. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623-9.
10. Larsson S, Wolk A. Epidemiology of obesity and diabetes: prevalence and trends. In: *Obesity and diabetes*. Mantzonos CS. (ed) 2006 pp 15-38. Boston Humana Press.
11. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Brit J Cancer* 2006; 94: 1221-5.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 12-18

Ghreline: van eerste natuurlijke groeihormoon secretagoog tot multifunctioneel peptide

R.M. KIEWIET, M.O. van AKEN, L. SCHEPP, Y.P.M. van der HULST en A.J. van der LELIJ

Ghreline is een eiwit, bestaande uit 28 aminozuren, dat in de maag geproduceerd wordt. In 1999 werd dit hormoon geïdentificeerd als krachtige groeihormoon-secretagoog, een effect dat gemedieerd wordt door de groeihormoonsecretagoog-receptor type 1a (GHS-R1a). Karakteristiek voor de structuur van ghreline is een posttranslationale acylering met een n-octanoylgroep van Ser (3), welke noodzakelijk is voor binding aan de GHS-R1a. Behoudens het groeihormoonstimulerend effect heeft ghreline ook een belangrijke rol bij de energiehomeostase. Ghrelinespiegels zijn verhoogd onder omstandigheden van een negatieve energiebalans, zoals bij vasten en cachexie, en verlaagd in geval van een positieve energiebalans, zoals bij obesitas.

Afdeling Endocrinologie, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentie: mw. drs. R.M. Kiewiet, Erasmus MC, Afdeling Endocrinologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
E-mail: r.kiewiet@erasmusmc.nl

Samenvatting

Adiponectine, rol in insulineresistentie, atherosclerose en carcinogenese. Jazet IM, Meinders AE. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 8-12.

Adiponectine is één van de vele adipokines, die worden geproduceerd door adipocyten. Er bestaat een aantal isovormen, waaronder een LMW- en een HMW-isovorm. De HMW-isovorm is de meest actieve. Adiponectine bindt aan twee receptoren, Adipo R₁ en Adipo R₂, die een verschillende distributie hebben. Stimulatie van deze receptoren leidt tot activatie van intracellulaire signaaleiwitten zoals AMP-kinase en PPAR α . Obesitas gaat gepaard met verlaagde plasma-adiponectinespiegels. Adiponectine remt een aantal processen die betrokken zijn bij de atherogenese, zoals gladdespiercelproliferatie en de vorming van schuimcellen. Adiponectine is omgekeerd gerelateerd met verschillende vormen kanker. De carcinogenese wordt geremd door stimulatie van apoptose, de remming van groeifactoren en het tegengaan van angiogenese. Adiponectine vermindert de insulineresistentie via een verminderde endogene glucoseproductie in de lever en een toegenomen vetzuurverbranding en glucoseopname door de spier.

Het meten van plasma-adiponectinespiegels draagt in de toekomst wellicht bij aan de opsporing van personen met een verhoogde kans op atherosclerose, insulineresistentie (en type-2-diabetes) en enkele vormen van kanker. Verhoging van plasma-adiponectinespiegels en stimulatie van Adipo R₁ en Adipo R₂ kunnen in de toekomst een therapeutische rol gaan spelen.

Trefwoorden: adiponectine; adiponectine receptor; obesitas; atherogenese; kanker; diabetes

Op centraal niveau, in de hypothalamus, stimuleert ghreline de voedselinname en is daarmee vooralsnog het enige in de tractus digestivus geproduceerde hormoon met een orexigeen effect. Vooral de ontdekking van ghreline als regulator van de energiebalans heeft geleid tot een uitgebreid onderzoeksterrein van GHS-R1a-agonisten en -antagonisten.

Trefwoorden: ghreline; groeihormoon; groeihormoon-secretagoog-receptor; orexigeen effect; obesitas

Groeihormoon (GH) wordt geproduceerd in de hypofysevoorkwab onder invloed van een evenwicht tussen het groeihormoonstimulerende groeihormoon-releasing hormoon (GHRH), geproduceerd in de hypothalamus) en zijn antagonist somatostatine (1). Sinds 1976 zijn er echter meerdere synthetische stoffen met een zeer potente GH-stimulerende werking ontwikkeld. Deze 'growth hormone releasing peptides' (GHRP) vertoonden geen structurele overeen-

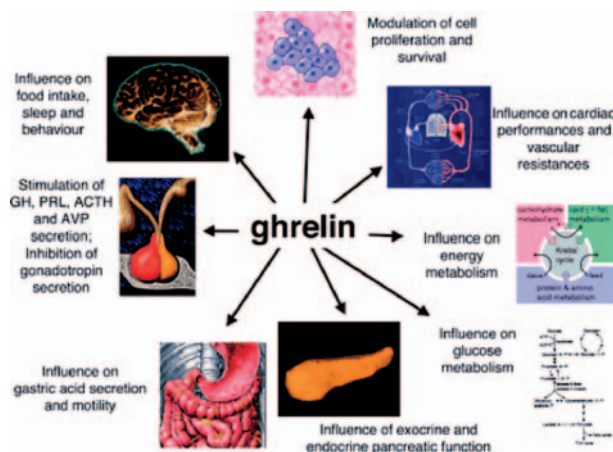
komsten met GHRH, terwijl ze wel in staat bleken om op hypothalamus en hypofysair niveau GH te stimuleren (2, 3). Dat betekende, dat er een andere weg moest zijn waarlangs de productie van GH eveneens beïnvloed kon worden. In 1997 slaagden Smith et al. er in om de receptor voor GHRP's te identificeren (4). Stimulatie van deze G-eiwitgekoppelde, zevenkeer-transmembraangelokaliseerde receptor leidde, door middel van stijging van de intracellulaire calciumconcentratie, tot sterke stimulatie van GH. De receptor werd 'growth hormone secretagogue receptor 1a' (GHS-R-1a) genoemd (4).

De identificatie van deze receptor suggereerde dat er ook een natuurlijk ligand moest bestaan, dat onder fysiologische omstandigheden, naast GHRH, GH-productie bewerkstelligde.

In 1999 incubeerden Kojima et al. extracten van o.a. hersenen, nieren en maag met een cellijn met stabiele GHS-R-expressie. Opvallend genoeg gaf het maagextract de sterkste stimulatie van de GHS-R, uitgedrukt in intracellulaire stijging van de calciumconcentratie. Verdere determinatie leverde uiteindelijk het natuurlijke ligand van de GHS-R: een 28 aminozuren lang eiwit, dat ghreline genoemd werd ('ghre' is de Proto-Indo-Europese stam van het woord 'groeï') (5). In de loop der jaren is gebleken dat ghreline, behalve een GH-secretagoog, een eiwit met veel verschillende functies is (figuur 1) (6, 7). In dit artikel geven we een overzicht van de structuur, werking en regulatie van ghreline en schetsen we een toekomstbeeld met betrekking tot de mogelijke klinische toepasbaarheid van dit multifunctionele eiwit.

Structuur en ligand-receptorinteractie

Ghreline is een afsplitsingsproduct van een 117-aminozuren-lange precursor, het preproghreline (8). Karakteristiek voor de structuur van ghreline is een post-translationale acylering met een n-octanoylgroep van Ser(3) (5). Naast de geacyleerde vorm (acylated ghreline, AG) bestaat er ook een isovorm die deze acylgroep mist: ongeacyleerd ghreline ('unacylated' ghreline, UAG) (figuur 2) (9, 10). In de maag komen UAG en AG in een concentratieverhouding van 2:1 voor, terwijl in de systemische circulatie 80-90% van



Figuur 1. Effecten van ghreline op de verschillende orgaan-systemen (6). (Copyright 2004, The Endocrine Society.)

het ghreline ongeacyleerd is (9, 11). Het is niet duidelijk of UAG een voorloper van AG is, of dat UAG juist een afbraakproduct is. Voor deze laatste hypothese pleit het feit dat AG in vitro erg instabiel is en snel gehydrolyseerd wordt tot UAG (12).

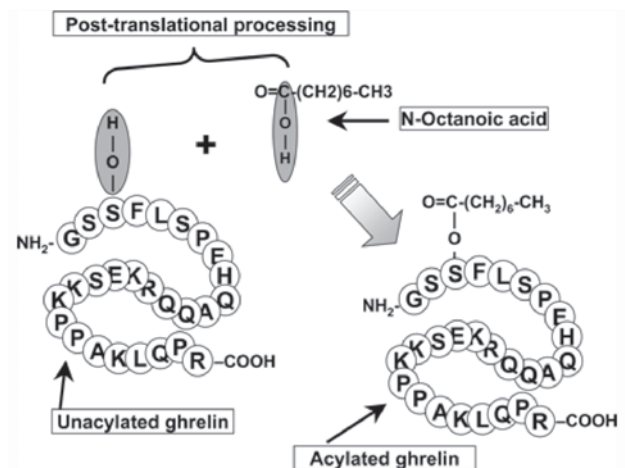
Acylering van ghreline is noodzakelijk voor binding aan de GHS-R (5, 13). De GHS-R1a is de belangrijkste mediator voor met name de endocriene effecten van ghreline, waarvan de GH-stimulatie wel het eerste, maar zeker niet het enige voorbeeld is. Onderzoek naar weefseldistributie van GHS-R1a-mRNA heeft aangetoond dat de receptor voornamelijk in de hypofysevoorkwab en hypothalamus gelokaliseerd is, maar ook in andere organen, zoals de pancreas, de milt en het myocard is dit mRNA te detecteren (13, 14). Deze lokalisaties komen, zoals verderop beschreven, inderdaad grotendeels overeen met de functionaliteit van ghreline.

Omdat UAG niet bindt aan de GHS-R1a, leek deze isovorm aanvankelijk niet functioneel te zijn. Inmiddels is duidelijk geworden, dat UAG wel degelijk een fysiologische werking heeft, die, afhankelijk van het orgaanstelsel, zowel synergistisch als antagonistisch ten opzichte van AG kan zijn (15, 16). Een mogelijke verklaring hiervan is, dat in die situaties zowel AG als UAG via een ander receptortype hun effect uitoefenen. Een receptor waaraan UAG specifiek bindt, is nog niet geïdentificeerd.

Productie

Ghreline wordt hoofdzakelijk geproduceerd door 'X/A-like' cellen in de fundus van de maag (17). Dat de maag het grootste aandeel heeft in de productie van ghreline blijkt uit het feit dat na gastrectomie de concentratie van het circulerend ghreline met 50-70% afneemt. Na verloop van tijd stijgt de ghrelineconcentratie, wat duidt op overname van productie door andere orgaanstelsels (10, 18).

Behalve in de maag is ghreline-mRNA aantoonbaar in de gehele tractus digestivus, de pancreas, het myocard, de gonaden, de lever, de longen en de hersenen (9, 14, 19). De distributie van de ghrelineproductie weerspiegelt grotendeels het brede spectrum van werking, zoals hierop volgend wordt beschreven.



Figuur 2. Posttranslationale acylering van serine(3) (6). (Copyright 2004, The Endocrine Society.)

Functie: endocriene effecten

Groeihormoonstimulerend effect

Ghreline werd in de eerste plaats geïdentificeerd als GH stimulerend hormoon. Zowel in vitro incubatie van ghreline met hypofysevoorkwabcellen als systemische toediening in vivo leidt tot een sterke GH-stijging. Logischerwijs wordt dit effect gemedieerd door de GHS-R1a, wat bovendien ondersteund wordt door de bevinding dat ghrelinetoediening aan GHS-R1a-knock-outmuizen geen stijging van GH veroorzaakt (20). Toch kan het effect van ghreline op de GH-secretie niet los gezien worden van het GHRH-systeem, gelokaliseerd in de hypothalamus. Patiënten met een hypothalamische laesie blijken een duidelijk minder sterke stijging van GH na toediening van ghreline te hebben (21). Ook bij toediening van GHRH-antagonisten voorafgaand aan ghrelinetoediening wordt dit teruggezien. Bovendien is er sprake van een synergistisch effect van ghreline en GHRH op de GH-secretie (22, 23). Vooral nog lijkt ghreline GH dus zowel op hypothalamus als op hypofysair niveau te beïnvloeden. GH-spiegels worden nauwkeurig gereguleerd door een feedbackmechanisme, waarin GH-stijging secretie van GHRH remt en somatostatine weer een remmend effect heeft op GH-secretie. Ook ghreline wordt (deels) gereguleerd via dit feedbackmechanisme: somatostatine supprimeert ghrelinesecretie in de maag (onafhankelijk van de aanwezigheid van GH), terwijl ook GH zelf een negatief effect op de productie van ghreline heeft (24, 25).

Groeihormoonstimulatie is zeker het belangrijkste, maar niet het enige effect van ghreline op secretie van hypofysehormonen. Ook prolactine, ACTH en LH worden enigszins gestimuleerd door ghreline, maar de relevantie hiervan is niet geheel duidelijk (11).

Orexigene effect

Hoewel ghreline in eerste instantie werd geïdentificeerd als GH-secretagoog, kwam al snel na ontdekking de nadruk te liggen op de orexigene eigenschappen van het hormoon. In eerste instantie werd aangetoond dat zowel intraveneuze als intracerebrale toediening van ghreline aan ratten leidde tot een dosisafhankelijke toename van voedselinname met als gevolg toename van het lichaamsgewicht (26, 27). Analoot aan deze bevinding werd in een later stadium ook bij mensen vastgesteld dat toediening van ghreline leidde tot een hongergevoel, met als gevolg inname van grotere hoeveelheden voedsel (28). Bovendien is de ghrelinespiegel hoog tijdens vasten en laag in gevoede toestand. De conclusie dat onder fysiologische omstandigheden ghreline een hormonale 'maaltijdinitiator' is werd getrokken uit onderzoek dat uitwees dat de ghrelinespiegel vlak voor de maaltijd een piek vertoont, en binnen een uur na voedselinname sterk daalt (29-31).

De orexigene effecten van ghreline worden gemedieerd in de hypothalamus, die een centrale rol heeft binnen de regulatie van voedselinname. Een stijging van de ghrelineconcentratie leidt, via activatie van de GHS-R1a, tot secretie van een tweetal neurotransmitters in de hypothalamus, neuropeptide Y (NPY) en 'agouti-related' peptide (AgRP), die beide een orexi-

geen effect hebben (20, 27, 32). Cowley et al. identificeerden een in de hypothalamus gelegen kern, waarin ghrelinebevattende neuronen gelegen zijn, die eindigen op NPY- en AgRP-producerende circuits (19). Ondanks het feit, dat het orexigene effect van ghreline gemedieerd wordt door de GHS-R1a, is GH niet betrokken bij dit werkingsmechanisme: GH-deficiënte ratten vertonen dezelfde reactie op ghrelinetoediening met betrekking tot voedselinname als normale ratten (26, 27).

De manier waarop het signaal van het perifeer geproduceerde ghreline uiteindelijk de hypothalamus bereikt is nog niet volledig opgehelderd. Een probleem hierbij zou immers kunnen zijn, dat peptiden in het algemeen de bloed-hersenbarrière niet kunnen passeren. Ghreline blijkt hiertoe echter wel in staat te zijn, terwijl tevens een deel van de centrale effecten gereguleerd worden in de nucleus arcuatus, die niet beschermd is door de bloed-hersenbarrière (33, 34). Ook de N.vagus is betrokken bij de communicatie tussen perifeer geproduceerd ghreline en de hypothalamus: vagotomie leidt tot een sterke reductie van de orexigene respons op ghrelinetoediening (35, 36).

Ghrelineproductie en voedselinname vormen samen een functioneel feedbackmechanisme. Zoals boven beschreven stimuleert ghreline de voedselinname, wat uiteindelijk leidt tot daling van de ghrelinespiegel. Op welke manier voedselinname de secretie van ghreline onderdrukt is nog niet onomstotelijk vast komen te staan. Er zijn meerdere manieren te bedenken waarop vulling van de maag met nutriënten leidt tot ghrelinesuppressie. De eenvoudigste verklaring, namelijk 'vulling van de maag', is niet van toepassing: vulling van de maag met water geeft geen suppressie van ghreline. Een tweede mogelijke verklaring zou kunnen zijn, dat de nutriënten zelf een direct effect op de ghrelineproducerende cellen in de maag hebben. De mate van ghrelinesuppressie is immers afhankelijk van het type nutriënt dat ingenomen wordt: koolhydraten hebben het sterkst remmende effect, terwijl vetten het minst sterk remmen (37). De meest recente hypothese is, dat het remmende effect van voedselinname gemedieerd wordt door hormonen die juist gestimuleerd worden door voeding, zoals de z.g. 'gut'hormonen, maar ook voor insuline lijkt in dit opzicht een rol weggelegd (37). Hierop wordt in de volgende paragraaf verder ingegaan.

Niet alleen wordt ghreline gereguleerd door korte termijn veranderingen in voedingsstatus, maar ook de chronische voedingsstatus heeft een belangrijke invloed op de ghrelineconcentratie. Ghrelinespiegels zijn verlaagd bij overvoedingstoestanden zoals obesitas, en verhoogd bij ondervoedingstoestanden zoals cachexie en anorexia nervosa (38-41). Deze down- respectievelijk upregulatie van ghreline is reversibel bij verandering van het lichaamsgewicht. Dit fenomeen is het meest uitvoerig bestudeerd bij gewichtsreductie in geval van ernstig overgewicht. Afleidend uit het feit dat onder fysiologische omstandigheden de ghrelinespiegel stijgt op het moment van vasten dan wel onvoldoende voedselinname, is een opregulatie van ghreline te verwachten bij dieet-geïnduceerd gewichtsverlies, wat ook inderdaad het geval blijkt te zijn (42, 43). Bariatrie-

chirurgie (chirurgische interventie in de tractus digestivus om persisterende gewichtsreductie te bewerkstelligen) neemt hierbij een bijzondere positie in. Die vormen van bariatrische chirurgie waarbij de maag (deels) uit de functionele tractus digestivus genomen wordt, zoals bij de 'gastric' bypass, geven juist een verdere daling van de ghrelinespiegel (42, 44). Er bestaat geen consensus over in hoeverre deze verdere reductie in basale ghrelinespiegel bijdraagt aan het gewichtsverlies als gevolg van deze ingreep.

Invloed op glucose-insulinemetabolisme

Onder fysiologische omstandigheden wordt glucose tussen nauwkeurige grenzen gereguleerd door middel van een evenwicht tussen glucoseproductie (gluconeogenese en glycogenolyse) en glucose-utilisatie (glycolyse en opname in de lever, skeletspieren en vetweefsel). Insuline is het belangrijkste hormoon dat de variaties in bloedsuikerspiegels ten gevolge van opname uit voeding opvangt (45). Diabetes mellitus type 2 is de bekendste en meest voorkomende aandoening waarbij de regulatie van glucose door insuline verstoord is. Dit ziektebeeld wordt veelal gekarakteriseerd door overgewicht en insulineresistentie, wat betekent, dat een hogere insulinespiegel noodzakelijk is om eenzelfde glucosewaarde te verkrijgen.

Inmiddels is aangetoond, dat ook ghreline een rol speelt bij het glucosemetabolisme. De meest consistente relatie is die tussen glucose en ghreline: glucosebelasting geeft een daling van de ghrelinespiegel, terwijl ghrelinetoediening een stijging van het glucose tot gevolg heeft (41, 46-48). De vraag rijst dan, of dit een direct effect van glucose op de ghrelinesecretie is, of dat insuline de mediator van deze relatie is. Analooz hieraan wordt in de meeste observationele studies bij mensen gezien dat ghreline en insuline een negatieve associatie hebben: stijging van insuline geeft suppressie van ghreline, terwijl ghrelinetoediening insulinesecretie remt (30, 47, 49), hoewel niet iedereen deze relatie heeft kunnen bevestigen (50). Bovendien zou de hypothese dat insuline de mediator is van deze relatie ook de verklaring geven voor de bevinding dat ghreline daalt zowel bij een orale glucosetolerantietest (OGTT: stijging van glucose en dientengevolge insuline), als bij een insulinegeïnduceerde hypoglykemie (ITT: daling van glucose ten gevolge van insulinetoediening) en bij een hyperinsulinemische euglykemische 'clamp' (infusie van insuline in combinatie met zoveel glucose als nodig is om de glucosewaarde stabiel te houden) (46, 49). Zo eenvoudig ligt deze verhouding echter niet. Arginine en glucagon bijvoorbeeld, beide potente insulinstimulators, hebben, ondanks de inductie van hyperinsulinemie, geen effect op de ghrelinesecretie (51).

Zowel de pancreas als de lever lijken betrokken te zijn bij de relatie tussen glucose, insuline en ghreline. Dezaki et al. stelden vast dat in de pancreas geproduceerd ghreline via een direct effect op β -cellen insulinesecretie remt (52). Tevens is vastgesteld dat ghreline glucoseproductie door hepatocyten stimuleert, alsmede insulinegedieerde remming van de gluconeogenese teniet doet, hetgeen beide resulteert in toename van de glucose-output uit de lever (16, 53).

Deze twee laatstgenoemde studies leveren bovendien nog een aanvullende interessante bevinding: AG en UAG kennen een antagonistische werking wat betreft beïnvloeding van insulinerwerking op hepatogeen niveau. Daar waar AG het insuline-effect remt met als gevolg stijging van het glucose, heeft UAG (al dan niet in combinatie met AG) juist een stimulerend effect op insuline met glucosedaling als gevolg (16, 53). Ook in een humane studie werd dit effect gevonden: toediening van AG veroorzaakt insulineresistentie, terwijl toediening van een combinatie van AG en UAG juist de insulinegevoeligheid sterk verbetert (54). Het feit dat UAG een werking heeft in dit mechanisme, pleit ervoor dat de effecten van ghreline hierbij niet gemedieerd worden door de GHS-R1a, wat bevestigd wordt door de bevinding dat zowel bij toediening van hexareline als van GHRP-6, beide GHS, geen effect op glucose- en insulinespiegels gezien wordt (53, 54).

Samenvattend is er dus sprake van een nauwe samenhang tussen de regulatie van ghreline, glucose en insuline. Gezien het feit dat het metabole syndroom wordt gekenmerkt door overgewicht, derhalve een verlaagde ghrelinespiegel, en toch insulineresistentie, is het een aantrekkelijke gedachte dat het evenwicht tussen ghreline, insuline en glucose een belangrijke rol speelt binnen de pathogenese van dit syndroom, temeer daar ghreline ook een stimulerend effect op de adipogenese heeft (15, 55). Waar het fysiologische regelmechanisme ontspoord en, belangrijker nog, hoe dit ten goede gekeerd kan worden, zijn vragen die nog beantwoord moeten worden.

Niet-endocriene effecten

Zoals al eerder beschreven, worden zowel ghreline als de GHS-R1a aangetroffen op veel verschillende plaatsen in het lichaam. Hoewel de GH-secretagoge en orexigene effecten van ghreline op dit moment het meest bekend en bestudeerd zijn, heeft ghreline nog een breed spectrum aan overige functies, die echter grotendeels een para- of autocrien karakter lijken te hebben.

Ghreline geeft stimulatie van maagzuursecretie, gastrointestinale motiliteit en snelheid van maagontlediging (56, 57). Dit is een fysiologisch heel functioneel mechanisme, gezien het feit dat ghreline op centraal niveau voedselinname stimuleert. Op deze manier wordt de tractus digestivus voorbereid voor het zo effectief mogelijk verwerken van het voedsel. Het effect van ghreline op dit systeem wordt meest waarschijnlijk gemedieerd door de n.vagus, daar zowel na vagotomie als na blokkade met atropine ghreline geen stimulatie van gastro-intestinale motiliteit veroorzaakt (56). In hoeverre tevens cholecystokinine (CCK) en 'glucagon-like peptide-1' (GLP-1) mediators zijn is niet duidelijk. Wel observeerden Levin et al. een stijging van deze beide 'gut'hormonen na ghrelinetoediening, terwijl peptide-YY- en motilineconcentraties niet veranderden (57).

Zowel ghreline als GHS-R1a zijn aantoonbaar in T-cellen en monocytten, waar activatie van GHS-R1a remming geeft van de productie van pro-inflammatoire en anorectische cytokines, zoals IL-1, IL-6 en

TNF α (58). Tevens wordt gezien dat na ghrelinetoe-diening voorafgaand aan LPS-stimulatie de productie van deze cytokines minder sterk is (59). Koo et al. toonden aan, dat GHRP in staat is, ook bij oudere muizen, tot stimulatie en differentiatie van de thymus (60).

Vanuit de wetenschap dat daling van GH/IGF-I-spiegels, stijging van pro-inflammatoire cytokines en anorexie karakteristiek van het 'ouder worden' en voorspellers van fysieke achteruitgang zijn, is toene-mende belangstelling gerezen voor de rol van ghre-line binnen het proces van veroudering (61-63). Deze drie kenmerken zouden theoretisch alle veroorzaakt kunnen worden door een tekort aan ghreline. Op dit moment is niet duidelijk of er in dit opzicht alleen sprake is van een afname van de gevoeligheid voor ghreline (47), of dat er ook daadwerkelijk een daling van ghrelinesynthese optreedt (64, 65).

Tot slot is ghreline betrokken bij regulatie van het cardiovasculaire systeem. Zowel in het hart als in de bloedvaten is de GHS-R1a aangetroffen (14). Een deel van de effecten van ghreline op het hart en de bloedvaten zijn ook nu weer het gevolg van remming van productie van pro-inflammatoire factoren (58). Daarnaast geeft ghreline een toename van de ejectionfractie, vermindering van myocardreperfusieschade en verbetering van cardiale cachexie (39, 66, 67).

Klinische toepasbaarheid

Op dit moment worden ghrelineplasmaspiegels niet routinematig bepaald. Het is ook discutabel in hoe-verre een ghrelinebepaling relevante aanvullende infor-matie in de klinische praktijk geeft. Het lijkt immers met name een omslachtige manier om infor-matie te verkrijgen over lichaamssamenstelling en voedselinname. In dit laatste opzicht zou eventueel een ghrelinebepaling zinvol kunnen zijn om onder-scheid te maken tussen patiënten met anorexia ner-voosa en constitutioneel magere personen (40). De nadruk ligt wat betreft klinische toepasbaarheid dan ook op het farmacotherapeutische vlak: wat kunnen we verwachten van behandeling met ghreline of juist met ghrelineantagonisten?

De meest eenvoudige klinische toepassing van ghre-line is die in combinatie met GHRH als vervanging voor de huidige GH-stimulatietests. Indien na de toe-diening van deze zeer potente GH-stimulerende com-binatie geen stijging van GH gezien wordt, kan wor-den gesproken van een GH-deficiëntie (23, 68).

De nadruk wat betreft behandeling van ziektebeelden met ghreline of ghrelineantagonisten ligt met name op het gebied van anorexie/cachexie dan wel overge-wicht. Onderzoek naar het nut van toediening van ghreline aan patiënten met cachexie ten gevolge van COPD, hartfalen of een maligniteit heeft aangetoond, dat dit leidt tot herstel van toename van voedsel-inname, spiermassa, lichaamssamenstelling en func-tionaliteit (67, 69, 70). Deze resultaten moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, daar het niet-gerandomiseerde, niet-gecontroleerde studies zijn bij kleine groepen patiënten. Een belangrijke kantteke-ning die bovendien hierbij gemaakt moet worden, is dat in deze toestanden van cachexie de basale ghre-

linespiegel reeds verhoogd is. Wat is dan het nut van toediening van extra ghreline (71)?

Vanuit het idee dat ghreline een orexigeen en adipo-geen effect heeft, is een onderzoeklijn ontwikkeld waarbij geëvalueerd wordt of ghrelineantagonisme een goede behandeling voor overgewicht zouden kunnen bieden (72). Uit dierexperimenteel onderzoek is inderdaad gebleken, dat regelmatige toediening van bijvoorbeeld antighrelineantistoffen op de lange ter-mijn leidt tot een minder sterke gewichtstoename ten gevolge van een verminderde adipogenese met be-houd van lean body mass (27, 73). Humane studies zijn vooralsnog niet gepubliceerd. Een aantal bevin-dingen heeft echter het enthousiasme over deze be-handelingsvorm voor obesitas getemperd. Zo blijkt dat ghrelinedeficiënte muizen een normaal fenotype hebben, en sommige GHS-R1a-antagonisten eerder toename dan afname van lichaamsgewicht tot gevolg hebben (74, 75). Een mogelijke verklaring van het beperkte effect van afwezigheid van ghreline of blok-kade van de specifieke receptor is, dat interactie van ghreline met de GHS-R1a niet de enige regulerende 'pathway' voor lichaamsgewicht is. Blokkade van deze 'pathway' zou kunnen resulteren in contraregu-latie via een ander mechanisme (33), met als gevolg een slechts zeer beperkt klinisch effect.

Desondanks is het de moeite waard om verder onder-zoek te verrichten naar de waarde van ghrelineanta-gonisme als behandeling van overgewicht, metabool syndroom of insulineresistentie en dit zal in de toe-komst dan ook zeker gebeuren.

Literatuur

1. Bertherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J. Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 12-24.
2. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984; 114: 1537-45.
3. Ghigo E, Arvat E, Muccioli G, Camanni F. Growth hormone-releasing peptides. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 445-60.
4. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 621-45.
5. 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.
6. Lely AJ van der, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25: 426-57.
7. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 398-410.
8. Kojima M, Kangawa K. Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 80-8.
9. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-13.
10. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.

11. Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M, Papotti M, Muccioli G. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 1-17.
12. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004; 50: 1077-80.
13. Camina JP. Cell biology of the ghrelin receptor. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 65-76.
14. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988.
15. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234-42.
16. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1055-60.
17. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. 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.
18. 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: 5392-6.
19. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; 37: 649-61.
20. Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4679-84.
21. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3450-3.
22. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4552.
23. Alvarez-Castro P, Isidro ML, Garcia-Buela J, Leal-Cerro A, Broglio F, Tassone F, et al. Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 250-5.
24. Qi X, Reed J, Englander EW, Chandrashekar V, Bartke A, Greeley GH, Jr. Evidence that growth hormone exerts a feedback effect on stomach ghrelin production and secretion. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 1028-32.
25. Norrelund H, Hansen TK, Orskov H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin immunoreactivity in human plasma is suppressed by somatostatin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 539-46.
26. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
27. 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.
28. 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.
29. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: RC19-21.
30. 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.
31. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E297-304.
32. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarh DT, Adams JR, Frazier EG, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 2004; 145: 2607-12.
33. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006; 89: 71-84.
34. Pan W, Tu H, Kastin AJ. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides* 2006; 27: 911-6.
35. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002; 123: 1120-8.
36. Roux CW le, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4521-4.
37. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005; 135: 1320-5.
38. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
39. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-8.
40. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 109-16.
41. Tassone F, Broglio F, Destefanis S, Rovere S, Benso A, Gottero C, et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5478-83.
42. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-30.
43. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 203-6.
44. Kotidis EV, Koliakos G, Papavramidis TS, Papavramidis ST. The effect of biliopancreatic diversion with pylorus-preserving sleeve gastrectomy and duodenal switch on fasting serum ghrelin, leptin and adiponectin levels: is there a hormonal contribution to the weight-reducing effect of this procedure? *Obes Surg* 2006; 16: 554-9.
45. Ahima RS. Ghrelin—a new player in glucose homeostasis? *Cell Metab* 2006; 3: 301-2.
46. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Me E, et al. Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 503-9.

47. Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1537-42.
48. Sun Y, Asnicar M, Saha PK, Chan L, Smith RG. Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of *ob/ob* mice. *Cell Metab* 2006; 3: 379-86.
49. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3997-4000.
50. Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1902.
51. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4268-72.
52. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, et al. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes* 2004; 53: 3142-51.
53. Heijboer AC, Hoek AM van den, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006; 49: 732-8.
54. Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, Delhanty PJ, Aribat T, van Koetsveld P, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5035-42.
55. Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, et al. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 2003; 144: 754-9.
56. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 905-8.
57. Levin F, Edholm T, Schmidt PT, Gryback P, Jacobsson H, Degerblad M, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9: 3296-302.
58. Li WG, Gavrila D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Stoll LL, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 2221-6.
59. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
60. Koo GC, Huang C, Camacho R, Trainor C, Blake JT, Sirotna-Meisher A, et al. Immune enhancing effect of a growth hormone secretagogue. *J Immunol* 2001; 166: 4195-201.
61. Chapman IM, MacIntosh CG, Morley JE, Horowitz M. The anorexia of ageing. *Biogerontology* 2002; 3: 67-71.
62. Smith RG, Betancourt L, Sun Y. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system. *Endocr Rev* 2005; 26: 203-50.
63. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2019-25.
64. Sturm K, MacIntosh CG, Parker BA, Wishart J, Horowitz M, Chapman IM. Appetite, food intake, and plasma concentrations of cholecystokinin, ghrelin, and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well-nourished young and older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3747-55.
65. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002; 175: R1-5.
66. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisoni S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159: 1029-37.
67. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 146-51.
68. Pekic S, Doknic M, Miljic D, Joksimovic M, Glodic J, Djurovic M, et al. Ghrelin test for the assessment of GH status in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 659-66.
69. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 8: 2832-6.
70. Nagaya N, Kangawa K. Therapeutic potential of ghrelin in the treatment of heart failure. *Drugs* 2006; 66: 439-48.
71. Janssen JA, Lely AJ van der, Lamberts SW. Is there a role of ghrelin in preventing catabolism? *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 400-3.
72. Helmling S, Jarosch F, Klussmann S. The promise of ghrelin antagonism in obesity treatment. *Drug News Perspect* 2006; 19: 13-20.
73. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsuji J, Inoue K, et al. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13226-31.
74. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7973-81.
75. Halem HA, Taylor JE, Dong JZ, Shen Y, Datta R, Abizaid A, et al. A novel growth hormone secretagogue-1a receptor antagonist that blocks ghrelin-induced growth hormone secretion but induces increased body weight gain. *Neuroendocrinology* 2005; 81: 339-49.

Summary

Ghrelin: from first natural growth hormone secretagogue to multifunctional peptide. Kiewiet RM, Aken MO van, Schepp L, Hulst YPM van der, and Lelij AJ van der. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 12-18.

In 1999 ghrelin was identified as an endogenous ligand for the orphan growth hormone secretagogue receptor type 1a (GHS-R1a). This 28-amino-acid peptide is mainly produced in the stomach and has a potent growth hormone releasing effect. The molecular structure of ghrelin is characterised by a unique post-translational n-octanoyl modification of the third amino acid, which is essential for its binding to the GHS-R1a. In addition to its growth hormone releasing function, ghrelin stimulates food intake by transducing signals to hypothalamic orexigenic pathways. Ghrelin secretion increases under conditions of negative energy-balance, such as starvation and cachexia, and decreases under conditions of positive energy-balance, such as obesity. Discovery of this role in energy homeostasis has led to many studies on potential targets for ghrelin and GHS compounds, or antagonists, in the treatment of conditions such as obesity or cachexia.

Keywords: ghrelin; growth hormone; growth hormone secretagogue receptor; appetite regulation; obesity