



วารสาร ไทยโภชนาการ

ปีที่ 3 เดือนสิงหาคม 2549 (หน้า 107-122)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องตามหลักสูตร



บทบาททางสรีรวิทยาของเกรลิน (Physiological Roles of Ghrelin)

ภก.อ.ดร.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์

ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-0608-02

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงลักษณะและคุณสมบัติโดยทั่วไปรวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ของเกรลิน
2. เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของเกรลิน
3. เพื่อให้รู้จักและเข้าใจถึงบทบาททางสรีรวิทยาที่สำคัญของเกรลินต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย
4. เพื่อให้ทราบถึงแนวโน้มและความเป็นไปได้ของการพัฒนาเกรลินและ GHS อื่นๆ ในการใช้เป็นยารักษาความผิดปกติต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

บทคัดย่อ

เกรลิน (ghrelin) เป็นฮอร์โมนชนิดเพปไทด์ (peptide hormone) ที่ถูกสร้างจากกระเพาะอาหารเป็นหลัก จัดเป็นสมาชิกใน brain-gut peptide family สามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่งของฮอร์โมนเร่งการเจริญเติบโต (growth hormone, GH) จากการศึกษาวิจัยพบว่าเกรลินมีบทบาททางสรีรวิทยาที่สำคัญหลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมและสมดุลของพลังงานโดยมีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนอื่นๆ อีกหลายชนิด มีกลไกการทำงานผ่านตัวรับ (receptor) ที่เรียกว่า growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) นอกเหนือจากบทบาทที่เกี่ยวข้องกับสมดุลพลังงานแล้ว เกรลินยังมีบทบาทในระบบต่างๆ ของร่างกายอีกหลายระบบ เช่นระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินอาหาร มีผลต่อการหลั่งฮอร์โมนอื่นจากต่อมใต้สมองๆ อีกหลายชนิด มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน รวมถึงมีบทบาทเกี่ยวกับการยับยั้งกระบวนการอักเสบ และมีแนวโน้มที่สามารถพัฒนาเป็นยารักษาความผิดปกติต่างๆ เช่น การขาดฮอร์โมนเร่งการเจริญเติบโต ภาวะเบื่ออาหาร ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารบางชนิด ภาวะกระดูกพรุน รวมถึงพยาธิสภาพของระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

คำสำคัญ

ghrelin, growth hormone (GH) secretagogues, GHS-R1a, appetite regulation

ระดับปกติของเกรลินในพลาสมาโดยทั่วไปมีค่าประมาณ 100-160 เฟมโตโมลต่อมิลลิลิตร (fmol/ml)^{11, 12} แต่อาจมากหรือน้อยกว่านี้ขึ้นกับเทคนิคการตรวจวัด แม้ว่าเกรลินมีการสร้างจากกระเพาะอาหารเป็นหลัก แต่เกรลินไม่ได้ถูกฤทธิ์โดยตรงที่ระบบทางเดินอาหาร หลังจากการสังเคราะห์เกรลินจะถูกหลั่งเข้าสู่กระแสเลือดแล้วไปออกฤทธิ์ที่บริเวณไฮโปธาลามัส หากทำการตัดกระเพาะอาหารออกทั้งหมด (total gastrectomy) พบว่าระดับของเกรลินลดลงเหลือประมาณ 35%¹¹ โดยปริมาณเกรลินที่ยังเหลืออยู่นั้น การสังเคราะห์จากบริเวณตับอ่อน ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่และเซลล์อื่นๆ หลังจากนั้นร่างกายจะมีการสร้างเกรลินชดเชยจนมีระดับสูงขึ้นได้¹³

การกระจายของเกรลินในเนื้อเยื่อต่าง ๆ

เซลล์ที่สร้างเกรลินภายในกระเพาะอาหารเป็นเซลล์ที่เรียกว่า X/A-like cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีลักษณะกลมหรือเป็นรูปไข่อู่อลิกลงไปไม่สัมผัสกับส่วนพื้นผิวของกระเพาะอาหารและอยู่ในบริเวณใกล้เคียงกับหลอดเลือดฝอย ภายในเซลล์ชนิดนี้พบแกรนูลลักษณะกลมซึ่งภายในมีเกรลินบรรจุอยู่ เกรลินถูกพบในบริเวณกระพุ้งกระเพาะอาหาร (fundus) ภายในต่อม oxyntic ซึ่งเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ในการหลั่งกรดของกระเพาะอาหาร แต่ไม่พบในส่วนกระเพาะอาหารส่วนปลาย (pylorus) นอกจากกระเพาะอาหารแล้วสามารถพบเซลล์ที่สร้างเกรลินได้ในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่โดยพบในปริมาณที่น้อยกว่าในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปแล้วสามารถจำแนกเซลล์ที่สังเคราะห์เกรลินในระบบทางเดินอาหารได้เป็น 2 ประเภทคือ ชนิดที่อยู่ติดกับช่องว่างของทางเดินอาหารเรียกว่า opened cells และเซลล์ที่อยู่ลิกลงไปไม่ติดกับช่องว่างของระบบทางเดินอาหารเรียกว่า closed cells¹⁴

เกรลินยังสร้างจากตับอ่อนของคนอยู่ภายในกลุ่มเซลล์ส่วนไร้ท่อ (islet) โดยพบตั้งแต่ในระยะที่เป็นทารกในครรภ์ (fetus) และทารกหลังคลอดและพบปริมาณน้อยลงในผู้ใหญ่ ซึ่งเซลล์เหล่านี้มีลักษณะกลมหรือเป็นรูปไข่คล้ายกับที่พบในระบบทางเดินอาหาร และมักพบเป็นเซลล์เดี่ยวๆ หรือเป็นกลุ่มเล็กๆ อยู่บริเวณขอบของกลุ่มเซลล์ส่วนไร้ท่อ เซลล์ที่มีเกรลินอยู่ไม่พบว่า มี somatostatin (SS), insulin, pancreatic polypeptide (PP) หรือ glucagon อยู่ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามในตับอ่อนของระยะทารกในครรภ์สามารถพบเซลล์ที่มีเกรลินร่วมกับฮอร์โมนอื่นได้บ้าง¹⁵

นอกเหนือจากส่วนของระบบทางเดินอาหารแล้ว มีเนื้อเยื่อหลายชนิดตรวจพบว่ามีการสร้างเกรลินเช่นกันได้แก่ ในไฮโปธาลามัสบริเวณ arcuate nucleus (ARC), ventromedial nucleus (VMN), dorsomedial nucleus (DMN), paraventricular nucleus (PVN)¹⁶ ในต่อมใต้สมองพบเกรลินอยู่ร่วมกับเซลล์ที่สร้างและหลั่ง PRL (lactotroph), GH (somatotroph), thyroid stimulating hormone (thyrotrope) แต่ไม่พบว่าอยู่ร่วมกับ adenocorticotrophic hormone หรือ ACTH (corticotroph) และ gonadotropin (gonadotroph) cell¹⁷ พบการสังเคราะห์เกรลินในไตของหนูขาวและหนูถีบจักร โดยพบการสังเคราะห์เกรลินจากบริเวณโกลเมอรูลัส (glomerulus) โปโดไซต์ (podocyte) และเซลล์มีแซงเจียล (mesangial cell)¹⁸ การสังเคราะห์เกรลินบริเวณไตนี้อาจมีความสำคัญและบทบาทเกี่ยวกับการทำงานของไต พบการแสดงออกของเกรลินในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเช่น T-lymphocytes, B-lymphocytes และ neutrophils¹⁹ ในรกของหนูขาวและคนสามารถพบการแสดงออกของ mRNA ของเกรลินโดยพบได้มากในเซลล์ cytotrophoblast และพบเกรลินกระจายอยู่ในเซลล์ syncytiotrophoblast ระดับการแสดงออกของ mRNA ของเกรลินมีการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาของการตั้งครรภ์ ในหนูขาวมีการเพิ่มของระดับการแสดงออกของเกรลิน ในระยะ 3 สัปดาห์แรกและลดลงในระยะท้ายของการตั้งครรภ์จนกระทั่งคลอดซึ่งคล้ายคลึงกับการแสดงออกของเกรลินในรกของคนที่มีการแสดงออกในช่วงครึ่งแรกของการตั้งครรภ์แต่ไม่สามารถตรวจพบได้หลังจากนั้น²⁰ นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของ mRNA ของเกรลินทั้งในเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อมะเร็งอีกหลายชนิด เช่น ต่อมใต้สมอง ต่อมไทรอยด์ ต่อมลูกหมาก ตับอ่อน และปอด²¹⁻²⁶

ตัวรับของ GHS (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)

การค้นพบเกรลินนั้นเป็นลักษณะที่เรียกว่า reverse pharmacology กล่าวคือได้มีความพยายามในการค้นหาสารต่างๆ ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง GH และเรียกสารดังกล่าวว่า growth hormone secretagogue หรือ GHS จากการศึกษาค้นคว้าทำให้ทราบว่า GHS ไม่ได้ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับของฮอร์โมนกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนเร่งการเจริญเติบโต (growth hormone releasing hormone receptor, GHRH-R) ในต่อมใต้สมอง ต่อมาจึงพบว่าตัวรับต่อสารที่สร้างขึ้น และให้ชื่อว่า growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) หลังจากนั้นจึงพบเกรลินซึ่งเป็นสารธรรมชาติ (natural ligand) ที่สร้างขึ้นในร่างกายที่จับและออกฤทธิ์ต่อตัวรับนี้ สำหรับ GHS-R นั้นได้มีการจำแนกย่อย เป็นชนิด 1a (GHS-R1a) และชนิด 1b (GHS-R1b) ตัวรับชนิด 1b พบได้ในหลายอวัยวะแต่เป็นตัวรับที่ไม่ให้ผลทางสรีรวิทยา สำหรับตัวรับชนิด GHS-R1a ซึ่งเป็น G-protein coupled receptor ประกอบด้วยกรดอะมิโน 366 ตัว แหล่งที่พบตัวรับจำเพาะนี้ได้แก่บริเวณต่างๆ ในไฮโปทาลามัส เช่น anteroventral preoptic nucleus, anterior hypothalamic area, suprachiasmatic nucleus, anterolateral hypothalamic nucleus, ARC, PVN และ tuberomammillary nucleus ในต่อมใต้สมองพบ GSH-R mRNA แต่มีระดับที่ต่ำกว่าในไฮโปทาลามัส โดยพบอยู่ที่ somatotroph และไม่พบในเซลล์ที่สร้างฮอร์โมนอื่นๆ²⁷ นอกจากนี้ยังสามารถพบ mRNA ของตัวรับนี้ได้ในส่วนอื่นๆ ของสมองเช่น dentate gyrus, parafascicular thalamic region, substantia nigra, ventral tegmental area, raphe nuclei, nodose ganglion และส่วน cortex ของสมองเป็นต้น^{28, 29} ส่วนตัวรับที่อยู่ตำแหน่งอื่นๆ ภายนอกสมองสามารถพบได้ในต่อมไทรอยด์ ตับอ่อน ม้าม กล้ามเนื้อหัวใจ และต่อมหมวกไต²⁶

การควบคุมการหลั่งเกรลิน

การควบคุมการหลั่งและแสดงผลของเกรลิน เกิดได้ในหลายระดับตั้งแต่การแปรรหัสพันธุกรรม การควบคุมการปรับเปลี่ยนหลังการแปรรหัสพันธุกรรม การควบคุมอัตราการหลั่งจากเซลล์ในกระเพาะอาหาร ไฮโปทาลามัสหรือเซลล์อื่นๆ การควบคุมผ่านระดับของโปรตีนที่จับกับเกรลินในกระแสเลือด การกำจัดเกรลินออกทางตับหรือไต การแสดงออกของตัวรับต่อเกรลิน เป็นต้น³⁰ ทั้งนี้มีปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องในการเพิ่มหรือลดระดับของเกรลินแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลควบคุมการหลั่งเกรลิน GHRH: growth hormone releasing hormone, GH: growth hormone, PP: pancreatic polypeptide, PYY: peptide YY, SS: somatostatin, BMI: body mass index (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 30)

Upregulates	Downregulates
Fasting	Food intake
Leptin	Glucose/Lipid
GHRH	Insulin
Thyroid hormones	Somatostatin and SS-analog
Testosterone	Exogenous GH
Sleep	PP/PYY Urocortin-1
Lean people/Anorexia nervosa/low BMI	Obese people/ high BMI

การอดอาหารและการกินอาหาร

ปัจจัยที่มีผลชัดเจนที่สุดต่อระดับของเกรลินคือการได้รับอาหาร การเปลี่ยนแปลงระดับของเกรลินเกี่ยวข้องกับภาวะทางโภชนาการ การอดอาหารช่วงสั้นๆ มีผลเพิ่มระดับของเกรลิน ระดับของเกรลินจะลดลงหลังได้รับอาหารแล้วภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมง^{31, 32} ซึ่งเป็นลักษณะตรงข้ามกับรูปแบบของการหลั่งอินซูลิน การลดลงของเกรลินเป็นสัดส่วนกับปริมาณพลังงานที่ได้รับโดยเฉพาะจากอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตและไขมัน โดยที่คาร์โบไฮเดรตมีผลลดระดับเกรลินได้มากกว่าไขมัน การได้รับอาหารเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการหลั่งเกรลินบริเวณกระเพาะอาหารแต่ไม่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการหลั่งเกรลินในต่อมใต้สมองหรือไฮโปทาลามัส ระดับของเกรลินมีการเปลี่ยนแปลงตลอดทั้งวันโดยมีระดับสูงเพิ่มขึ้นก่อนเวลาอาหารแต่ละมื้อ รวมทั้งพบว่าระดับของเกรลินสูงสุดเวลาประมาณ 2 นาฬิกาในช่วงเวลากลางคืนจากการที่ระดับของเกรลินลดลงเมื่อได้รับอาหารแสดงให้เห็นว่าเกรลินอาจเป็นปัจจัยสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดความอยากอาหาร กลไกเกี่ยวกับการลดระดับของเกรลินในขณะที่ได้รับอาหารนั้นไม่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของกระเพาะอาหารเมื่อมีอาหารตกสู่กระเพาะ แต่ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับของเกรลินลดลงนั้นเกิดขึ้นหลังจากอาหารได้ผ่านออกจากกระเพาะไปแล้ว³³

กลูโคส ไขมันและโปรตีน

ในคนปกติพบว่าระดับของเกรลินลดลงเมื่อทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นโดยการกินหรือฉีดน้ำตาลกลูโคสเข้าทางหลอดเลือดดำ การเปลี่ยนแปลงของระดับเกรลินที่ลดลงนี้สามารถพบได้เช่นกันเมื่อทำการทดสอบในคนปกติโดยการให้อาหารที่มีปริมาณไขมันสูง ส่วนการได้รับกรดอะมิโนจำเป็น หรือการกินอาหารซึ่งมีโปรตีนสูงนั้นให้ผลตรงข้ามโดยพบว่าทำให้ระดับของเกรลินเพิ่มขึ้นจากระดับปกติ และมีผลให้ระดับของ GH เพิ่มขึ้น^{34, 35} การศึกษาส่วนใหญ่เกี่ยวกับกลูโคสและไขมันที่มีผลต่อระดับเกรลิน ให้ผลสอดคล้องกันคือสามารถลดระดับเกรลินได้ ส่วนการศึกษาถึงผลของอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงนั้น บางส่วนยังมีความขัดแย้งกัน โดยมีรายงานว่าอาหารที่มีสัดส่วนของโปรตีนสูงสามารถลดระดับเกรลินได้³⁶⁻³⁸ ทั้งนี้อาจขึ้นอยู่กับองค์ประกอบและสัดส่วนของสารอาหารกลุ่มต่างๆ ที่ใช้ในการทดลองด้วย

อินซูลิน

จากการศึกษาผลของอินซูลินต่อระดับของเกรลินโดยวิธีควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ (euglycemic clamp) ต่ำกว่าปกติ (hypoglycemic clamp) และสูงกว่าปกติ (hyperglycemic clamp) และให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำ พบว่าอินซูลินมีผลในการลดระดับของเกรลิน^{39, 40}

เลปติน (leptin)

เลปตินเป็นฮอร์โมนที่มีผลลดความอยากอาหารที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) การให้เลปตินเป็นการกระตุ้นให้ระดับ mRNA ของเกรลินในกระเพาะอาหารเพิ่มมากขึ้น ในหนูทดลองที่ไม่มีการสร้างเลปตินหรือไม่มีตัวรับต่อเลปตินพบว่าระดับของเกรลินต่ำเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเลปติน^{41, 42}

ฮอร์โมนอื่น ๆ

pancreatic polypeptide (PP) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 36 ตัว ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่มีผลลดความอยากอาหารเมื่อให้ PP ไปกระตุ้นเซลล์ประสาททวารกัส (vagus neuron) มีผลยับยั้งการกินอาหารและมีผลในการลดระดับของ mRNA ของเกรลินในกระเพาะอาหารของหนูขาว แต่การให้ PP infusion ไม่มีผลลดเกรลินในคนปกติ^{43, 44}

มีการศึกษาผลของฮอร์โมนอีกหลายชนิดทั้งในคนและในสัตว์ทดลองเช่น somatostatin (SS) มีผลยับยั้งการหลั่งเกรลินทั้งในคนปกติและในผู้ป่วย acromegaly⁴⁵⁻⁴⁹ การให้ GH มีผลลดระดับของเกรลินในหนูขาว⁵⁰ GHRH มีผล

เพิ่มการแสดงออกของเกรลินในต่อมใต้สมองของหนูขาว^{51, 52} ไทรอยด์ฮอร์โมน มีผลเพิ่มระดับเกรลินในเลือดและมีผลเพิ่มระดับ mRNA ของเกรลินในกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ในเลือดต่ำ (hypothyroidism) มีระดับเกรลินลดลง⁵³ นอกจากนี้พบว่าระดับของเกรลินลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่อง testosterone และเมื่อให้การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน เกรลินสามารถกลับสู่ระดับปกติได้⁵⁴

บทบาททางสรีรวิทยาของเกรลิน

ผลต่อการหลั่งฮอร์โมน

เกรลินมีผลในการกระตุ้นการหลั่ง growth hormone (GH) จาก somatotroph แต่ให้ผลการกระตุ้นการหลั่งน้อยกว่า GHRH และสามารถให้ผลในลักษณะเสริมฤทธิ์ (synergistic) กับ GHRH⁵⁵ กลไกในการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการหลั่ง GH ของฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้มีความแตกต่างกันโดยที่ GHRH ออกฤทธิ์โดยจับกับ GHRH-R และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับ cAMP ซึ่งทำหน้าที่เป็น second messenger ในขณะที่เกรลินออกฤทธิ์โดยจับกับ GHS-R และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมภายในเซลล์ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าเกรลิน กระตุ้นการหลั่ง GH โดยการกระตุ้นผ่านเซลล์ประสาทที่หลั่ง GHRH⁵² การให้เกรลินหรือ GHS อื่นๆ สามารถเพิ่มปริมาณของเซลล์ประสาทใน arcuate nucleus (ARC) ซึ่งเป็นบริเวณที่พบเซลล์ประสาทที่หลั่ง GHRH หนาแน่นที่สุดในไฮโปธาลามัส ในหนูถีบจักรที่ไม่มียีนสำหรับสร้าง GHRH-R พบว่าไม่มีการหลั่ง GH หลังจากให้ GHS กล่าวอีกนัยหนึ่งก็คือ เกรลินออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง GH ได้นั้นเป็นผลทางอ้อมโดยกระตุ้นผ่านเซลล์ประสาทที่หลั่ง GHRH

ทั้งในคนและในสัตว์ทดลองเกรลินให้ผลต้าน somatostatin (SS) ในระดับไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมอง โดยมีผลทำให้ลดการหลั่ง SS จากต่อมใต้สมอง นอกจากนี้ยังพบว่าเกรลินในขนาดสูงมีผลในการเพิ่มระดับ ACTH, PRL และ cortisol⁵⁶

ผลต่อความอยากอาหาร

จากการวิเคราะห์โดย immunohistochemistry พบเซลล์ประสาทที่มีแกนของเกรลิน จำนวนมากบริเวณ ARC ในไฮโปธาลามัสซึ่งเป็นบริเวณที่มีความเกี่ยวข้องกับการควบคุมความอยากอาหาร เซลล์ประสาทเหล่านี้ส่ง efferent fiber ไปยังเซลล์ประสาทที่ภายในมี neuropeptide Y (NPY) และ Agouti-related protein (AgRP) ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่มีผลกระตุ้นให้เกิดความอยากอาหาร (orexigenic peptides) เกรลินอาจส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการหลั่งเปปไทด์เหล่านี้ได้⁵⁷

ARC ในไฮโปธาลามัสเป็นบริเวณออกฤทธิ์หลักของเกรลินและเป็นบริเวณออกฤทธิ์หลักของเลปตินซึ่งเป็นฮอร์โมนที่มีผลลดความอยากอาหาร รวมทั้งเป็นบริเวณออกฤทธิ์ของ NPY และ AgRP ด้วย ผลของการกระตุ้นความอยากอาหารของ NPY และ AgRP สามารถถูกยับยั้งได้โดยเลปติน⁵⁸ จากการศึกษาด้วยการฉีดเกรลินทาง intracerebroventricular (ICV) มีผลให้ mRNA ของ NPY และ AgRP ใน ARC เพิ่มมากขึ้น สำหรับการฉีดเกรลินโดยทางหลอดเลือดดำ (intravenous, IV) ก็พบว่าสามารถกระตุ้นเซลล์ประสาทที่มี NPY และ AgRP ได้เช่นกัน^{59, 60}

เมื่อให้ NPY receptor-I antagonist หรือ AgRP inhibitor หรือ anti-NPY IgG หรือ anti-AgRP IgG เพื่อยับยั้งการทำงานของ NPY และ AgRP พบว่าสามารถยับยั้งผลการกระตุ้นความอยากอาหารที่เกิดจากเกรลินด้วย⁶¹ ผลดังกล่าวแสดงว่าเกรลินมีผลกระตุ้นความอยากอาหารและพฤติกรรมกินอาหารโดยทางอ้อมโดยกระตุ้นให้เกิดการหลั่งเปปไทด์ที่กระตุ้นความอยากอาหารผ่านเซลล์ประสาทที่มี NPY และ AgRP ภายในไฮโปธาลามัส โดยทั่วไปแล้วสารที่เป็นเปปไทด์ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier และจากการที่เกรลินสามารถให้ผลในการกระตุ้นความอยากอาหารผ่านทางไฮโปธาลามัสเมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ⁶² จึงมีการเสนอความเป็นไปได้ในการออกฤทธิ์ของเกรลินในไฮโปธาลามัส 3 สมมติฐานด้วยกันคือ 1) การออกฤทธิ์ของเกรลินที่สร้างจากกระเพาะอาหาร อาจเป็นการออกฤทธิ์จากภายนอกสมองผ่านทางเส้นประสาททวารอกซ์ซาเข้า (afferent vagal nerve) ซึ่งพบว่ามี GHS-R อยู่ จากนั้นมีการ

ส่งสัญญาณเชื่อมต่อไปยัง nucleus tractus solitarius (NTS) ในก้านสมอง (brain stem) แล้วจึงมีการประสานงานกับไฮโปธาลามัสอีกทอดหนึ่ง 2) เกรลินในกระแสเลือดสามารถกระตุ้นตัวเซลล์ประสาทของ NPY และ AgRP โดยสามารถผ่านเข้าสมองโดยการขนส่งแบบใช้พลังงาน (active transport) โดยอาศัยโปรตีนสำหรับขนส่ง (transporter) และ 3) อาศัยเกรลินที่ถูกสร้างขึ้นเฉพาะที่ในไฮโปธาลามัส และส่งผลกระตุ้นเซลล์ประสาท NPY และ AgRP ใน ARC และเซลล์ประสาท orexin ใน lateral hypothalamic area³⁰

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

เมื่อให้เกรลินทางหลอดเลือดดำพบว่าทำให้มีการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น และมีผลกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่เพิ่มมากขึ้นโดยการให้เกรลินนี้มีระดับสูงได้ใกล้เคียงกับการให้ฮิสตามีน (histamine) เข้าได้ผิวหนังในขนาด 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม⁶³ การหลั่งกรดนี้สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยการให้ atropine แต่ไม่ถูกยับยั้งโดย H₂-receptor antagonist การให้เกรลินแบบ ICV มีผลเพิ่มการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเช่นกัน โดยพบว่ามีผลเพิ่มการแสดงออกของ *c-fos* ใน solitary tract ซึ่งแสดงว่าเกรลินกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารส่วนหนึ่งผ่านเส้นประสาททวารกัส⁶⁴

ผลต่อเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต

เกรลินมีผลในการลดการหลั่งอินซูลินอย่างรวดเร็วทั้งในคนที่มีน้ำหนักปกติและในคนอ้วนหลังจากที่มีการให้เกรลินทางหลอดเลือดดำแม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่มคนดังกล่าวอยู่ในระดับที่สูงก็ตาม จากการศึกษาทั้ง *in vitro* และ *in vivo* พบว่าเกรลินสามารถยับยั้งการหลั่งอินซูลินที่ถูกกระตุ้นให้เพิ่มขึ้นด้วยน้ำตาลกลูโคส^{65, 66} อย่างไรก็ตาม มีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าเกรลินกระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลิน⁶⁷ ซึ่งผลที่ขัดแย้งกันนี้อาจเกิดจากความแตกต่างของสายพันธุ์ของสัตว์ทดลองและ/หรือการออกแบบการทดลอง โดยที่มีปัจจัยที่มีส่วนสำคัญประการหนึ่งคือระดับของน้ำตาลในเลือดเนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดนั้นส่งผลกระทบต่อระดับของเกรลินและอินซูลิน

เกรลินส่งผลโดยตรงต่อระดับของกลูโคส โดยออกฤทธิ์เพิ่มระดับน้ำตาลในกระแสเลือดซึ่งตรงข้ามกับอินซูลิน โดยพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นเมื่อให้เกรลินโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดทั้งในคนที่มีน้ำหนักปกติและในคนอ้วนในเซลล์ตับเพาะเลี้ยง เกรลินให้ผลตรงข้ามกับผลของอินซูลินต่อเอนไซม์ phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่กำหนดอัตราเร็ว (rate-limiting enzyme) ในกระบวนการ gluconeogenesis โดยที่เกรลินมีผลทำให้มีการทำงานของ PEPCK เพิ่มขึ้นส่งผลให้มี gluconeogenesis เพิ่มขึ้น ทั้งนี้ยังไม่มีการพบว่ามีผลแสดงออกของ GHS-R1a ในเนื้อเยื่อตับ ซึ่งตัวรับต่อเกรลินในกระบวนการนี้ยังไม่มีความชัดเจน^{68, 69}

ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน

เนื่องจากพบว่ามีผลแสดงออกของ mRNA ของตัวรับเกรลินในอวัยวะน้ำเหลือง (lymphoid organ) และใน T-lymphocyte ทำให้มีสมมติฐานว่าเกรลินอาจมีบทบาทบางส่วนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน และจากการศึกษาพบว่ามีเกรลินสร้างจาก T-lymphocyte, B-lymphocyte และ neutrophil²⁶ นอกจากนี้พบว่า เกรลินมีผลยับยั้งสารเริ่มต้นของการอักเสบ (pro-inflammatory interleukin) บางชนิดเช่น interleukin-1b (IL-1b), interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α)⁷⁰ นอกจากนี้ยังมีการศึกษายืนยันเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านการอักเสบในกระบวนการเกิดข้ออักเสบ (arthritis) ในหนูขาวซึ่งพบว่าเกรลินมีผลยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) และยับยั้งการหลั่ง IL-6 จาก macrophage และทำให้อาการข้ออักเสบดีขึ้น⁷¹

ผลต่อกระดูก

เกรลินมีผลโดยตรงต่อการสร้างกระดูก จากการศึกษาสามารถพบเกรลินและ GSH-R1a ได้ในเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เกรลินมีผลทั้งต่อการแบ่งตัว (proliferation) และการพัฒนา (differentiation) ของเซลล์ดังกล่าว โดยขึ้นกับปริมาณ (dose-dependent) ทำให้มีการทำงานของ alkaline phosphatase (ALP) และ osteocalcin (OC) เพิ่มขึ้น มีการสะสมของแคลเซียมในส่วนแมทริกซ์ (matrix) ซึ่งทำให้ความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) เพิ่มขึ้นด้วย^{72, 73}

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เนื่องจากการพบ mRNA ของตัวรับเกรลินในหัวใจ หลอดเลือดแดงใหญ่ aorta และผลการทดสอบในอาสาสมัคร พบว่าเกรลินมีผลทำให้ความดันโลหิตในอาสาสมัครลดลง แสดงให้เห็นว่าเกรลินมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ด้วย จากการทดสอบโดยให้เกรลิน 10 ไมโครกรัม/กิโลกรัม มีผลลด mean arterial pressure 12 มิลลิเมตรปรอท โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ และมีผลเพิ่ม cardiac index และ stroke volume index ในอาสาสมัครดังกล่าว⁷⁴

ผลการศึกษา *in vitro* โดยใช้หัวใจของหนูขาวที่แยกออกมา พบว่าเกรลินมีผลทำให้ลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ (negative inotropic effect)⁷⁵ ซึ่งตรงข้ามกับผลที่ได้เมื่อทำการทดสอบในอาสาสมัคร ทั้งนี้อาจเป็นสาเหตุจากการที่เกรลินมีผลขยายหลอดเลือดส่งผลให้ร่างกายต้องปรับตัวโดยเพิ่มความแรงของการบีบตัวของหัวใจขึ้น ในขณะที่การศึกษา *in vitro* ไม่มีผลดังกล่าว

ความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้เกรลินในทางคลินิก

เนื่องจากบทบาททางสรีรวิทยาที่หลากหลายของเกรลินทำให้เพิ่มความเป็นไปได้ในการนำมาประยุกต์ใช้ในโรคต่างๆ (ตารางที่ 2) ในผู้ป่วยที่ขาดฮอร์โมนเร่งการเติบโตอาจอาศัยข้อดีของเกรลินที่สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนนี้ได้ ในทางคลินิกนั้นมีการพบข้อดีของเกรลินหลายประการโดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การลดความต้านทานในหลอดเลือดแดง (decrease peripheral artery resistance) ซึ่งมีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง มีผลลดความเป็นพิษของสารบางชนิดเช่น doxorubicin รวมถึงผลต้านการอักเสบ จึงมีความเป็นไปได้อย่างมากในการนำเกรลินมาใช้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) ภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีภาวะขาดอาหาร (cardiac cachexia) และความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นต้น⁶ มีความเป็นไปได้ในการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเบื่ออาหารเช่น anorexia nervosa รวมทั้งมีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาสารที่ให้ผลตรงข้าม (antagonist) เพื่อประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยโรคอ้วนแม้ว่าเกรลินอาจให้ผลจำกัดในผู้ป่วยโรคอ้วนเนื่องจากความอยากอาหารมีกลไกที่มีความซับซ้อนและเกี่ยวข้องกับสารอื่นๆ ยังมีความผิดปกติอีกหลายชนิดที่มีแนวโน้มที่จะใช้เกรลินหรือให้เกรลินมีส่วนร่วมในการรักษาเช่น ภาวะกระดูกพรุน ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร มะเร็ง หรือโรคอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับภาวะโภชนาการ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของเกรลินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือผู้ที่มีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งพบว่าระดับของเกรลินในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่ำกว่าระดับปกติ^{76, 77} ดังนั้นในอนาคตจึงอาจมีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาเกรลินหรือ GHS อื่นๆ เพื่อใช้ในผู้ป่วยเบาหวานด้วย

ตารางที่ 2 โรคต่างๆ ที่มีความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้เกรลินในทางคลินิก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 10)

GH deficiency
Diagnosis of pituitary function
Child and adult GH deficiency
Eating disorder
Anorexia nervosa
Bulimia nervosa
Prader-Willi syndrome
Gastrointestinal disease
Gastric ileus
Gastric ulcer
Cardiovascular disease
Chronic heart failure
Dilated cardiomyopathy
Hypertension
Osteoporosis
Aging
Catabolic state or chronic wasting syndrome
Cachexia (cancer, cardiac cachexia)
AIDS (HIV-lipodystrophy)
Postoperative patients
Diabetes Mellitus

บทสรุป

จากการค้นพบเกรลิน ทำให้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องและบทบาทของเกรลินจำนวนมากทั้ง *in vitro* และ *in vivo* มีการศึกษาในอาสาสมัครทั้งในภาวะปกติและมีพยาธิสภาพทำให้ได้ข้อมูลและรายละเอียดจำนวนมากโดยไม่สามารถกล่าวถึงได้หมดในที่นี้และมีความเป็นไปได้อย่างมากที่จะนำเอาเกรลินมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติต่างๆ อย่างไรก็ตาม บทบาททางสรีรวิทยาของเกรลินมีความซับซ้อนและเกี่ยวข้องเชื่อมโยงกับระบบต่างๆ หลายระบบ มีการศึกษาบางส่วนที่แสดงผลไม่สอดคล้องกันซึ่งยังคงต้องการหาข้อสรุป จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมให้เกิดความชัดเจนถึงบทบาททางสรีรวิทยาของเกรลินทั้งในคนปกติและในกรณีที่มีพยาธิสภาพ ตลอดจนความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับปัจจัยหรือกลไกในการเกิดโรคหรือความผิดปกติต่างๆ เพื่อนำไปใช้ประกอบการพิจารณาใช้เกรลินหรือ GHS อื่นๆ ได้อย่างถูกต้องและให้ประโยชน์แก่ผู้ป่วยมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60.
2. Hubina E, Goth M, Korbonits M. [Ghrelin--a hormone with multiple functions]. *Orv Hetil* 2005; 146:1345-51.

3. Camina JP, Carreira MC, Micic D, et al. Regulation of ghrelin secretion and action. *Endocrine* 2003; 22:5-12.
4. Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol* 2004; 226:1-9.
5. Lucidi P, Murdolo G, Di Loreto C, et al. Metabolic and endocrine effects of physiological increments in plasma ghrelin concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:410-7.
6. Ukkola O. Endocrinological activities of ghrelin: new insights. *Eur J Intern Med* 2003; 14:351-356.
7. Duxbury MS, Waseem T, Ito H, et al. Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309:464-8.
8. Garcia EA, Korbonits M. Ghrelin and cardiovascular health. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:142-7.
9. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40:900-10.
10. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85:495-522.
11. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4753-8.
12. DelParigi A, Tschop M, Heiman ML, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5461-4.
13. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, et al. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278:64-70.
14. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002; 23:531-6.
15. Wierup N, Svensson H, Mulder H, et al. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107:63-9.
16. Cowley MA, Smith RG, Diano S, 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.
17. Caminos JE, Nogueiras R, Blanco M, et al. Cellular distribution and regulation of ghrelin messenger ribonucleic acid in the rat pituitary gland. *Endocrinology* 2003; 144:5089-97.
18. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486:213-6.
19. Hattori N, Saito T, Yagyu T, et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4284-91.
20. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142:788-94.
21. Iwakura H, Hosoda K, Doi R, et al. Ghrelin expression in islet cell tumors: augmented expression of ghrelin in a case of glucagonoma with multiple endocrine neoplasm type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4885-8.

22. Kanamoto N, Akamizu T, Hosoda H, et al. Substantial production of ghrelin by a human medullary thyroid carcinoma cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4984-90.
23. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:881-7.
24. Papotti M, Cassoni P, Volante M, et al. Ghrelin-producing endocrine tumors of the stomach and intestine. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5052-9.
25. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:173-84.
26. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, 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.
27. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18:621-45.
28. Katayama M, Nogami H, Nishiyama J, et al. Developmentally and regionally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor mRNA in rat brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology* 2000; 72:333-40.
29. Guan XM, Yu H, Palyha OC, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 48:23-9.
30. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:27-68.
31. Cummings DE, Pumell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-9.
32. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:RC19-21.
33. Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, et al. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology* 2003; 144:2765-7.
34. Groschl M, Knerr I, Topf HG, et al. Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans. *J Endocrinol* 2003; 179:237-44.
35. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003; 116:101-7.
36. Blom WA, Lluch A, Stafleu A, et al. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:211-20.
37. Al Awar R, Obeid O, Hwalla N, et al. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:405-11.
38. Tannous Dit El Khoury D, Obeid O, Azar ST, et al. Variations in Postprandial Ghrelin Status following Ingestion of High-Carbohydrate, High-Fat, and High-Protein Meals in Males. *Ann Nutr Metab* 2006; 50:260-269.