

Plazmatické koncentrace ghrelinu v časném pooperačním období ve vztahu k leptinu a vybraným zánětlivým parametřům

Maruna P.¹, Rosická M.², Gürlich R.³, Fraško R.³

¹Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha

²III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

³I. chirurgická klinika VFN a 1. LF UK Praha

SOUHRN

Cíl studie: Ghrelin a leptin představují významné signály v regulaci příjmu potravy a udržování energetické rovnováhy. Vykazují rovněž řadu dalších účinků v kardiovaskulárním, gastrointestinálním a endokrinním systému v klidovém období i v reakci akutní fáze. Cílem studie bylo charakterizovat změny ghrelinu v časném pooperačním období po nekomplikovaném nitrobršním výkonu ve vztahu k dynamice leptinu a vybraných zánětlivých parametrů – cytokinů a proteinů akutní fáze.

Typ studie: Prospektivní.

Pracoviště: Ústav patologické fyziologie a I. chirurgická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK v Praze.

Materiál a metody: Vyšetřeno bylo 20 pacientů-mužů, kteří se podrobili plánované laparotomické cholecystektomii (věk $46 \pm 6,3$ roku, BMI $23,6 \pm 3,0$ kg · m⁻²). Pacienti s lokálními nebo systémovými pooperačními komplikacemi byli ze souboru vyloučeni. Kontrolní skupinu tvořilo 14 zdravých mužů (věk $36 \pm 4,1$ roku, BMI $23,3 \pm 3,6$ kg · m⁻²). Vyšetřovaný soubor byl porovnán se skupinou septických pacientů (v akutní stadiu pooperační sepse po velkém nitrobršním výkonu; 25 mužů, věk $56 \pm 9,2$ roku, BMI = $22,6 \pm 2,8$ kg · m⁻²). Vyšetřeny byly plazmatické koncentrace ghrelinu (RIA), leptinu, faktoru nekrotizujícího tumory- α (TNF α), interleukinu-1 β (IL-1 β), sIL-2R, IL-6 (ELISA), C reaktivního proteinu (CRP) a α_1 -antitrypsinu (nephelometrická analýza).

Výsledky: Autoři prokázali statisticky významné zvýšení plazmatických koncentrací ghrelinu ($445,2 \pm 58,9$ ng/l) a leptinu ($14,4 \pm 6,4$ μ g/l) po nekomplikovaném chirurgickém výkonu s maximem 24 h od začátku operace. Tyto hodnoty se statisticky významně liší v porovnání s kontrolní skupinou ($336,5 \pm 46,1$ ng/l, $p < 0,01$ pro ghrelin, $3,5 \pm 1,2$ μ g/l, $p < 0,001$ pro leptin) i ve srovnání s pacienty s pooperační sepsí. Regresní koeficient byl u nekomplikovaných chirurgických pacientů (+24 h od začátku výkonu) nejvyšší pro ghrelin a IL-6 ($r = 0,44$, $p < 0,05$), pro ghrelin a TNF α ($r = 0,39$, $p < 0,05$) a pro IL-6 a leptin ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Závěr: V časném pooperačním období dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací ghrelinu i leptinu. Tyto koncentrace pozitivně korelují se zánětlivými parametry – cytokiny (TNF α , IL-6) a proteiny akutní fáze (CRP). Naše pozorování je v souladu s experimentálními poznatky získanými *in vitro* nebo na zvířecím modelu, charakterizujícím ghrelin jako pozitivní reaktant akutní fáze. Případný fyziologický význam zvýšení ghrelinu a leptinu v průběhu reakce akutní fáze dosud nebyl objasněn.

Klíčová slova: C reaktivní protein, ghrelin, interleukin-6, leptin, seps, faktor nekrotizující tumory- α .

SUMMARY

Maruna P., Rosická M., Gürlich R., Fraško R.: Plasma levels of ghrelin during an early postoperative period in relation to both leptin and selected inflammatory parameters

Objective: Both ghrelin and leptin are important signals in the regulation of food intake and energy balance. Many other effects involving cardiovascular, gastrointestinal, renal, and endocrine systems were revealed during both rest period and acute phase response. The aim of this study was to characterize the changes of plasma ghrelin in an early postoperative period in relation to plasma leptin levels and systemic inflammatory response markers – cytokines and acute phase proteins.

Design. Prospective study.

Setting: Institute of Pathological Physiology and the 1st Department of Surgery, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague.

Material and Methods: The study was realized on 20 patients-men after planned laparotomic cholecystectomy (age 46 ± 6.3 yr., BMI 23.6 ± 3.0 kg · m⁻²). Patients with local or systemic postoperative complications were excluded from this group. The control group consisted of 14 healthy men, aged 36 ± 4.1 yr., mean BMI 23.3 ± 3.6 kg · m⁻². The tested group was correlated to a group of septic patients (an acute stadium of intraabdominal postoperative sepsis after large abdominal surgery, 25 men, age 56 ± 9.2 yr., BMI = 22.6 ± 2.8 kg · m⁻²). Plasma levels of ghrelin (RIA), leptin, tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukin-1 β (IL-1 β), sIL-2R, IL-6 (ELISA analysis), C reactive protein (CRP), and α_1 -antitrypsin (nephelometric analysis) were analyzed.

Results: Authors demonstrate statistically significant elevation of plasma ghrelin (445.2 ± 58.9 ng/l) and leptin (14.4 ± 6.4 μ g/l) with maximum +24 h after starting of surgery. These levels differ significantly from control group (336.5 ± 46.1 ng/l, $P < 0.01$ for ghrelin; 3.5 ± 1.2 μ g/l, $P < 0.001$ for leptin) as well as from septic group. The regression coefficient in uncomplicated surgical group (+24 h after starting of surgery) was highest for ghrelin and IL-6 ($r = 0.44$, $P < 0.05$), ghrelin and TNF α ($r = 0.39$, $P < 0.05$), IL-6 and leptin ($r = 0.50$, $P < 0.05$).

Conclusion: During an early postoperative period, both ghrelin and leptin plasma levels are elevated. Their concentrations positively correlate with inflammatory parameters – cytokines (TNF α , IL-6) and acute phase proteins (CRP). These findings are in accordance with experiments *in vitro* or in animal model revealed ghrelin as a positive acute phase reactant in different models of systemic inflammatory response. The potential physiological importance of both ghrelin and leptin elevation in acute phase response is unclear, yet.

Key words: C reactive protein, ghrelin, interleukin-6, leptin, sepsis, tumor necrosis factor- α .

Úvod

Ghrelín byl objeven r. 1999 Kojimou et al. [7] a na základě prvních zjištěných vlastností byl charakterizován jako endogenní ligand GHS (growth hormone secretagogue) receptorů. Vedle této aktivity ghrelín rovněž stimuluje příjem potravy a má gastroprotektivní vlastnosti. Hlavním zdrojem cirkulujícího ghrelínu jsou endokrinně aktivní buňky žaludeční mukózy [12], ale nezanedbatelným producentem ghrelínu je i střevo, pankreas, hypofýza a hypothalamus [2]. V posledních letech byla odhalena řada dalších regulačních efektů ghrelínu zahrnujících kardiovaskulární, gastrointestinální, vylučovací a endokrinní systém. Nová experimentální data získaná na zvířecím modelu zánětlivé reakce hodnotí ghrelín rovněž jako reaktant akutní fáze [5, 13]. Experimentální podání ghrelínu *in vivo* částečně upravuje hemodynamické a metabolické změny doprovázející sepsi. Podle recentních poznatků se může ghrelín jako terapeutické agens perspektivně uplatnit v léčbě katabolických stavů spojených se sepsí, operačním výkonem nebo u nádorových pacientů.

Leptin, 16 kD polypeptid a hormon tukové tkáně, představuje další významný faktor regulace příjmu potravy a udržování energetické rovnováhy. Jeho koncentrace jsou zvýšeny u většiny obézních pacientů a koreluje s množstvím tělesného tuku, respektive s hodnotou body mass indexu (BMI). Naše předchozí studie u obézních pacientů, kteří se podrobili plánovanému výkonu – neadjustabilní laparoskopické bandáži žaludku, potvrdila chování leptinu jako reaktantu akutní fáze v časném pooperačním období [8]. Současné poznatky o ghrelínu a leptinu v reakci akutní fáze jsou nicméně velmi neúplné a jejich fyziologická úloha během zánětu zůstává nejasná. Oba působky mohou být součástí sítě zánětlivých mediátorů, nezbytnou pro adekvátní průběh reakce akutní fáze.

Cílem této studie bylo charakterizovat změny ghrelínu ve vztahu k leptinu a k parametrům systémové zánětlivé odpovědi v časném pooperačním období po nekomplikovaném nitrobršním výkonu – u pacientů po plánované laparotomické cholecystektomii. Výsledky byly porovnány se souborem septických pacientů.

Materiál a metodika

V rámci prospektivní studie bylo vyšetřeno 20 pacientů-mužů (věk $46 \pm 6,3$ roku, BMI $23,9 \pm 3,1$ kg . m⁻²) hospitalizovaných na I. chirurgické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze, kteří se podrobili plánovanému výkonu – laparotomické cholecystektomii. Pacienti s lokálními nebo systémovými pooperačními komplikacemi a rovněž diabetici byli ze souboru vyloučeni.

Kontrolní skupinu tvořilo 14 zdravých mužů-dárců krve ve věku $36 \pm 4,1$ roku, BMI $23,3 \pm 3,6$ kg . m⁻². Vzorky krve byly získány z Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha.

3. skupinu představovali pacienti v akutním stadiu pooperační sepsy po velkém nitrobršním výkonu

(25 mužů, věk $56 \pm 9,2$ roku) – po hemipankreatektomii (9 pacientů), po resekcii kolorektálního karcinomu (11 pacientů) a s polytraumatem (5 pacientů), BMI = $22,6 \pm 2,8$ kg . m⁻². Sepse byla potvrzena na základě standardních klinických a laboratorních kritérií. Pacienti-diabetici byli ze studie vyloučeni. Sepse byla definována v souladu s doporučením International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the ICU.

Výběr pacientů podle pohlaví vyplývá z odlišných fyziologických koncentrací leptinu u mužů a u žen.

Vzorky žilní krve byly odebírány do EDTA nalačno v 8 hodin. Plazma byla po centrifugaci při 3000 rpm uschována při -80 °C k dalšímu zpracování. U pacientů s nekomplikovaným průběhem byly odběry prováděny před výkonem, +24 h, +48 h a +72 h od začátku operačního výkonu. V kontrolním souboru se jednalo o jednorázové vyšetření. U pacientů v septické skupině byl pro statistické hodnocení použit vzorek získaný nalačno v 8 hodin v den následující po dni, kdy se objevily první klinické známky sepsy.

Ve všech vzorcích byly vyšetřeny plazmatické koncentrace celkového ghrelínu (RIA, Phoenix Peptides, USA). Intra- a inter-assay variační koeficient byl pod 5 %. Analyzovány byly dále plazmatické koncentrace leptinu (ELISA, BioVendor Laboratory Medicine), faktoru nekrotizujícího tumory α (TNF α), interleukinu 1 β (IL-1 β), solubilního receptoru interleukinu 2 (sIL-2R), IL-6 (EIA, DRG Instruments GmbH, Marburg), α_1 -antitrypsinu a C reaktivního proteinu (CRP) (nefelometrická analýza, BRAHMS). Vzorky byly analyzovány v duplikátech.

Pro statistickou analýzu byl použit software ANOVA[®] pro Windows. Data vykazovala normální rozložení, proto byl pro srovnání jednotlivých skupin použit Studentův t-test. Spearmanův test byl použit k vyhodnocení vztahu mezi různými parametry. Data byla uvedena v podobě průměru \pm směrodatná odchylka.

Výsledky

Předoperační hodnoty skupiny osob s nekomplikovaným perioperačním průběhem se ve sledovaných parametrech nelišily od hodnot kontrolní skupiny s výjimkou CRP (zvýšení na $p < 0,05$). Elevace IL-6 před operací ve srovnání s kontrolním souborem nedosáhla statistické významnosti na $p < 0,05$.

Prokázali jsme signifikantní zvýšení plazmatických koncentrací ghrelínu ($445,2 \pm 58,9$ ng/l) ve vzorcích odebraných 24 h od začátku chirurgického výkonu ve srovnání s předoperačními koncentracemi ($p < 0,01$). Tyto hodnoty se statisticky významně lišily od kontrolního souboru ($p < 0,01$) i ve srovnání se septickou skupinou ($514,2 \pm 64,9$ ng/l). U nekomplikovaných pacientů se během sledovaného období do +72 h hodnoty ghrelínu vracejí na výchozí úroveň (grafy 1–3).

Statisticky významné rozdíly (na hladině významnosti $p < 0,05$) mezi nekomplikovanými operovanými pacienty +24 h od začátku výkonu a kontrolní skupinou byly nalezeny u 7 vyšetřovaných parametrů. Stej-

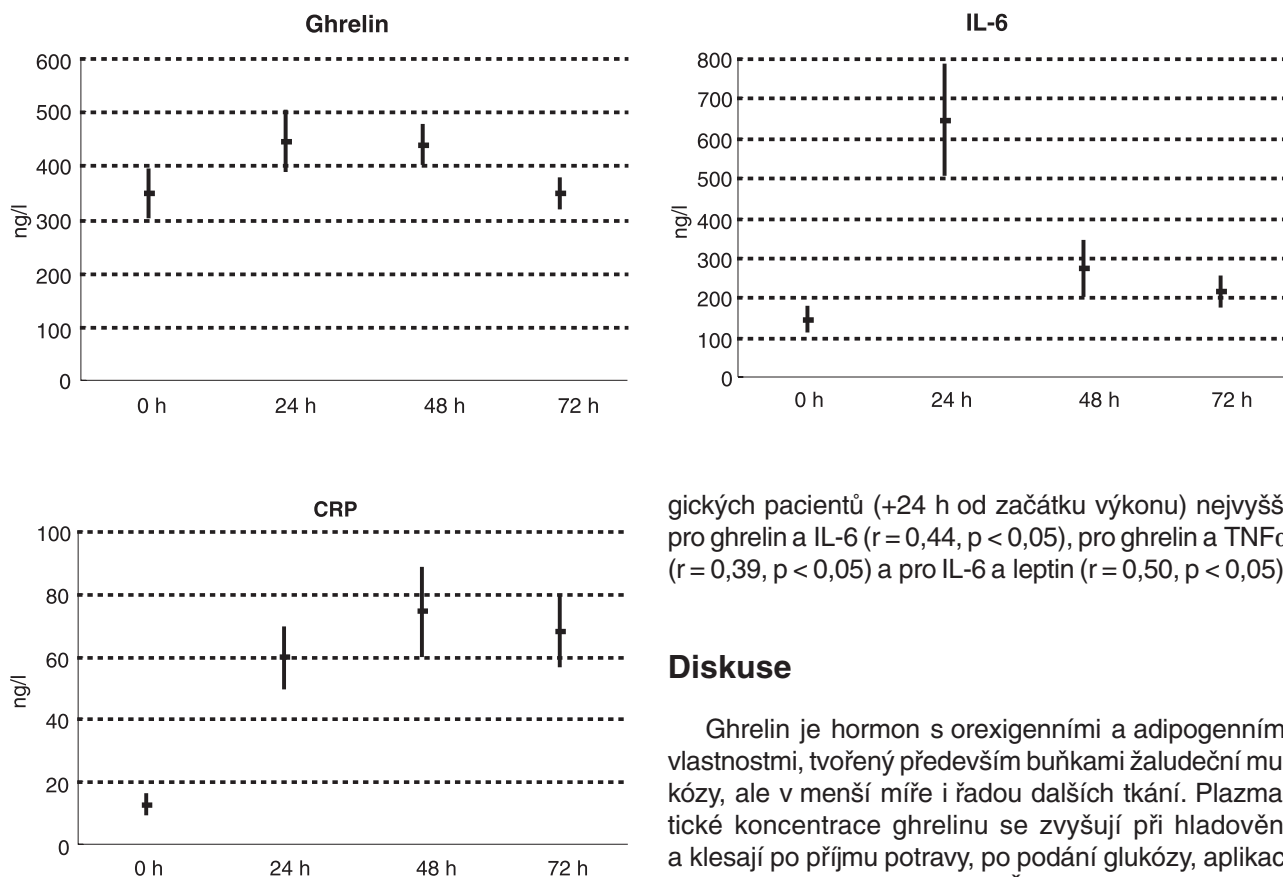


Fig. 1–3. The different dynamics of ghrelin, IL-6, and CRP during 72 h after abdominal surgery

Both ghrelin and IL-6 culminate +24 h after surgery, the dynamic of CRP is prolonged with maximum 48 h after operation.

né ukazatele přítom na hladině významnosti $p < 0,05$ odlišovaly nekomplikované operované pacienty od septicých pacientů (tab. 1).

Koncentrace ghrelinu a leptinu negativně korelovaly pouze u kontrolní skupiny ($r = -0,39$, $p < 0,05$), u ostatních vyšetřovaných skupin nebyla korelace prokázána. Regresní koeficient byl u nekomplikovaných chirurgických pacientů (+24 h od začátku výkonu) nejvyšší pro ghrelin a IL-6 ($r = 0,44$, $p < 0,05$), pro ghrelin a TNF α ($r = 0,39$, $p < 0,05$) a pro IL-6 a leptin ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Diskuse

Ghrelin je hormon s orexigenními a adipogenními vlastnostmi, tvořený především buňkami žaludeční mukózy, ale v menší míře i řadou dalších tkání. Plasmatické koncentrace ghrelinu se zvyšují při hladovění a klesají po příjmu potravy, po podání glukózy, aplikaci inzulínu nebo somatostatínu. Řadou studií byla prokázána negativní korelace ghrelinu s BMI. Hladiny ghrelinu jsou sníženy u obézních jedinců, u pacientů s deficitem růstového hormonu, u hyperinzulinismu a při aktivaci hypotalamo-pituito-adrenální stresové osy. Ghrelin stimuluje chuť k jídlu a podílí se na udržování energetické rovnováhy. Je prokázáno, že plasmatické hladiny ghrelinu jsou významně ovlivněny sérovými hladinami inzulínu [6]. Pacienti s diabetes mellitus byli proto z naší studie vyloučeni.

Leptin byl po svém objevu charakterizován jako hormon tukové tkáně, který prostřednictvím svých receptorů ovlivňuje komplex endokrinních a metabo-

Table 1. The mean \pm SEM BMI and plasma levels of ghrelin, leptin, and inflammatory parameters after uncomplicated surgery. The comparison with controls and septic patients

Parameter	Uncomplicated cholecystectomy (preoper.)	Uncomplicated cholecystectomy (+ 24 h) ^{a)}	Controls	Sepsis ^{b)}
BMI (kg/m ²)	23.6 \pm 3.0	–	23.3 \pm 3.6	22.6 \pm 2.8
Ghrelin (ng/l)	348.4 \pm 47.1	445.2 \pm 58.9	336.5 \pm 46.1 **	514.2 \pm 64.9 *
Leptin (μ g/l)	3.1 \pm 1.8	14.4 \pm 6.4	3.5 \pm 0.9 ***	35.9 \pm 9.6 **
CRP (mg/l)	12.7 \pm 3.6	59.6 \pm 10.2	5 \pm 5 ***	324.0 \pm 72.1 ***
AAT (g/l)	1.9 \pm 0.2	2.4 \pm 0.5	1.8 \pm 0.3 **	3.2 \pm 0.7 *
TNF α (ng/l)	76.7 \pm 6.9	191.1 \pm 46.7	61.4 \pm 9.2 ***	345.5 \pm 117.9 **
IL-1 β (ng/l)	214.6 \pm 37.6	231.1 \pm 60.5	235.4 \pm 48.9	246.6 \pm 37.3
IL-6 (ng/l)	144.4 \pm 34.4	645.1 \pm 139.9	118.0 \pm 49.2 ***	1841.2 \pm 936.7 **
sIL-2R (ng/l)	470.1 \pm 64.0	814.2 \pm 147.1	581.0 \pm 145.2 ***	2609.1 \pm 957.2 ***

^{a)}Plasma concentrations +24 h after laparotomic cholecystectomy, uncomplicated course.

Statistically significant differences between uncomplicated patients (+ 24 h after cholecystectomy) and control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Statistically significant differences between uncomplicated patients (+ 24 h after cholecystectomy) and septic group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Abbreviations: AAT = α_1 -antitrypsin; BMI = body mass index, CRP = C reactive protein; IL = interleukin; sIL-2R = soluble interleukin-2 receptor; TNF α = tumor necrosis factor- α .

lických odpovědí, zahrnujících kontrolu tělesné hmotnosti a energetického výdeje. Ukazuje se rovněž, že vedle této metabolické role v klidovém období hraje leptin významnou úlohu také v reakci akutní fáze. Během zánětlivé odpovědi plazmatický leptin zpravidla stoupá a může se podílet na anorexii a kachexii doprovázející zánět.

Recentní experimentální i klinické studie ukazují na možnost odlišné regulace ghrelinu i leptinu v klidovém období a v reakci akutní fáze. V naší předchozí studii jsme prokázali pooperační vzestup koncentrací leptinu u obézních pacientů po laparoskopické neadjustabilní bandáži žaludku. Potvrdili jsme, že chirurgický stres je spojen s přechodnou elevací leptinu a leptin v časném pooperačním období koreluje s hladinami prozánětlivých cytokinů IL-6 a TNF α [8].

V případě ghrelinu zatím chybějí relevantní experimentální údaje. Nicméně u leptinu je prokázáno, že prozánětlivé cytokiny jako IL-1 β nebo TNF α mohou indukovat jeho tvorbu během zánětu a stresové odpovědi [3, 4]. Parenterální aplikace endotoxinu (lipopolysacharidu gramnegativních bakterií) v modelu mikrobiální sepse indukuje těžkou anorexii a pokles hmotnosti u pokusných zvířat. TNF α a IL-1, klíčové mediátory imunitní odpovědi na endotoxin, významně ovlivňují energetický metabolismus a rovněž indukují anorexii [10]. Tytéž cytokiny stimulují tvorbu mRNA pro leptin v buňkách tukové tkáně. U myši vede podání TNF α , IL-1 a v menší míře i LIF (leukemia inhibitory factor), k rychlé indukcii mRNA pro leptin v adipocytech a ke zvýšení sérové hladiny leptinu. Tyto poznatky vedou k úvaze, zatím však nepotvrzené, že právě leptin zprostředkovává anorektický účinek IL-1 β a TNF α během zánětu.

Z našich výsledků vyplývá, že reakce ghrelinu na stresový podnět je nespecifická. Ukazuje se, že méně intenzivní systémová zánětlivá reakce, jakou představuje nekomplikovaný chirurgický výkon, vede k signifikantnímu zvýšení ghrelinu, ale také leptinu a spektra zánětlivých parametrů (cytokinů a proteinů akutní fáze), které se zvyšují při infekčním zánětu. Ve srovnání se septickou reakcí, je tato reakce časově i rozsahem omezená.

Až další studie budou moci zhodnotit, nakolik se na pooperačním stresovém zvýšení ghrelinu a leptinu podílí jako nezávislý faktor restrikce příjmu potravy. Podle zjištění jiných autorů [1] samotné 2denní hladovění bez dalšího stresového faktoru nemá vliv na koncentraci celkového ani aktivního ghrelinu. Rovněž nebyla prokázána diurnální dynamika celkového nebo aktivního ghrelinu, která je typická pro růstový hormon.

Koncentrace ghrelinu mohou být rovněž modifikovány odlišným stupněm eliminace tohoto proteinu v klidovém a zánětlivém období. Vedle ledvin, které představují hlavní eliminační cestu ghrelinu, se na jeho odstraňování podílí i jaterní buňky. Nakolik významně nebylo u člověka zatím sledováno a bude to vyžadovat další studie. I v případě ledvin se opíráme pouze o experimentální poznatky získané na zvířecím modelu (snížená eliminace radioaktivně značeného ghrelinu ledvinami v experimentálním modelu mikrobiální sepse u potkanů) [13].

Předoperační koncentrace ghrelinu i leptinu se statisticky významně nelišily od hodnot zdravých osob. Ve spektru zánětlivých parametrů dokumentujeme před výkonem nespecifické lehké zvýšení CRP na $p < 0,05$, které jsme prokázali i v našich předchozích studiích a na kterém se nejspíše podílí souběh několika faktorů (stresová reakce, latentní zánětlivá aktivita atd.)

Fyziologický význam zvýšení ghrelinu a leptinu v průběhu reakce akutní fáze není znám. Z experimentů na zvířatech nicméně vyplývá, že podání ghrelinu u krys s navozeným endotoxinovým šokem upravuje hypotenzi a snižuje mortalitu. Podávání ghrelinu dále zřetelně zvyšuje glykémii a snižuje koncentraci laktátu. V modelu akutní pankreatitidy indukované coeruleinem podání ghrelinu redukuje míru poškození pankreatické tkáně [2]. Wu et al. ukázali, že ghrelin může přes své receptory hrát důležitou úlohu v kardiovaskulární odpovědi během sepse [13]. Podobně jako leptin může být také ghrelin v průběhu stresové odpovědi zapojen do hypotalamické regulace příjmu potravy [11]. Zvýšený ghrelin může představovat určitý kompenzační mechanismus katabolicko-anabolické nerovnováhy v reakci akutní fáze [9]. Dosavadní poznatky tak naznačují, že jak leptin, tak i ghrelin mohou hrát roli v nespecifické neuroendokrinní, imunitní a behaviorální odpovědi na stresový podnět.

Závěr

Leptin a ghrelin podléhají odlišné regulaci v klidovém období a v průběhu reakce akutní fáze. Během pooperační sepse jsou oba hormony zvýšeny a jejich plazmatické koncentrace korelují s prozánětlivými cytokiny a proteiny akutní fáze.

Méně intenzivní zánětlivý podnět, jakým je nekomplikovaný chirurgický výkon, vede k signifikantnímu zvýšení ghrelinu i leptinu, nicméně v menším rozsahu než při sepsi. Reakce ghrelinu a leptinu je tedy nespecifická a její intenzita závisí na intenzitě stresového stimulu.

Význam stresové reakce leptinu a ghrelinu není zatím objasněn. Z experimentálních výsledků vyplývá potenciální úloha leptinu v rozvoji anorexie a kachexie doprovázející infekční zánět.

Literatura

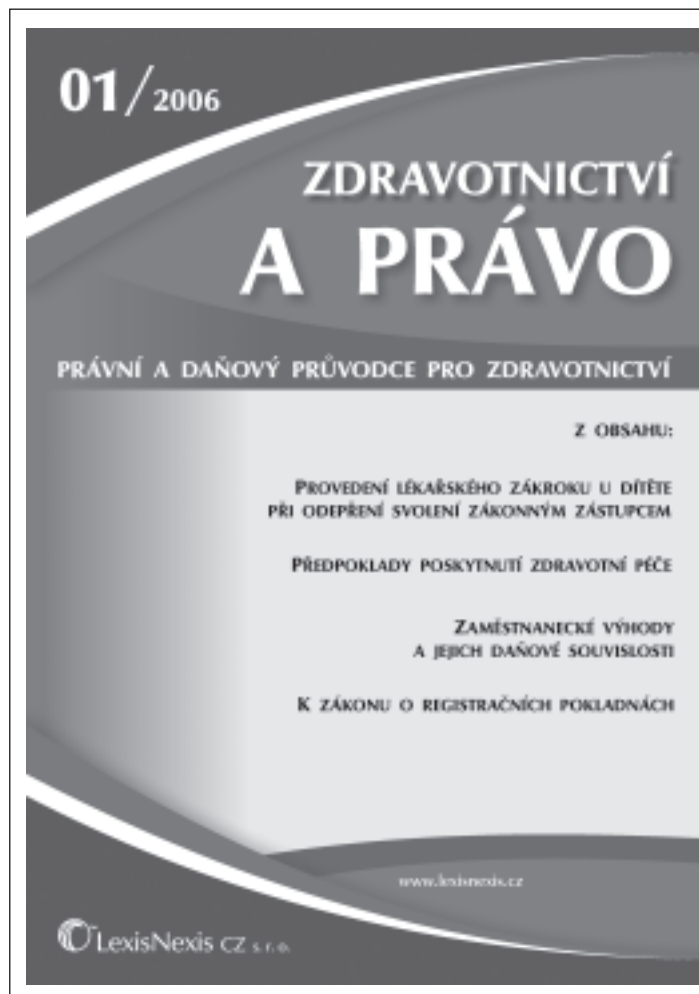
1. Avram, A. M., Jaffe, C. A., Symons, K. V., Barkan, A. L. Endogenous circulating ghrelin does not mediate growth hormone rhythmicity or response to fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, p. 2982–2987.
2. Dembinski, A., Warzecha, Z., Ceranowicz, P. et al. Ghrelin attenuates the development of acute pancreatitis in rat. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2003, 54, p. 561–573.
3. Faggioni, R., Fantuzzi, G., Fuller, J., Dinarello, C. A., Feingold, K. R., Grunfeld, C. IL-1 β mediates leptin induction during inflammation. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, p. R204–R208.
4. Hernandez, C. Influence of surgical stress and parenteral nutrition on serum leptin concentration. *Clin. Nutr.*, 2000, 19, p. 61–64.

5. **Chang, L., Du J. B., Gao, L. R., Pang, Y. Z., Tang, C. S.** Effect of ghrelin on septic shock in rats. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2003, 24, p. 45–49.
6. **Katsuki, A., Urakawa, H., Gabazza, E. C. et al.** Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 151, p. 573–577.
7. **Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y.** Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402, p. 656–660.
8. **Maruna, P., Gürlich, R., Fried, M., Fraško, R., Chachkhiani, I., Haluzík, M.** Leptin as acute phase reactant after non-adjustable laparoscopic gastric banding. *Obes. Surg.*, 2001, 11, p. 609–614.
9. **Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M. et al.** Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*, 2001, 104, p. 2034–2038.
10. **Plata-Salaman, C. R.** Cytokine-induced anorexia. Behavioral, cellular, and molecular mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 85, p. 160–170.
11. **Ueta, Y., Ozaki, Y., Saito, J., Onaka, T.** Involvement of novel feeding-related peptides in neuroendocrine response to stress. *Exp. Biol. Med.*, 2003, 228, p. 1168–1174.
12. **van der Toorn, F. M., Janssen, J. A., de Herder, W. W., Broglio, F., Ghigo, E., van der Lely, A. J.** Central ghrelin production does not substantially contribute to systemic ghrelin concentrations: a study in two subjects with active acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, 147, p. 195–199.
13. **Wu, R., Zhou, M., Cui, X., et al.** Ghrelin clearance is reduced at the late stage of polymicrobial sepsis. *Int. J. Mol. Med.*, 2003, 12, p. 777–781.

Studie byla realizována s podporou výzkumného záměru MSM 0021620819.

Do redakce došlo 9. 11. 2005.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Pavel Maruna, CSc.
 Ústav patologické fyziologie 1. LF UK
 U Nemocnice 5
 128 08 Praha 2
 e-mail: maruna@lf1.cuni.cz



Praktický rádce lékařů, lékárníků a zdravotnických zařízení přináší aktuální informace o systémových, finančních, právních, daňových a dalších otázkách zdravotnictví. Důraz je kladen na vývoj legislativy v této oblasti, řada problémů je řešena prakticky formou otázek a odpovědí. Měsíčník se zabývá i vztahy a vzájemným postavením poskytovatelů zdravotní péče, zdravotních pojišťoven, farmaceutických firem, státních institucí a pacientů. Rozšíření časopisu od roku 2006 spočívá v zařazení sbírky rozhodnutí českých soudů ve věcech zdravotnických.

Určeno privátním lékařům, lékárníkům a stomatologům, managementu zdravotnických zařízení, zdravotním pojišťovnám, státní správě a samosprávě.

 LexisNexis CZ s. r. o.

LexisNexis CZ s. r. o.
 Limuzská 2110/8, 100 00 Praha 10
 tel.: 274 013 268, fax: 274 013 256
 e-mail: obchod@lexisnexus.cz
 www.lexisnexus.cz