

Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları

GHRELIN AND ITS BIOCHEMICAL FUNCTIONS: REVIEW

Dr. Süleyman AYDIN,^a Dr. Yusuf ÖZKAN,^b Dr. Emrah CAYLAK,^a Dr. Suna AYDIN^c

^aBiyokimya ve Klinik Biyokimya AD, ^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
^cKalp Damar Cerrahisi AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Japon bilim adamları tarafından 1999'da keşfedilen, yeni bir iştah açıcı peptid olan ghrelin; 28 aminoasitten oluşmuş olup açlık hormonu olarak da bilinmektedir. Keşfinden sonra leptinin eşleniği olarak düşünüldü. Hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa hücreleri ve gonadlarda sentezi olan bu peptidin asıl sentez yeri midedir. mRNA'sı da aşağıdaki dokularda mevcuttur: Mide, atrium, ağız mukozası, özefagus, follopiyan tüpleri, yağ dokusu, safra kesesi, insan lenfositleri, ileum, böbrekler, sol kolon, sağ kolon, karaciğer, akciğer, lenf nodları, kas, miyokardium, ovaryum, hipofiz, plasenta, prostat, deri, dalak, testis, tiroid ve toplar damarlar.

Ghrelin hayvanlarda beslenme davranışlarında, insanlarda ise iştahın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Mideden salınımı enerji dengesindeki ani ve kronik değişimlere bağlıdır. İnsanlarda büyüme hormonu, prolaktin ve ACTH'nin sekresyonunu stimüle eder. Bu ana etkilere ek olarak kardiyovasküler ve GİS üzerinde de etkileri vardır. İnsanlarda vücut kitle indeksi ile ghrelinin plazma seviyesi arasında negatif korelasyon vardır. Bu yüzden ghrelinin anormal aktivitesi aşırı kilo ya da düşük kiloya neden olabilir. Bu derleme ghrelin hakkındaki yeni bilgileri ve sağlıktaki uygulanımını özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin, iştah düzenlenmesi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:272-283

Abstract

Ghrelin (also known as hunger hormone) is an orexigenic peptide hormone composed of 28 amino acid residues. It was discovered by Japanese scientists in 1999. After its discovery, it is considered a counterpart to leptin. Although this peptide is predominantly synthesized in the stomach, it is also expressed in the hypothalamus, pituitary gland, salivary gland, thyroid gland, intestine, kidney, heart, α -cells of pancreatic islets, and gonads. Moreover, ghrelin mRNA is present in the following tissues; stomach, atrium, breast, buccal mucosa, esophagus, fallopian tube, fat tissue, gall bladder, human lymphocytes, ileum, kidney, left colon, liver, lung, lymph node, muscle, myocardium, ovary, pancreas, pituitary, placenta, prostate, right colon, skin, spleen, testis, thyroid, and venous vessels.

Ghrelin plays an important role in the feeding behavior of animals and in appetite regulation in humans. Its secretion in the stomach depends on both acute and chronic changes in the energy balance. In the human organism, ghrelin stimulates secretion of growth hormone, prolactin, and ACTH. In addition to these main effects, ghrelin influences the cardiovascular and gastrointestinal systems. Plasma levels of ghrelin in humans correlate negatively with body mass index. Thus, its abnormal activity leads to over- or underweight. This review summarizes the current knowledge on ghrelin and its implications in health.

Key Words: Ghrelin, appetite regulation

Tanımı

Ghrelin 1999 yılında Kojima ve ark. tarafından keşfedilen, temel olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasit (aa)'lik bir peptid hormondur.¹ Bu hormon memeli ve memesiz hayvanların birçok dokusunda; santral sinir

sistemi, paratiroid bezler, ince bağırsak, plasenta, pankreasın alfa hücreleri akciğer ve immün hücrelerde sentezlenir.^{2,3} Tükürük bezlerinde de sentezlendiği gibi aynı zamanda sirkadiyen ritim gösterir.⁴⁻⁶ Hormona özgün mRNA ise hemen hemen tüm dokularda mevcuttur.⁷ Bitkiler aleminde de varlığı immünohistokimyasal, yüksek basınç sıvı kromatografisi "High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)" ve "radioimmuno-assay (RIA)" yöntemi ile gösterilmiştir.⁸

Ghrelinin hem insan hem de hayvan modellerinde, çok güçlü bir büyüme hormonu "Growth Hormone (GH)" salgılatıcı etkisi olduğundan dola-

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Süleyman AYDIN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD, ELAZIĞ
saydin1@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

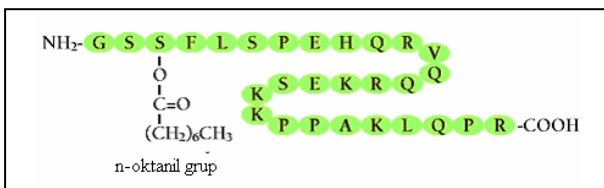
yı; Hint-Avrupa dilleri ailesindeki grow (büyüme) sözcüğünün kökü olan “ghre” ile “relin” (salgılama) sözcüklerinden “ghrelin” adı türetilmiştir.¹ Daha sonra “hunger hormone” (açlık hormonu) olarak da adlandırılmıştır. Biz de konu boyunca ghrelin yerine “ghrelin, hunger hormone” sözcüklerinin ilk harflerini alarak G-HH kısaltmasını kullanacağız.

Tarihçesi

1976 yılında Bowers ve ark. in vitro şartlarda GH salgılatan aynı zamanda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogu buldular.⁹ Growth hormon sekretörü (GHS) olarak adlandırdıkları bu peptid analogu, tirozin D-triptofan-glisin-fenilalanin-methionin-NH₂'den oluşmakta olup hipofizi direkt etkiliyordu.¹⁰ GHS parenteral veya oral uygulandığında insan vücudunda GH salgılatıcı aktivitesine sahip “Growth Hormone-Releasing Peptid-1, 2, 6 (GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6)” heksarelin, ipamorelin gibi peptid olmayan bileşikler oluşmaktadır.¹¹ Daha sonra bir rastlantı sonucu midede ve az miktarda da hipotalamusta beyin-bağırsak peptidlerinin yeni bir üyesi olan G-HH keşfedilmiştir.¹ Önceleri G-HH'nin GH'den bağımsız olarak iştah üzerine etkili bir peptid olduğu sanılmıştır.^{3,12} Yapılan çalışmalarla G-HH'nin açlık durumunda seviyesinin arttığı, gıda alımı sonrasında azaldığı bulunmuş ve dolaşımdaki G-HH düzeylerinin uzun vadede vücut ağırlığı üzerine düzenleyici etkisinin olduğu gözlenmiştir.¹³

Yapısı

HPLC ve kütle spektrometresi ile G-HH'in aa dizisi incelenmiştir. Bu hormon 28 aa'dan oluşup, N-terminal ucunda 3. aa olan serine bağlı, oktanil grubu adı verilen 8 karbonlu bir yağ asidi içerir (Şekil 1).¹⁴ Bu oktanil grubunun olup olmamasına göre G-HH biyoaktif ve non-biyoaktif olmak üzere



Şekil 1. Ghrelin 28 aa'dan oluşan bir peptiddir (14 no'lu kaynaktan alınmıştır).

2 şekilde bulunur. Oktanil grubu içeren G-HH biyoaktif G-HH'dir. Yani G-HH'nin biyolojik aktivitesini sağlayan oktanil grubudur.^{2,3} Bu hormon vücut sıvılarında RIA, “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” veya HPLC ile tespit edilir.^{4-6,8,15} Vücut sıvılarında çalışırken hormonu proteazlardan korumak için aprotinin ilave edilmelidir. Ayrıca numunelere bakteri üremesini önlemek için santrifüj edildikten sonra 1 N'lik HCl'den 1/10 oranında ilave edilirse -70°C'de 12 ay saklanabilmektedir.³

G-HH ve gastrointestinal motilin peptidi ana özellikler açısından birbirlerine benzemektedir.^{2,3} Her ikisi de gastrointestinal sistemin üst kısmında sentezlenmekte, bağırsak motilitesini etkilemekte ve hipofizden GH salgılanmasını uyarmaktadırlar.² Gen yapıları benzerdir ve motilin reseptörü (GPR38) ile G-HH reseptörü aynı gruptandır.¹⁶ G-HH geni insanda 3. kromozom (3p25-26) üzerinde yerleşmiştir. Uzunluğu 511 bp olan cDNA'da 141 (2000 bp intron), 258 (3000 bp intron) ve 367 (800 bp intron) pozisyonlarında 4 ekzon ve 3 intron tespit edilmiştir.¹⁷

Doku Dağılımı

G-HH orijinal olarak mide fundusundan izole edilmiştir.¹ Mide endokrin hücrelerinin değişik tipleri vardır. İmmünglobulin A yönünden aktif olan endokrin hücrelerin %20'si G-HH mRNA'sı içermektedir. G-HH asıl olarak midenin fundus kısmındaki X/A benzeri hücrelerde sentezlenmektedir ve mide pilorik kısımda da az miktarda sentezlendiği gösterilmiştir.^{1,3} İnce ve kalın bağırsaktaki immünopozitif hücrelerin çok azında da G-HH'e rastlanmıştır.^{2,3} Dolaşımdaki G-HH'nin büyük bir kısmı mideden, %30'u ise ince bağırsak, tükrük bezi gibi diğer organlardan kaynaklanmaktadır.^{4-6,18}

Alt gastrointestinal sistemde, lümenle ilişkisi olmayan kapalı mide benzeri hücreler ve açık lümenle ilişkili hücreler olmak üzere 2 tip G-HH hücreleri görülmüştür.¹⁹ G-HH'nin ana kaynağı olduğu düşünülen midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, ratlarda cerrahi olarak alınmış ve bu işlemi takiben dolaşımdaki G-HH konsantrasyonu

%80 oranında düşmüştür.²⁰ Benzer bir düşmeye insanlarda da gastrektomiye takiben saptanmıştır.²¹ Bağırsak dışında diğer birçok dokuda da mRNA veya protein olarak eksprese olduğu belirlenmiştir.²⁻⁶

Hipotalamusun immün boyaması ile yapılan çalışmalarda G-HH'nin lateral hipotalamus, arküat nukleus (ARC), ventromediyal nukleus (VMN), dorsomediyal nukleus (DMN), paraventriküler nukleus (PVN) ve 3. ventrikülün ependimal tabakasındaki çekirdekler arası boşlukta eksprese olduğu gösterilmiştir. G-HH beyinde akson terminallerinde ve aksonlarla innerve edilen ARC, VMN, PVN, DMN, lateral hipotalamusda ve hipotalamusun dışında yer alan stria terminalis, amygdala, talamus ve habenulanın nukleusunda tespit edilmiştir.²²

Caminos ve ark. ilk kez kondrositlerde G-HH'nin sentez ve sekresyonunun olduğunu göstermişlerdir.²³ Benzer şekilde Aydın ve ark. genç erişkinlerde ilk kez tükürük bezinde G-HH varlığını immünohistokimyasal yöntemle tespit ederek tükürüğün serumdan daha fazla hormon içerdiğini rapor etmişlerdir.⁴ G-HH normal insan dokularının yanı sıra hipofiz adenomları, nöroendokrin tümörler, tiroid ve medullar tiroid karsinomları, pankreas endokrin tümörleri ve akciğer tümörlerinde tanımlanmıştır.²⁴⁻²⁸ Fakat Aydın ve ark. kanserli dokularda (mide adenokarsinomu ve tükürük bezi mukuepidermoid karsinomunda) bu hormonun sentezinin kayıp olduğunu ve kanser hastalarında iştah kaybının muhtemel nedenlerinde biri olabileceğini öne sürmüşlerdir.²⁹ G-HH peptidinin eksprese edildiği hipofiz, immün hücreler, plasenta, yumurtalık, testis ve böbrekte tanımlanmıştır.^{2,3} Pankreasın α ve β hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra G-HH'de bulunmaktadır. Langerhans adacığının ϵ hücrelerinde ise diğer hormonlar bulunmamakta sadece G-HH bulunmaktadır.³⁰ Hipofizin immün boyama çalışmalarında G-HH'nin prolaktin, GH, TSH salgılayan hücrelerde bulunduğu; adrenokortikoid hormon (ACTH) veya "Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)" salgılayan hücrelerde ise bulunmadığı gösterilmiştir.³¹

G-HH Düzeyini Etkileyen Faktörler

Gıda Alımı ve Açlık

Dolaşımdaki G-HH seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır.^{13,32} Endojen G-HH seviyesi kısa ve uzun süreli gıda alımı rejiminden etkilenmektedir.³² Açlık G-HH seviyelerini arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dk. içinde G-HH seviyelerini düşürmektedir.¹³ Yemek sonrası G-HH baskılanmasının alınan kaloriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.³³ G-HH, kalp hızında değişime neden olmaksızın, arteriyel basıncı düşürmektedir.³⁴ Açlık, mide G-HH ekspresyonunu arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu ise etkilememektedir.³ Üç günlük uzamış açlığın bazal düzeye göre önemli bir değişiklik yapmadığı da tespit edilmiştir.³² G-HH seviyeleri, gün içinde gıda alımından hemen önceki dönemlerde ve gece boyunca en yüksek seviyeye çıkmaktadır.^{6,13} Gıda alımı sonrasında ise aniden düşmektedir. Böylece G-HH'nin öğün aralarının oluşumunda önemli bir faktör olabileceği düşüncesi hakim olmuştur.¹³

G-HH seviyesinin gıda alımı sonrası nasıl değiştiği konusunda yapılan çalışmalarda midenin herhangi bir şeyle dolup gerilmesinden ziyade midenin glukoz ile kimyasal olarak uyarılmasının önemli olduğunu göstermiştir.³⁵

Glukoz ve Diyet

Oral veya intravenöz olarak; 50 gr. glukozun verilmesiyle hiperglisemi oluşturulan insanlarda plazma glukoz düzeyinin normale inmesinden 30 dk. sonra plazma G-HH seviyeleri de en düşük düzeye inmiştir.³⁵ Tip 2 diyabetlilere glukoz yüklemesinden 10 dk. sonra insülinin sabit olduğu esnada ise G-HH düzeyi düşük bulunmuştur.³⁶ Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1), potansiyel insülin salgılatıcı olarak bilinmektedir ve merkezi olarak fizyolojik tokluk sağlayan bir mediatördür.³⁷ G-HH ve GLP1 seviyeleri glukoz alımından sonra negatif bir korelasyon göstermektedir.³⁸

Açlıkta, yüksek yağ içeren diyetler farelerde mide G-HH ekspresyonunu arttırmaktadır. Düşük yağlı diyetle beslenen ve kilo kaybeden insanlarda G-HH seviyesinde bir yükselme görülmüş ve so-

nuç olarak düşük yağ içerikli diyetlerin G-HH indüksiyonunu inhibe ettiği bulunmuştur.³⁹ Diğer bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetlerin ratlarda G-HH düzeyini inhibe ettiği ve düşük proteinli diyetlerin ise indüklediği gösterilmiştir.⁴⁰ İnsanlar da yüksek karbonhidratlı diyetin yağlı diyete göre G-HH seviyesinde daha büyük bir düşme meydana getirdiği de görülmüştür.⁴¹

İnsülin

İnsülinin G-HH düzeylerini inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴² Dereceli olarak hiperinsülinemi oluşturulan (1, 2 ve 4 mU/kg/dk.) insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada normal glisemi esnasında G-HH sırasıyla %17, 27 ve 33 oranında düşmüştür.⁴³ Normoglisemi halinde oluşturulan hiperinsülineminin G-HH seviyesini düşürmesi insülinin G-HH seviyelerinin düzenlenmesinde bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir.⁴⁴

Bağırsak Hormonları

Pankreatik polipeptid (PP) infüzyonu, 24 saat aç bırakılan ratlarda önemli ölçüde midedeki G-HH mRNA ekspresyonunu inhibe etmekte fakat insanlarda PP infüzyonu G-HH üzerinde bir etki göstermemektedir.⁴⁰ Peptid YY (PYY) kolon mukoz hücrelerinde sentezlenir ve gıda alımı sonrası salınır.⁴⁵ Aç ya da tok bireylerde PYY, G-HH seviyesini düşürmüştür. Gastrin veya kolesistokinin uygulanan ratlarda açıl ve deaçıl G-HH seviyesi artmıştır. İn vitro şartlarda glukagon G-HH aktivitesini arttırmaktadır.⁴⁶

Leptin

Leptin ve G-HH “Ying-Yang” mekanizması dahilinde organizmada iş görüp antagonist olarak çalışırlar. Leptin uygulaması mide G-HH mRNA’sını uyarmaktadır. Leptin taşımayan ob/ob fareler ile leptin reseptörü taşımayan db/db fareler düşük G-HH seviyelerine sahiptir.⁴⁷ Rat hipotalamusundaki leptin transgen ekspresyonu dolaşımdaki G-HH seviyesini arttırmaktadır.⁴⁸

Serum leptin düzeyi ile G-HH düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu bilinmektedir.³⁻⁵ Ancak bu ters ilişkinin kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda olmadığı, hem leptin hem de G-HH düzeylerinin KBY olan hastalarda artmış

olduğu bildirilmiştir.^{49,50} Fizyolojik ve farmakolojik dozlarda leptin uygulanan 6 sağlıklı gönüllüde leptin, takip eden saat ve günlerde G-HH’i etkilememiştir. Böylece leptinin yağ hücrelerindeki değişimlerden bağımsız olarak G-HH’i etkilemediği sonucuna varılabilir.³² Leptinin G-HH’nin düzenlenmesindeki bu etkisizliği enerji homeostazisinde G-HH’nin leptini uyarmadığı anlamına gelebilir.

Yaş

İnsanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar yaş ile G-HH arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir.⁵¹ Yaşın G-HH üzerine etkileyen bağımsız bir faktör olup olmadığı açık değildir. Purnell ve ark. vücut kitle indeksi (VKİ), insülin duyarlılığı, vücut kompozisyonu, HDL, cinsiyet, insülin ve vücuttaki yağ dağılımı gibi faktörlerle yaptıkları çoklu regresyon analizlerinde yaşın bağımsız faktör olduğunu bildirmişlerdir.⁵² Chan ve ark. çalışmasında ise yaşın G-HH üzerinde bağımsız bir faktör olduğu gösterilememiştir.³²

Cinsiyet

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, dişilerde plazma G-HH seviyeleri ile midede yüksek G-HH mRNA ekspresyonunun olduğu bulunmuştur.⁵³ İnsan çalışmalarında da G-HH seviyeleri kadınlarda daha fazla bulunmuştur.⁴⁵ 120 kişilik bir grupta yapılan bir çalışmada kadınlarda plazma G-HH seviyeleri yüksek bulunmuş, fakat VKİ arasındaki farklılık giderildiğinde ise bu bulgu önemini yitirmiştir.³² Kadınlarda G-HH düzeyleri menopozdan etkilenmemektedir.⁵²

Obezite

Zayıf bireylere göre obez kişiler daha düşük G-HH seviyelerine sahiptir.⁵ Diyetin azaltılmasına bağlı vücut ağırlığı kaybı dolaşımdaki G-HH seviyelerini arttırmaktadır.⁵⁴ Muhtemelen G-HH’in vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte; vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir.⁵² Gıda alımı sonrası ve yemek öncesi G-HH düzeyleri artışının obez kişilerde normal bireylere nazaran daha az olduğu; oktanile G-HH’nin ise obez kişilerde bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür.^{2,3} Obezite, düşük GH

ve G-HH seviyeleri ile karakteristiktir fakat bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.⁵⁵

Enerji Düzeyi

Ratlarda açlığın dolaşımdaki G-HH düzeylerini, mide G-HH mRNA ve protein ekspresyonunu arttırdığı, 48 saat süreli açlığın ise hipotalamus büyüme hormonu sekresyon reseptörü "Growth Hormon Secretory-Receptor (GHS-R)" mRNA'sının ekspresyonunu 8 kat arttırdığı görülmüştür.³ Artmış G-HH seviyesinin açlığa bağlı olarak yükselmiş GH düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.² G-HH ile vücut ağırlığı arasında düşük kalorili diyet alanlarda, kansere bağlı anoreksi gelişenlerde, kalp hastalarında ve anoreksi nervoza bulunanlarda negatif bir korelasyon saptanmıştır. Anoreksia nervoza hastalarında ağırlık artışının G-HH seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur.⁵⁶ Anoreksia nervoza hastalarında muhtemelen kronik olarak gıda alımının azalmasına vücudun adaptasyonundan dolayı gıda alımı sonrası G-HH'deki karakteristik düşüş görülmemektedir.⁵¹ Bulimia nervoza hastalarında VKİ ile ilişkili yüksek G-HH düzeyleri tespit edilmiştir.^{3,57} Başka bir çalışmada ise Bulimia nervozalı hastalarda serum G-HH düzeyinin kontrolden farklı olmadığı bulunmuştur.⁵⁸ %15 düşük yağlı diyetle beslenen insanlardaki ağırlık kaybı G-HH seviyesinde bir değişme yapmamış, leptin seviyesinde ise artma ile sonuçlanmıştır.⁴¹ Muhtemelen bu durum düşük yağlı diyetle uyarılmış leptin duyarlılığından kaynaklanabilir.

Gebelik

Gebeliğin ilk trimesterinde G-HH seviyesi yüksek iken, ikinci trimesterinde düşük bulunmuştur.² Bebeğin kord kanında G-HH düzeyi anne kanından daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Ayrıca zamanında doğmuş bebeklerin G-HH düzeyleri erken doğanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur.⁵⁹

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

PKOS'lu hastalarda G-HH düzeyi ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Wasko ve ark. PKOS'lu bireylerde kontrol grubu-

na göre yüksek G-HH düzeyleri tespit ettiler.⁶⁰ Bu çalışmada G-HH düzeyi ile VKİ ve insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir.⁶⁰ Başka bir çalışmada ise PKOS'lu hastalardaki G-HH düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir.⁶¹ Pagotto ve ark. obez PKOS'lu hastalarda G-HH düzeylerinin obez bireylerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.⁶² Schofl ve ark. PKOS'lu hastalarda G-HH düzeyinin sağlıklı zayıf veya obez bireylerden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁶³

İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus

Streptozosin ile oluşturulmuş Diabetes mellituslu ratlarda negatif enerji durumundan dolayı olabilecek yüksek G-HH seviyeleri tespit edilmiş ve insülin verilmesi ile G-HH normal düzeye inmiştir.⁶⁴ İnsülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda G-HH seviyeleri düşük bulunmuştur. Popülasyon taraması çalışmalarında düşük G-HH seviyeli bireylerde yüksek açlık insülini olduğu tespit edilmiştir.⁶⁵ İnsülin direnci olan diyabetli bireylerin G-HH seviyeleri düşük bulunmaktadır.⁵²

Tip 2 diyabet gelişme riski yüksek obez ve Pima Hintli bireylerde sağlıklı bireylere göre düşük G-HH düzeyleri görülmüştür. Pima Hintli çocuklarda açlık G-HH seviyelerinin ağırlık artışı veya kaybının göstergesi olmadığı belirtilmiştir.⁶⁶ Diyabeti olmayan menopoz öncesi kadınlarda açlık G-HH düzeyleri ile deri altı yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişkinin olduğu ve yine insülin direnci ile G-HH seviyeleri arasında ters bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.⁶⁵

Hipertansiyon

Gebelerde ve normal popülasyon taramalarında VKİ'den bağımsız olarak yüksek kan basıncı ile düşük G-HH seviyeleri ilişkili bulunmuştur.^{2,3} Benzer olarak insan çalışmalarında G-HH enjeksiyonunun damarlarda genişlemeye neden olarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür.³⁴

GH

GH defekti olan hastalara GH verilmesi G-HH seviyelerini düşürmektedir.⁶⁷ GHRH antagonisti verilerek GH seviyeleri baskılanmış sağlıklı birey-

lerde G-HH seviyeleri normal bulunmuştur.⁶⁸ GH tedavisi ile elde edilen bu sonuçların total veya bölgesel yağlanma veya insülin direncine bağlı olarak gelişebildiği düşünülmektedir.⁶⁷

Akromegali

Akromegalili bireylerde G-HH seviyeleri bir çalışmada düşük, başka bir çalışma da ise normal bulunmuştur.⁶⁷ Akromegalililerde cerrahi müdahale sonrasında G-HH ile GH, insülin benzeri büyüme faktörü “Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)” ve insülin hormonları arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür.² Akromegalililerde somatostatin analogları ile tedavi sonrasında G-HH seviyeleri düşmektedir.⁶⁹ Akromegalililerde G-HH seviyelerinde izlenen düşme muhtemelen yükselmiş GH ve IGF-I düzeylerine bağlı olabilir.³

Hipo-Hipertiroidizm

G-HH seviyeleri hipertiroidizmde düşük, tirotoksik hastalarda ise daha düşüktür ve antitiroid tedavi ile ulaşılan ötiroid durumda ise normal düzeylerine çekilebilmektedir.⁷⁰ Bundan dolayı hipertiroidizmdeki hiperfajinin nedeninin G-HH olmadığı ileri sürülmektedir. Burada G-HH’i basıncı olduğu bilinen yüksek VKİ, insülin veya somatostatin ve hipertiroidizmdeki kilo verme etkili olmamakta; direkt olarak tiroid hormonları G-HH üzerinde etkili olmaktadır.

Hipertiroidik ratlarda serum G-HH düzeyinin azaldığı, hipotiroidik ratlarda ise arttığı tespit edilmiştir.⁷¹

Diğer Hastalıklar

G-HH bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörlerde tespit edilmiştir. Örneğin bir metastatik pankreas tümörlü hastada G-HH seviyesinin 50 kat arttığı tespit edilmiş ve G-HH varlığı tümörün immün boyamasında doğrulanmıştır.^{27,72} *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında ise G-HH seviyeleri düşük bulunmuştur.⁷³ İleri evre sirozlu hastalarda G-HH düzeyleri, klinik parametrelerle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁴ Bu sirozdaki malnutrisyona vücudun endojen bir yanıtı olabilir. Yine non-alkolik hepatosteatozda, yüksek insülin direncine karşı G-HH seviyeleri düşük bulunmuş-

tur.⁷⁵ Çölyak hastalarındaki yüksek G-HH seviyeleri ise glutensiz diyet ile düşürülmüştür.⁷⁶

Tıkayıcı uyku apneli hastalarda, G-HH seviyeleri VKİ-eşleştirilmiş kontrollere göre yüksek bulunmuştur ve tedavi edilen hastalarda G-HH seviyeleri azalmıştır.⁷⁷ Uykuyu etkileyen faktörlerden birisi de, iştah ve yiyecek alımının nöroendokrin olarak düzenlenmesidir. İnsanlara G-HH verildiğinde tüm gece boyunca yavaş dalga uykusunda bir artış olmuştur. Yani iştah hormonu GH, ACTH, kortisol, prolaktin ve leptin seviyelerini etkileyerek uykunun düzenlenmesini sağlamaktadır.⁷⁸ Yoshimoto ve ark. KBY’li hastalarda serum G-HH düzeyini KBY’li olmayan bireyle göre artmış olarak tespit etmiştir. Bu artışın G-HH’in metabolizmasında veya atılmasındaki azalmaya bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.⁵⁴ “Human Immunodeficiency Virus (HIV)” hastalarında da düşük G-HH seviyeleri tespit edilmiştir.² Kronik alkol kullanan bireylerde serum G-HH düzeyi alkol almayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir.⁷⁹

G-HH’nin GH ile İlişkili Etkileri

G-HH’in GH-ilişkili etkisi ilk keşfedilen etkilerindedir ve sentetik analogları bu etkisi için geliştirilmiştir. GHS ve G-HH, GH’yi hipotalamus ve hipofiz arasındaki bir mekanizma ile salgılatmaktadır. İn vitro rat hipofiz kültürüyle yapılan çalışmalar G-HH’nin direkt ve spesifik olarak GH’nin salınımını uyardığını göstermiştir.^{2,80} Serbest hareket eden farelere, 3 ile 12 nmol/kg G-HH’in intravenöz verilmesi doza-bağımlı olarak GH salınımını arttırmaktadır.⁸¹ G-HH’nin GH üzerine olan etkileri gönüllü sağlıklı insanlarda da çalışılmıştır. G-HH’in GH seviyelerini doza bağımlı olarak stimüle ettiği gözlenmiştir.⁸²

G-HH’nin Beslenme Üzerine Etkileri

G-HH’nin periferik uygulaması ratlarda yağ kullanımını azaltarak kilo alınımına neden olduğu gösterilmiştir.⁸³ Hamsterlerde G-HH enjeksiyonunun gıda alımını, yiyecek bulma ve depolamayı stimüle ettiği görülmüştür.⁸⁴ Beynin 3. ventrikülüne, intraserebro ventriküler (ICV) şek-

linde veya direkt olarak ARC'ye 30 pmol G-HH enjeksiyonu G-HH antikör tedavisi ile önlenebilen gıda alımında bir artışa neden olmuştur.³

G-HH'ninin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir.

G-HH midede sentezlenerek kan dolaşımı ile ARC'ye ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşır ve iştahı etkiler.^{2,3}

Periferik olarak sentezlenen G-HH vagal afferent sinir uçlarını uyarır ve bu da GHS-R ekspresyonuna neden olur ve vagal bağlantısı olan nukleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarır.^{3, 85}

G-HH hipotalamusta lokal olarak sentezlenir ve direkt olarak Nöropeptid Y/Agouti-Related Peptide (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarır.⁸⁵

G-HH'nin Vagal Etkileri

G-HH'in etkilerinin anlaşılmasında vagus siniri önem arz etmektedir. Date ve ark. vagal afferent nöronlarda G-HH reseptörlerinin sentez edildiğini ve afferent uçlara taşındığını göstermiştir.⁸⁶ Vagal afferentin blokajı periferik G-HH'in indüklediği beslenme etkisini kesmekte; NPY nöronlarının aktivasyonu ile oluşan GH salınımı vagatomi ile inhibe edilmektedir. G-HH spontan vagal afferent frekansını düşürmekte; bombesin ve kolesistokinin gibi anorektik peptidler ile leptin vagal afferent aktivitesini arttırmaktadır.⁸⁵ Böylece, G-HH'in vagal sinir aktivitesi ile beslenme üzerine olan etkileri zıt olup, beslenmeyi inhibe eden moleküller vagal iletimin oreksijenik aktivitesine katkıda bulunmaktadır.⁸⁷

Diğer Endokrin Hormonlar Üzerine Etkileri

GHS ve G-HH primer olarak rat hipotalamusundaki arjinin-vazopressini direkt uyararak ve kortikotropin stimüle edici hormonun salınımını arttırarak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir.⁸⁸ İnsanlarda G-HH uygulaması sonrasında doza bağımlı olarak GH düzeyinde önemli bir artış olmaktadır. ACTH, kortizol ve prolaktin seviyelerinde minimum doz uygulaması ile (0.2 µg/kg) bir artış olmakta FSH, LH ve TSH

düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik görülmemektedir.⁸⁹

Gönüllülerde G-HH uygulaması iştahı, yiyecek hayal etmeyi, GH, ACTH ve kortizolü stimüle etmekte, leptin uygulamaları ise bu sonuçlara yol açmamıştır.¹² G-HH, GHS'ye benzer bir şekilde hipotalamo-hipofiz-adrenal (HPA) aksını stimüle etmektedir. GHS ve G-HH primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direkt uyararak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkilemektedir.⁹⁰ Uzun süreli GHS tedavisi esnasında HPA aksının stimülasyonu zayıflamaktadır.⁹¹ Çocuklukta GH veya GHRH reseptör mutasyonu taşıdığı bilinen bireylerde GHS ve G-HH'in, ACTH salınımı üzerine normal bireylere göre daha güçlü stimüle edici etkisi bulunmaktadır.^{2,3} Cushing sendromlu bireylerde artan kortizol düzeyi G-HH düzeylerini direkt olarak etkilememektedir.⁹² Kortikotrop adenomalarda, GHS-R1a ekspresyonunun artması G-HH ve GHS'ye ACTH ve kortizol yanıtını arttırmaktadır.⁹³ Tüm bu etkilerin yanında G-HH'nin GH, ACTH, aldosteron, glukagon, prolaktin salınımını, GHRH ekspresyonunu artırması, insülin sekresyonunu inhibe etmesi, somatostatin sekresyonunu engellemesi, beslenmeye etkisi, mide asidi salgılanmasını arttırması, mide motilitesi üzerine pozitif yönde etki etmesi ve hücre proliferasyonu gibi pek çok sistemi etkilediği gösterilmiştir.^{2,3}

Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Endometriyumda G-HH ve GHS ekspresyonu olduğu gösterilmiştir ve embriyonik implantasyonda bu hormonların muhtemelen parakrin ve otokrin bir rolü olduğu düşünülmektedir.³ G-HH plasentada sentezlenmektedir ve fetal büyümede rolü olabileceği, G-HH verilen ratların yavrularının daha büyük olmasından dolayı düşünülmektedir. Merkezi olarak G-HH uygulaması dişi ratlarda LH salınım düzenini değiştirmektedir. Gonadektomize edilmiş dişi ve erkek ratlardaki G-HH seviyelerinde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır.^{2,94} G-HH insan ovaryumunda da eksprese edilmektedir.⁹⁵ Siklusta en yoğun olarak corpus

luteumda GnRH ile inhibe edilen bir ekspresyona rastlanmıştır.

G-HH testisin Leydig hücrelerin de eksprese edilmektedir ve LH ile uyarılmış testosteron ile inhibe edilmektedir.⁶⁸ Merkezi olarak G-HH uygulaması LH/FSH seviyelerini değiştirmemektedir.³ Hipogonadal erkeklerde VKİ-eşleştirilmiş kontrollerde göre G-HH düzeyleri düşük bulunmuştur ve testosteronun idame tedavisi ile eski düzeylerine geldiği görülmüştür.⁹⁶

Kalp ve Damar Sistemi Üzerine Etkileri

GH'nin kalp hastalıklarına karşı yararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir.⁹⁷ Hipofizektomi yapılmış ratlarda GHS uygulanması sonrasında sağlıklı kalp gelişimi tespit edilmiştir.⁹⁰ GHS ve G-HH akut uygulaması ile sol ventrikül atım hacminde yükselme olmuştur.³⁴ Deneysel miyokardiyal infarktüsli ratlardaki kalp fonksiyonları ve periferel direnç hegzaghelelinin GH üzerine etkileriyle benzer bulunmuştur.³

Tek taraflı ratların beyinlerinin nukleus solitariuslarına G-HH enjeksiyonu arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızını sempatik aktiviteyi baskılayarak düşürmüştür. Ratlarda nukleus traktus solitarius'ye ICV G-HH enjeksiyonu kan basıncında ve kalp hızında azalma meydana getirmiştir.⁹⁸ Ateresklerozda G-HH'in bağlanma miktarı artmaktadır.³ G-HH memeli arterlerindeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini geri çevirmektedir.⁹⁹

G-HH'nin İskelet ve Kas Sistemine Etkileri

GHS'nin kemikler üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bunun direkt mi yoksa GH salınımı yoluyla mı olduğu bilinmemektedir. On iki hafta boyunca dişi ratlara GHRP-6 veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası in vivo kemik mineralizasyonun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir.² Gastrektomi birçok türde kemik hücrelerinin azalmasına sebep olmaktadır. Fundus hücrelerinin kaybedilmesi beraberinde G-HH ve kemik doku kaybını da getirmektedir.¹⁰⁰ Gastrektomi ile artmış kemik doku kaybı G-HH sentezleyen endokrin hücrelerinin yokluğundan ileri gelebilir. Ratlarda

G-HH osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etmektedir.¹⁰¹

G-HH'nin Otonom Sinir Sistemine Etkileri

Leptinin sempatik aktiviteyi arttırmasına karşın, G-HH sempatik aktiviteyi önleyerek damar genişlemesine, kan basıncının düşmesine neden olur.³ ICV olarak G-HH enjeksiyonu nukleus traktus solitarius, kan basıncı ve otonom sinir sisteminin düzenlenmesinde görevli vagusun dorsomotor nukleusunda c-fos ekspresyonuna sebep olmaktadır. 1 nmol G-HH'in 3. ventriküle ICV enjeksiyonu kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlenmesinde etkili sempatik aktiviteyi azaltmaktadır.² ICV 2 µg GHRP-6 enjeksiyonu vücut ısısında 30 dk. ile 2 saat süreli 1.2 ile 0.1°C bir düşüşe neden olmaktadır. G-HH spontan vagal uyarımı da inhibe etmektedir.^{3,86} G-HH kalp damar sistemindeki sempatik aktivite, vagal afferent uyarıları inhibe etmekte ve gastrointestinal sistemdeki parasempatik aktivite üzerine uyarıcı etki göstermektedir.⁸⁶

Sonuç

G-HH mideden dolaşıma salınan, birçok vücut sıvısında tespit edilen (BOS, anne sütü, tükürük), 15-20 dk. yarı ömrü olan bir peptid hormon olup, parakrin ve endokrin etkiler oluşturmaktadır.^{4-6,102-104} GH salınımı gibi özel etkilerini oluşturabilmesi için peptidin açillenmesi gerekmekte. Hücre proliferasyonu gibi bazı etkilerinde ise buna gerek yoktur. G-HH büyüme ve iştahı arttırması, yağ birikimi ve glukoneogenezisi arttırması gibi etkileri ile beyin ve periferel dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli olan ve en son keşfedilen anabolik hormon olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68.
3. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.

4. Aydın S, Halifeoglu I, Ozercan IH, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005;26:647-52.
5. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005;51:997-1006.
6. Aydın S, Ozercan IH, Aydın S, et al. Biological rhythm of saliva ghrelin in human. *Biol Rhythm Res* 2006;37:169-77.
7. 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.
8. Aydın S, Geckil H, Zengin F, et al. Ghrelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides* 2006;27:1286-92.
9. Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K. Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1980;106:663-7.
10. Momany FA, Bowers CY, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Newlander K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. *Endocrinology* 1981;108:31-9.
11. Korbonits M, Grossman AB. Growth hormone-releasing peptide and its analogues; novel stimuli to growth hormone release. *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:43-6.
12. Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel JC, Steiger A. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1187-92.
13. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:19-21.
14. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Mol Interv* 2002;2:494-503.
15. Takahashi H, Kato A, Onodera K, et al. Fasting plasma ghrelin levels reflect malnutrition state in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2006;34:117-3.
16. Smith RG, Leonard R, Bailey AR, et al. Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 2001;14:9-14.
17. Wajnrach MP, Ten IS, Gertner JM. Genomic organisation of the human ghrelin gene. *J Endocr Genetics* 2000;1:231-3.
18. 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.
19. 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.
20. Dornonville de la Cour C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, et al. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001;99:141-50.
21. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4227-31.
22. 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.
23. Caminos JE, Nogueiras R, Blanco M, et al. Cellular distribution and regulation of ghrelin mRNA in the rat pituitary gland. *Endocrinology* 2003;144:5089-97.
24. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001;14:101-4.
25. Raffel A, Krausch M, Cupisti K, Gerharz CD, Eisenberger CF, Knoefel WT. Ghrelin expression in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract with multiple endocrine neoplasia type 1. *Horm Metab Res* 2005;37:653-5.
26. Morpurgo PS, Cappiello V, Verga U, et al. Ghrelin in human medullary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:437-41.
27. Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: Identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3117-20.
28. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003;9:774-8.
29. Aydın S, Ozercan IH, Dagli F, et al. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotech Histochem* 2005;80:163-8.
30. Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2924-9.
31. Tena-Sempere M. Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function. *Growth Horm IGF Res* 2005;15:83-8.
32. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:335-43.
33. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Mathys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1319-24.
34. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5854-9.
35. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: Responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci* 2002;103:325-8.

36. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, 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;151:573-7.
37. Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 2006;83:89-94.
38. Djurhuus CB, Hansen TK, Gravholt C, et al. Circulating levels of ghrelin and GLP-1 are inversely related during glucose ingestion. *Horm Metab Res* 2002;34:411-3.
39. Moesgaard SG, Ahren B, Carr RD, Gram DX, Brand CL, Sundler F. Effects of high-fat feeding and fasting on ghrelin expression in the mouse stomach. *Regul Pept* 2004;120:261-7.
40. Beck B, Musse N, Stricker-Krongrad A. Ghrelin, macro-nutrient intake and dietary preferences in long-evans rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:1031-5.
41. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1577-86.
42. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaudo MC, et al. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004;122:179-83.
43. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, et al. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52:1792-8.
44. McCowen KC, Maykel JA, Bistrrian BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002;175:7-11.
45. Lundell I, Blomqvist AG, Berglund MM, et al. Cloning of a human receptor of the NPY receptor family with high affinity for pancreatic polypeptide and peptide YY. *J Biol Chem* 1995;270:29123-8.
46. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Hakanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: A study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept* 2004;118:143-50.
47. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, et al. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: Evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology* 2002;143:3341-50.
48. Torsello A, Scibona B, Leo G, et al. Ontogeny and tissue-specific regulation of ghrelin mRNA expression suggest that ghrelin is primarily involved in the control of extra-endocrine functions in the rat. *Neuroendocrinology* 2003;77:91-9.
49. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-50.
50. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2748-52.
51. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: Comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002;175:1-5.
52. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5747-52.
53. Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, et al. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. *Eur J Endocrinol* 2001;144:687-90.
54. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:203-6.
55. Lindeman JH, Pijl H, Van Dielen FM, Lentjes EG, Van Leuven C, Kooistra T. Ghrelin and the hypsomatotropic of obesity. *Obes Res* 2002;10:1161-6.
56. Tolle V, Kadem M, Bluett-Pajot MT, 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.
57. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol* 2005;62:74-8.
58. Nakazato M, Hashimoto K, Shiina A, et al. No changes in serum ghrelin levels in female patients with bulimia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1181-4.
59. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:613-7.
60. Wasko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A, Sowinski J. Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res* 2004;36:170-3.
61. Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, et al. Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:942-5.
62. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: Correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5625-9.
63. Schofl C, Horn R, Schill T, Schlosser HW, Muller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4607-10.
64. Masaoka T, Suzuki H, Hosoda H, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett* 2003;541:64-8.
65. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546-53.
66. Bunt JC, Salbe AD, Tschop MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3756-61.

67. Aimaretti G, Baffoni C, Broglio F, et al. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:765-71.
68. Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2180-84.
69. Broglio F, Koetsveld Pv P, Benso A, et al. Ghrelin secretion is inhibited by either somatostatin or cortistatin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4829-32.
70. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:853-7.
71. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2002;147:159-63.
72. Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3739-44.
73. Shiotani A, Miyanishi T, Uedo N, Iishi H. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter* 2005;10:373-8.
74. Tacke F, Brabant G, Kruck E, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003;38:447-54.
75. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5674-9.
76. Peracchi M, Conte D, Terrani C, et al. Circulating ghrelin levels in celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2474-8.
77. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: Effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251-7.
78. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol* 2005;6:341-7.
79. Kim DJ, Yoon SJ, Choi B, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2005;40:76-9.
80. Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates CRH and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res* 2003;35:455-9.
81. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73:54-61.
82. Akamizu T, Takaya K, Irako T, et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004;150:447-55.
83. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
84. Keen-Rhinehart E, Bartness TJ. Peripheral ghrelin injections stimulate food intake, foraging, and food hoarding in Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:716-22.
85. Smith RG, Jiang H, Sun Y. Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:436-42.
86. Date Y, Murakami N, Toshinai K, 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.
87. Bagnasco M, Dube MG, Kalra PS, Kalra SP. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site specific leptin gene therapy. *Endocrinology* 2002;143:4409-21.
88. Penalva A, Baldelli R, Camina JP, et al. Physiology and possible pathology of growth hormone secretagogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 5):1207-12.
89. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-11.
90. Tschop M, Flora DB, Mayer JP, Heiman ML. Hypophysectomy prevents ghrelin-induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats. *Obes Res* 2002;10:991-9.
91. Tritos NA, Kokkinos A, Lampadariou E, Alexiou E, Katsilambros N, Maratos-Flier E. Cerebrospinal fluid ghrelin is negatively associated with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2943-6.
92. Libe R, Morpurgo PS, Cappiello V, et al. Ghrelin and adiponectin in patients with Cushing's disease before and after successful transsphenoidal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:30-6.
93. Wren AM, Small CJ, Fribbens CV, et al. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinology* 2002;76:316-24.
94. Caminos JE, Tena-Sempere M, Gaytan F, et al. Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology* 2003;144:1594-602.
95. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:879-87.
96. Pagotto U, Gambineri A, Pelusi C, et al. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4139-43.
97. Pecker F. Ghrelin in the heart and growth hormone: Which is chicken, Which is egg? *Cardiovasc Res* 2004;62:442-3.
98. Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004;43:977-82.
99. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: Ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002;136:1146-52.

100. Lehto-Axtelius D, Chen D, Surve VV, Hakanson R. Post-gastrectomy osteopenia in the rat: Bone structure is preserved by retaining 10%-30% of the oxyntic gland area. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:437-43.
101. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res* 2005;20:790-8.
102. Banks WA, Tschop M, Robinson SM, Heiman ML. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:822-7.
103. Aydin S, Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006;27:878-82.
104. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1483-7.