

Kan Leptin, Ghrelin ve Adiponektin Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Factors Affecting Blood Leptin, Ghrelin and Adiponectin Levels: Review

Ayşen ALTINER,^a
Işıl ŞAHİN,^a
Tanay BİLAL,^b
Handan VURAL^c

^aBiyokimya AD,

^bHayvan Besleme ve

Beslenme Hastalıkları AD,

^cFarmakoloji ve Toksikoloji AD,
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Tanay BİLAL

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi,

Hayvan Besleme ve

Beslenme Hastalıkları AD, İstanbul,

TÜRKİYE, TURKEY

tanbilal@istanbul.edu.tr

ÖZET Bazı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite önemli bir sağlık sorunudur ve Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, zayıflamış immünite, eklem rahatsızlıkları gibi birçok sağlık sorununa zemin hazırlar. Adipoz doku nöroendokrin, otonomik ve immün fonksiyonların kontrolü kadar enerji dengesinde de aktif bir rol oynar ve leptin, adiponektin ile resistin gibi adipokinleri sentezler ve salgılar. Obezite, gıda alımı, glukoz, insülin, kortizol, endotoksinler ve sitokinler serum leptin düzeylerini artırmaktadırlar. Gıda alımı arttığında leptin salgısı artar ve insülin direnci gelişir. Hiperleptineminin metabolik sendromun bir komponenti olduğu da bilinmektedir. Ghrelin, iştahı açan ve glukoz oksidasyonu ile lipogenezi uyaran bir mide peptididir. İnsanlarda ve hayvanlarda yiyecek alımını ve yağlanmayı artırır. Düşük protein diyeti ile beslenmede grelin düzeyleri artar, yüksek yağlı diyetle beslenmede ise düşer. Adiponektin, yağ hücrelerinden dolaşıma bırakılan çok fonksiyonlu bir peptid hormondur. Bu adipokin antiinflamatuvar, antiaterojenik, antidiyabetik ve antitümör özelliklere sahiptir ve çeşitli kalp ile karaciğer hasarlarına karşı organizmayı korumaktadır. Dolaşımdaki düzeyleri obezitede düşüktür ve kilo kaybı ile birlikte artar. Adiponektin, obezite ile ilişkili patolojilerin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir hedef olabilir. Derlemenin amacı güncel bir sağlık sorunu olan obezite ile ilişkili ve enerji dengesine aracılık eden peptitler leptin, grelin ve adiponektinin kan düzeylerinin azalması veya artmasına neden olan faktörleri birarada incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Obezite; leptin; grelin; adiponektin

ABSTRACT Obesity is a major health problem in some developed and developing countries, and predisposes to many health problems such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, weakened immunity and joint diseases. Adipose tissue plays an active role in energy balance as well as control of the neuroendocrine, autonomic and immune functions, and synthesizes and secretes adipokines such as leptin, adiponectin and resistin. Obesity, food intake, glucose, insulin, cortisol, endotoxins and cytokines increase serum leptin levels. The increased food intake increases the leptin secretion, and insulin resistance occurs. Hyperleptinemia is also known to be a component of the metabolic syndrome. Ghrelin is a stomach peptide stimulating the lipogenesis, the oxidation of glucose and the appetite. Ghrelin increases food intake and lubrication in humans and animals. Low protein diet increases the ghrelin levels, and high fat diet decreases them. Adiponectin is a multifunctional peptide hormone that is released from fat cells into the circulation. This adipokine has antiinflammatory, antiatherogenic, antidiabetic and antitumor properties and protects the organism against various heart and liver damages. The circulating levels of adiponectin is low in obesity, and increase with weight loss. Adiponectin can be a new target for the prevention and treatment of pathologies associated with obesity. The purpose of the review was to examine completely the factors causing the decrease or increase of blood levels of leptin, ghrelin and adiponectin, peptides that mediate energy homeostasis and are associated with the obesity, a current health problem.

Key Words: Obesity; leptin; ghrelin; adiponectin

Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2016;7(1):15-23

doi: 10.5336/vetsci.2016-51738

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Adipoz doku, adipositler olarak bilinen lipit yüklü hücreleri çevreleyen kan damarları, kollajen lifleri, fibroblastlar ve bağışıklık hücrelerinin yoğun bir ağ meydana getirdiği gevşek bir bağ dokusu

türüdür. Adipoz doku nöroendokrin, otonomik ve immün fonksiyonların kontrolü kadar enerji dengeğinde de aktif bir rol oynar. Adipoz doku leptin, adiponektin ve resistin gibi adipokinleri sentezler ve salgılar. Ayrıca, adipositler tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin (IL)'ler gibi proinflatuar sitokinler ile koagülasyon ve vasküler fonksiyon ile ilişkili proteinleri salgılar.¹

Leptin, başlıca adipoz dokudan salgılanan bir hormondur. Düşük düzeyleri plasenta, iskelet kası, mide fundus mukozası ve meme epitelinde bulunur. Leptin yaklaşık 16 kDa nispi bir kütleyle sahiptir. Dolaşımında hem bağlı hem de serbest formda bulunur ve biyolojik olarak aktif olan serbest formdur. Leptinin birincil ve kompleks yapıları, memelilerde yüksek oranda korunmaktadır. Leptin veya reseptörlerindeki yetersizlik, hiperfaji, morbid obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, hipotalamik hipogonadizm ve bağışıklık baskılanmasına yol açar. Bu anormallikler, doğuştan leptin eksikliği veya lipodistrofi olan hastalarda leptin tedavisi ile tersine çevrilebilir. Tersine diyetle ilgili obezite, yükselmiş leptin seviyeleri ve leptine yanıtın olmayışı ile ilişkilidir. Leptin konsantrasyonu yağda depolanan enerji miktarına ve enerji dengesi durumuna bağlıdır. Bu nedenle plazma leptin obez kişilerde zayıf bireylere göre daha yüksektir, açlık esnasında hızla düşer ve beslenmeden sonra yükselir. Leptinin bu nutrisyonel regülasyonu en azından kısmen insülin tarafından kontrol edilir.²

Grelın lipolizi, glukoz üretimini ve insülin sekresyonunu artıran büyüme hormonunun tersine, iştahı açan ve glukoz oksidasyonu ile lipogenezi uyaran bir mide peptitidir. Plazma grelin düzeyleri, zayıf kişilerde ve leptin ile eş zamanlı olarak geceleri artar. Grelinin gece yükselişi obezitede baskılanmıştır.³

Adiponektin, adipositlerden salgılanan bir glukoz ile adipokindir. Adiponektin güçlü antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflatuar aktivitelere sahiptir. Klinik çalışmalar, adiponektinin düşük plazma düzeyleri ile dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet, hipertansiyon, yağlı karaciğer ve bazı kanser tipleri gibi obezite ile ilişkili hastalıklar arasında yakın bir ilişki olduğunu kanıtlamıştır.³⁻⁶ Çeşitli hayvan de-

neyleri ve klinik çalışmalarda, metabolik sendromun plazma biyobelirteci ve Tip 2 diyabet ile kardiyovasküler hastalık için muhtemel bir terapötik hedef olarak adiponektin kullanımı kanıtlanmıştır.⁷⁻¹¹ Ayrıca, adiponektin üzerine yapılan araştırmalar, son olarak kronik karaciğer hastalıkları ve kanserlerde adiponektinin potansiyel rollerini keşfetmek için genişletilmiştir. Adiponektin güçlü antidiyabetik, antiaterojenik ve antiinflatuar özelliklere sahip endojen bir insülin duyarlılaştırıcısıdır. Aynı zamanda karaciğer ve kalp hasarlarına karşı derin koruyucu etkilere sahiptir. Adiponektinin farklı oligomerik formları, farklı doku hedefleri üzerine etki edebilir ve farklı hücresele geçitleri uyabilir. Adipokin, obezite ile ilişkili patolojilerin önlenmesi ve tedavisi için yeni bir hedef olabilir.¹²

Bu çalışmanın amacı, enerji dengesine aracılık eden peptitler olan leptin, grelin ve adiponektinin kan düzeylerinin azalması veya yükselmesine neden olan faktörleri bir arada incelemektir.

LEPTİN

LEPTİN HORMONU ÜRETİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Adipositler tarafından leptin üretimi, insülinin aracılık ettiği glukoz metabolizması tarafından düzenlenir.⁶ Bazı beslenme faktörleri, örneğin; son zamanlardaki enerji alımı ve diyetin makro besin maddeleri kompozisyonu, leptin üretiminin düzenlenmesiyle ilgilidir.¹³ Vücut ağırlığındaki değişimler, leptin üretimindeki anormalliklerin bir sonucu olabilir. Bazı örneklerde obezite, yağ dokudan salgılanan leptin oranının normalin altında olmasının sonucudur.¹⁴ Azalmış insülin ve leptin üretimi, yüksek yağlı diyetler tüketen hayvan ve insanlarda artmış enerji alımı, ağırlık artışı ve obeziteye katkıda bulunur.¹⁵ Leptin üretimindeki göreceli bir azalmanın bile insanlarda artmış vücut yağı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Soğuğa maruz kalma, katekolaminler ve melatonin leptini düşürür.¹⁷ Kronik glukokortikoid uygulamaları, kültüre edilmiş adipositlerde ve *in vivo* ortamda leptin sentezini artırır.¹⁸ Akut enfeksiyon sırasında, endotoksine ve proinflatuar sitokinlere yanıt olarak leptin sentezi artar.¹⁷ Büyüme hormonu eksikliğinde, muhtemelen vücut yağı artışının sonucu olarak leptin seviyesi artar.⁵

LEPTİN HORMONUNUN ETKİLERİ

Leptin etkisini leptin reseptörleri yoluyla gerçekleştirir.⁴ Leptinin bu reseptörler vasıtasıyla insülin sekresyonunu ve etkisini hafiflettiği gösterilmiştir.¹⁹ Leptin veya reseptörünün yetersizliği hiperfaji, morbid obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, hipotalamik gonadizm ve bağışıklığın baskılanması ile sonuçlanır.⁴ Zayıf farelere sürekli leptin infüzyonu, doza bağımlı bir şekilde yağ kütlesi kaybına yol açar. Leptin eksikliği bulunan insanlar fazla yağ birikimi ile ilgili bir sinyal asla almazlar ve karşılığında hiperfajik ve obez olurlar.¹⁴ Leptin, yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan asetil KoA karboksilaz aktivitesi üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Böylece yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltıp, lipit oksidasyonunu artırarak yağ depolanmasını azaltır.²⁰ Yapılan bir çalışmada, önemli kilo kazanımı meydana gelmeden önce, diyet yağı artırıldıktan sonraki 5 gün içinde leptin direnci gözlenmiştir.²¹

Leptinin antidiyabetik etkilerinin, lipolizisi uyarma yeteneğinden ve karaciğerdeki yağ asidi oksidasyonundan kaynaklandığı görülmektedir.¹⁴ Diyetle teşvik edilmiş obezler ve yaşlı hayvanlardaki düşük leptin hassasiyeti, yağ dokusu olmayan dokularda lipit birikimine yatkınlık gösterir. Steatoz olarak bilinen bu durum karaciğerde, pankreasın β hücrelerinde, miyokard ve iskelet kasında fazla miktarda trigliserid birikimi ile karakterizedir. Bu durum, yaşlanma ve obezitenin karakteristik belirtisi olarak lipotoksik insülin yetmezliği, diyabet, miyokard ve organlarda bozulma ile sonuçlanır. Yağ asidi oksidasyonundaki azalmanın da katkıda bulunmasına rağmen, ekstra yağ dokusundaki lipit artışı, öncelikle lipogenezdeki artışın sonucudur.²²

Leptin sempatik sistemi aktive ederek enerji tüketimini artırır, böylece pozitif enerji dengesi oluşmasını engelleyici etkiye sahiptir.²³ Leptinin hipotalamusta oreksijenik nöropeptitlerin ifadesini azaltarak ve anoreksiyan nöropeptitlerin ifadesini artırarak enerji harcanmasını yükselttiği, iştahı azalttığı ve kilo almayı önlediği düşünülmektedir. Yüksek doz leptin hormonu, akut olarak glukoz oksidasyonunu inhibe eder. Gıda alımı arttığında, leptin salgısı artar ve insülin direnci gelişir.²⁰ Leptin

glukoz metabolizmasını artırabilir ve lipodistrofik farelerde insülin ihtiyacını ortadan kaldırır. Diyetten sonra kilo kaybının korunmasında leptinin terapötik etkisi olabilir. Leptin sinyali alan hücreler veya efferent yollar kilonun değişimini etkiler.¹⁴ Obezlerde kandan beyne ve omurilik sıvısına leptin transferinin azaldığı saptanmıştır.²¹ Leptin yanıtı, leptin direncinin elde edilebileceğini gösteren yaşlı kemirgenlerde azalır.²⁴

Leptin pulsasyon ile salgılanır, adrenokortikotropik hormon [adrenocorticotrophic hormone (ACTH)] ve kortizol ile ters ilişkilidir ve östradiol, gonadotropinler ve tirotropin ile tam olarak bağlantılıdır.²⁵ Leptin hücre çoğalması/farklılaşması, enerji ve metabolizma ile ilgili insülin, insülin benzeri büyüme faktörü, büyüme hormonu, glukagon ve glukokortikoidler gibi hormonlarla da etkileşim hâlinindedir. Açlık süresince leptin hızlıca düşer ve glukokortikoidler, tiroksin, cinsiyet ve büyüme hormonlarındaki azalmayı tetikler.¹⁴ Leptin hormonunun tiroid bezinin büyümesini ve tiroid bezi sekresyonlarını artırdığı gösterilmiştir.²³ Beslenme ile ilişkili gastrin ve kolesistokinin, midede leptin ifadesini artırır.²⁶ Leptinin *in vitro* olarak karaciğer, kemik ve trombositlerin de dâhil olduğu diğer hücre tipleri üzerinde direkt etkisi vardır.⁸

LEPTİN HORMONUNUN GÖREVLERİ

Başlangıçta tokluk faktörü olarak tanımlanmış olan leptin reseptörlerinin, başta hipotalamus olmak üzere kalp, plasenta, akciğerler, karaciğer, kas, böbrekler, pankreas, dalak, timus, prostat, testisler, overler, ince barsaklar ve kolonda gösterilmesi ile leptinin sadece enerji regülasyonunda rol almadığı, vücudun birçok sisteminin fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkili olduğu anlaşılmıştır.⁴ Leptin kan-beyin bariyerini aktif olarak geçer ve hipotalamusa ulaşır. Çeşitli hipotalamik nükleuslardaki spesifik leptin reseptörlerine bağlanarak yem tüketimini inhibe eden ve enerji harcanmasını artıran sinyalleri aktive eder.¹⁹

Leptinin nöroendokrin fonksiyonlar ve ayrıca reproduksiyon, hemopoiezis ve anjiyogenez gibi enerji gerektiren fizyolojik olaylarda önemli rollerinin olduğu bildirilmiştir.²⁷ Son kanıtlar leptinin yağ dokusunun, enerji ve glukoz dengesinin ko-

runmasında aktif bir katılımcı olduğunu ve otonom, nöroendokrin ve immün fonksiyonların kontrol edilmesinde önemli rol oynadığını göstermiştir.²⁸ Leptin, yağ dokusu ve santral sinir sistemi arasındaki sinyalizasyonu sağlar.²³ Açlık azalmış immün fonksiyon ile ilişkilidir. Leptin bu anormallikleri düzeltir.²⁹ Leptinin beslenme şekli ve immün sistem arasında bir anahtar bağlantı olabileceği sonucu çıkarılmaktadır.¹⁴ Leptin canlı organizmada pankreas hücrelerinin fonksiyonlarını ayarlar.⁸

Leptin üreme fonksiyonlarını da ayarlar. Organizmanın üreme ve beslenme durumu arasında direkt bir bağlantı sağlar. Ayrıca leptin, ergenlik başlangıcının düzenlenmesinde de etkilidir. Fazla zayıf kadınlarda yumurtlama sıklıkla durur. Anormal derecede zayıf genç kızlar ergenliğe, daha şişman olan kendi yaşlılarından daha geç girerler. Kadınlarda üreme potansiyeli, yeterli beslenmeden yoksun olduğunda bastırılır. Yağ dokusu üremeyi düzenleyen bir sinyal üretebilmektedir. Bu faktör leptin gibi görünmektedir.¹⁴ Farelerde leptin ile yapılan tedavi, dişi üreme yolunun olgunluğa erişmesini hızlandırır, östrojen döngüsünün ve üreme kapasitesinin erken başlamasına yol açar.³⁰ İnsanlarda buluş çağı öncesi erkeklerde plazma leptin konsantrasyonunda bir dalgalanma görülür.⁸

Gebelik süresince fetüsün büyümesi ve laktasyonda süt üretimi için gerekli ihtiyacın karşılanması, maternal enerji metabolizmasında önemli adaptasyonları gerektirir. Enerji metabolizmasındaki düzenleyici rolü nedeni ile leptinin gebelik ve laktasyon süresince maternal adaptasyonda rol oynayabileceği belirtilmiştir.³¹ Yağ doku kökenli leptinin yanısıra plasenta kökenli leptinin de hipotalamusa etki ederek maternal enerji tüketimini düzenlediği, ayrıca plasenta kökenli leptinin kas, karaciğer, pankreas gibi maternal periferal dokuları etkileyerek glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığını regüle ettiği saptanmıştır.³²

PLAZMA LEPTİN DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Leptinin plazma düzeyi, beden kitle indeksi ve özellikle vücut yağ oranı ile büyük oranda pozitif korelasyon gösterir ve dolaşımdaki düzeyleri adipoz dokuda depo edilen enerjiyi yansıtır. Vücuttaki

yağ miktarı leptinin plazmadaki %50-60'ından sorumlu iken, yaş, cinsiyet, diurnal varyasyon, hormonlar (başlıca insülin) ve sitokinler (başlıca TNF- α) gibi faktörler de plazma leptin düzeyleri üzerinde etkilidir.²⁰ Plazma leptin konsantrasyonundaki değişiklikler güçlü bir biyolojik tepki ortaya çıkartır. Beslenmeden sonra leptin seviyesi anlamlı olarak artmaz ve tek başına yemeğin sonlandırılmasına yol açmaz.¹⁴ Yiyecek kısıtlamaları, hem vücutta hem de yağ dokusunda kütle kaybına yol açar. Leptine bağlı kilo kaybı yağ doku kütlesi için özeldir.⁷

Obezite patogenezi, genel olarak plazma leptin seviyesinin ölçümü ile anlaşılmaktadır.¹⁴ Dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarının vücut yağlılığı indeksleri ile ilişkisi yüksek olmasına rağmen, vücut yağ kütlesi, plazma leptin seviyesinin tek belirleyicisi değildir.¹³ Plazma leptin konsantrasyonunun sürekli değişiklikleri, her iki yönde kilo değişimine dirençte rol oynar.¹⁴ Leptinin gece boyunca artışı "ad libitum" beslenme koşullarında oluşur. Kemirgenlerde olduğu gibi insanlarda da leptin, geceleri tepe noktasına ulaşır ve gün içerisinde düşer.²⁵

HİPERLEPTİNEMİ

Maternal plazma leptin konsantrasyonunun rat, fare ve insanlarda gebelik süresince yükseldiği ve laktasyonun başlangıcı ile düştüğü gösterilmiştir.³¹ Obezite, gıda alımı, glukoz, insülin, kortizol, endotoksin ve sitokinler serum leptin düzeylerini artırmaktadır.²⁷ İnsanlarda ve kemirgenlerde leptinin yemek sonrası artışı, insülin salgılanmasının en üst seviyeye yükselmesini takiben gerçekleşir.²⁹ Artan leptin seviyeleri obeziteye bir yanıttır ve yağ asidi oksidasyonuna yol açar.¹⁴ Reseptöre bağlanma aktivitesi azaldığı zaman, leptin direnci gelişir ve bunun bir sonucu olarak plazma leptin düzeyleri artar. Böylece yem tüketimini inhibe etme ve enerji harcanmasını artırma yeteneği kaybolur.³³ Kontrollere göre obez hayvanlarda daha yüksek leptin seviyesi bulunur.¹⁴

Hiperinsülinemili ve obez olan Tip 2 diyabetli hastaların yüksek serum leptinleri olduğu bildirilmektedir. Hiperfaji obezite, hiperinsülinemi ve hiperleptinemi beraberinde görülür. Hayvan ve insan

obezlerde leptin direnci vardır.³⁴ Hiperleptinemik obez hayvanların ekzojen leptine tamamen veya kısmen dirençli oldukları söylenebilir.⁷ Hiperleptineminin metabolik sendromun bir komponenti olduğu bilinmektedir.²⁰

Yabani farelere enjeksiyon yoluyla veya sürekli subkütan infüzyon olarak rekombinant leptin uygulanması, plazma leptin düzeyindeki artışlarla birlikte, vücut ağırlığında doza bağımlı bir azalmaya neden olmuştur.⁷ Leptinin orantılı artışı, 12 saatlik “ad libitum” düşük yağlı bir diyet süresince ağırlık ve vücut yağı kaybının ön belirleyicisidir.⁶ Hızlı bir kilo kaybı periyodu geçiren hiperleptinemik hayvanlarda, serum serbest yağ asitleri veya ketonlarda hiçbir yükselme görülmez.³⁵

Plazma hormonlarında cinsiyet farkı, sadece leptin konsantrasyonlarında görülmüştür.¹³ İnsanlarda yaş ile uygun olarak kadınlarda erkeklerden yüksektir. Leptin insanların aksine kemirgenlerde erkeklerde daha fazladır. Kadınlarda leptin uyarımı östrojen tarafından ve erkeklerde leptin bastırılması testosteron tarafından sağlanır.³⁶ Kadınlarda hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrasında önemli ölçüde yüksek leptin düzeyleri bulunmuştur.¹³

HİPOLEPTİNEMİ

Ağırlık kaybı, açlık, Tip 1 diyabet ve soğuk serum leptin düzeylerini azaltmaktadır.²⁷ Düşük vücut ısısı, hiperfaji, düşük enerji kullanımı, immün bozukluklar ve kısırlık aç hayvanlarda gözlenmiştir.¹⁴ Aç iken leptin vücut yağındaki azalma ile orantısız olarak düşer.²⁹ Plazma leptin seviyesindeki düşüşler açlığa tepkiyi harekete geçirir, artan leptin seviyesi ise obeziteye tepkiyi ortaya çıkartır.¹⁴

Normal kilodaki kadınlarda yüksek yağlı ve düşük karbonhidratlı öğünler, düşük yağlı ve yüksek karbonhidratlı öğünlerden daha az plazma insülinin yükselmesine neden olmuştur. Bu durum 24 saatlik bir periyot boyunca, dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını azaltmıştır.¹⁵ Leptin konsantrasyonlarındaki bu azalma, büyük olasılıkla adipoz dokudaki insülinin aracılık ettiği azalmış glukoz metabolizmasının bir sonucudur.⁶ İnsanlarda diyetle sağlanmış kilo kayıpları plazma leptin konsantrasyonunun azalmasına yol açar. Düşük leptin

düzeyi, kilonun geri kazanımı için güçlü bir uyarıcıdır. Leptin seviyesi düşük fareler, sayısız endokrin ve metabolik anormallikler gösterirler.¹⁴ Düşük leptin düzeyi, görünürde sağlıklı olan populasyonlarda obeziteye yatkınlık kazandırabilir.¹⁶

GRELİN

GRELİN HORMONU ÜRETİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Grelın ve motilin, barsak-beyin ekseninin çeşitli fonksiyonlarının regülasyonuna katkıda bulunan gastrointestinal peptitlerin yeni bir ailesini temsil ederler.³⁷ Midenin grelinin dolaşımını sağlamada en büyük kaynak olduğu ve gastrektomiden sonra diğer dokuların, grelin seviyesini korumak için oluşan eksiği telafi ettiği sonucuna varılmıştır. İnsanlarda ağırlıklı olarak midede, az olarak da barsak, böbrek ve plasentada, ayrıca hipofizde, hipotalamusta, pankreasta, karaciğerde ve testiste üretilmektedir.³⁸ Gastrik grelin sekresyonu somatostatın, kortistatin, tiroid hormonları ve insülin tarafından güçlü bir şekilde azaltılırken, kolesistokinin ve gastrin tarafından uyarılır.³⁹ Büyüme hormonu, leptin, melatonin, tiroid hormonları, glukagon ve parasempatik sinir sistemi grelin metabolizmasında rol oynamaktadır.⁴⁰ Azalan büyüme hormonu sekresyonu grelin aktivitesinde yaş ile ilişkili azalmayı yansıtır.⁴¹

GRELİN HORMONUNUN ETKİLERİ

Grelın insanlarda ve hayvanlarda yiyecek alımını ve yağlanmayı artırır.⁴² Hipotalamik ve peptiderjik sistemler iştah ve metabolizmanın merkezi regülasyonunda rol oynar. Grelinin; iştah, enerji kullanımı, vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkisi, enerji dengesinin merkezi regülasyonundaki zorluğa başka bir bileşen ilave eder. Grelın ve en azından bazı reseptör antagonistlerinin uygulanması, pozitif enerji dengesi oluşturur ve artan gıda alımı ile azalan yağ oksidasyonu yoluyla kemirgenlerde yağlanma artar.⁴¹ Grelinin uzun süreli enjeksiyonu sonucunda gıda alımı gitikçe artmış, enerji harcanması düşmüş ve vücut ağırlık kazancı meydana gelmiştir.⁴³ Grelinin kronik olarak verilmesi sonucunda yağ yıkımı ve lipolizin azaldığı gözlenmiştir.⁴⁴ Grelinin rodentlerdeki gıda alımını uyarıcı etkisi doza bağımlıdır.⁴⁵ Grelın

besin maddesi seçiminin düzenlenmesinde rol oynayabilir.⁴⁶ Bir öğünün yenmesinden sonra grelinin baskılanması, normal ağırlıktaki insanlara kıyasla obezlerde daha düşüktür.⁴⁷

Date ve ark., yüksek glukoz konsantrasyonlarında grelinin, insülin salınımını uyardığını bildirmişlerdir.⁴⁸ İnsanlarda intravenöz (IV) grelin uygulanmasının akut olarak insülin salınımını artırması sonucu, insülin direnci ve glukoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir.⁴⁹ Yem tüketimi ve glukoz dengesini etkileyen grelin, fruktoz ile beslenmeden sonra artan vücut yağını daha da artırabilir.¹⁵ İnsanlara IV grelin enjeksiyonunun yapılması kan basıncında azalmaya yol açmaktadır.⁵⁰ Ayrıca glukoz metabolizması ve kardiyovasküler etkiler ile birlikte neoplastik tiroid, meme ve akciğer hücre dizileri üzerine de antiproliferatif etkilere sahiptir.⁴¹ Grelinin gastrik asit sekresyonu üzerine etkisine asetilkolin aracılık eder.⁴⁸

Grelinin memeliler kadar memeli olmayan tavuk, balık ve kurbağa gibi omurgalılarda da büyüme hormonu salınımını uyardığı gösterilmiştir.⁵¹ IV grelin uygulanmasının sağlıklı kişilerde büyüme hormonu salınımını ve dolayısıyla ACTH, kortizol ve prolaktin düzeylerini hafifçe artırdığı saptanmıştır.⁵² Büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin yanında grelin, gastrik motilite ve asit sekresyonunun kontrolü ile endokrin pankreatik fonksiyon üzerine de etkilidir.⁴¹ Büyüme hormonu, sistemik grelin salınımını engelleyebilir.³⁸ Obezite, düşük büyüme hormonu ve düşük grelin düzeyleri ile karakterizedir, fakat birçok çalışmada bu iki parametre arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.⁵³ Grelinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin, büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir.⁴⁵

GRELİN HORMONUNUN GÖREVLERİ

Büyüme hormonunun bugün bilinen en güçlü salgılatıcısı grelindir. Grelın, glukoz oksidasyonunu destekler.⁴² Grelinin, enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu düşünülmektedir.⁵⁰ Enerji dengesi durumu hakkında

santral sinir sistemini bilgilendirerek leptin hormonunu tamamlayıcı olabilir.⁴¹ Grelinin vücut ağırlığı üzerindeki rolünün, büyük olasılıkla insülin düzenlenmesi sonucu olduğu, yağ kütlesi veya yağ dağılımı ile değişmediği gösterilmiştir.⁵⁴

PLAZMA GRELİN DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dolaşımda bulunan grelinin % 30 kadarı gastrointestinal kaynağıdır.³⁹ Dolaşımdaki düzeyleri insanlarda midenin boşalma zamanı arasında korelasyon mevcuttur.⁵⁵ Yemeklerden önce dolaşımdaki seviyeleri artar. Dolaşımdaki grelin düzeylerinin öğün öncesi artışı, onun yemek yeme isteğini başlatan bir açlık sinyali olduğunu göstermektedir.⁵⁶ Plazma grelin seviyeleri, dolaşımdaki insülin ve glukozun yükselmesine ve/veya gastrointestinal lümendeki besinlere tepki olarak yemek yendikten sonra düşer.¹³ Plazma grelin düzeyi, yemekten sonraki bir saat içinde minimum seviyelere düşmektedir. Gün içerisinde midedeki grelin düzeyinin gıda alımı ile baskılandığı, gece boyunca açlık ile birlikte arttığı görülmektedir.⁵⁰

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, grelin düzeylerinin vücut yağ kütlesi, adipoz doku genişliği, plazma insülin düzeyleri, plazma glukoz konsantrasyonları ve plazma leptin düzeyleri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Dolaşımdaki grelin düzeylerinin, fazla su alımı ile oluşturulan mide şişkinliği tarafından değil, glukoz tarafından düşürüldüğü, pozitif enerji dengesi durumlarında azaldığı, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda olduğu kadar beslenme bozukluğunda da arttığı ileri sürülmüştür.⁵⁷ Oral veya IV glukoz uygulanması plazma grelin düzeylerini düşürür.⁵⁸ İnsülinin kemirgen ve insanlarda dolaşımdaki grelini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁶

Leptinin verilmesi grelinin düzeylerini düşürmez.⁵⁹ Düşük protein diyeti ile beslenmede grelin düzeyleri artar ve yüksek yağlı diyetle beslenmede düşer.⁶⁰ Düşük kalori diyetiyle beslenen kişilerde yüksek grelin düzeyleri bulunmuştur.⁶¹ Kısıtlanmış kalori diyeti ile çok az derecede kilo kaybından sonra bile grelin konsantrasyonu oldukça artmıştır.¹³ Normal farelere büyüme hormonu uygulanması ile, dolaşımdaki grelin seviyelerinin azaldığı ve hipofizektomili farelerde

seviyelerin 3 kat arttığı kanıtlanmıştır.³⁸ Belirgin fazla iştah ve obezite ile karakterize genetik bir hastalık olan Prader-Willi sendromlu hastalarda, dolaşımdaki grelin bariz olarak yükselmiştir.⁶²

Plazma grelin konsantrasyonları obezlerde düşük, zayıflarda yüksektir ve diyet ile teşvik edilen kilo azalması, dolaşımdaki grelin konsantrasyonlarını artırır.⁶³ Grelın düzeyleri düşük enerji diyetleri, kansere bağlı anoreksi ve kaşeksi, anoreksiya nervoza, kronik kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri sonucunda kilo kaybına cevaben artmaktadır.⁴⁴ Grelın seviyeleri diyetten ve cerrahi kilo kaybindan sonra artar ve bu artış kilo kaybı düzeyi ile ilişkilidir.⁶⁴ Faraj ve ark.nın çalışmasında, plazma grelin seviyelerinin kilosu sabit deneklerde değişmediği, fakat kilo vermekte olan deneklerde yaklaşık %60 yükselmiş olduğu gözlemlenmiştir.¹³ Cummings ve ark., kilosu sabit olan deneklerde gastrik baypas ameliyatından sonra grelin konsantrasyonunun düşük kaldığını bildirmişlerdir.⁶³

ADİPONEKTİN

Kollajen benzeri bir yapıya sahip olan adiponektin, insülinin aktivitesini artırır.⁹ Farelere adiponektin uygulanması ile insülin duyarlılığı artar, hepatik glukoz üretimi azalır, kaslarda yağ oksidasyonu artar ve insülin direnci yok olur.¹⁰ Gelişen insülin duyarlılığına ilave olarak, adiponektinin kanıtlanmış etkilerinden biri de TNF- α üretiminin inhibisyonu ve aort endotel hücrelerine monosit adezyonudur.⁶⁵ Lipodistrofi olan ve şiddetli insülin direncine sahip hastalarda adiponektin düzeyi düşük saptanmıştır.⁶⁶ Düşük adiponektin seviyelerinin insanlarda insülin direncini geliştirdiği tahmin edilmektedir. Kafkasyalılar ile Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada, hipoadiponektineminin yağlılık derecesinden çok, insülin direnci derecesi ile daha fazla ilgili olduğu bulunmuştur.¹¹

Dolaşımdaki düzeyleri obezitede düşüktür ve kilo kaybı ile birlikte artar.³⁸ Faraj ve ark., neredeyse bütün deneklerde gastrik baypas ameliyatından sonra, kilo kaybına yanıt olarak adiponektin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir.¹³ Klinik çalışmalarla elde edilen veriler obezite ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların, karaciğer

hastalıklarının ve bazı kanser türlerinin geniş bir spektrumunun gelişiminde, hipoadiponektineminin nedensel bir rolü olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle adiponektin bu hastalıklar için bir teşhis parametresi olduğu kadar, çekici bir terapötik hedef olarak da büyük söz sahibidir.²⁸ Cinsiyetin adiponektin düzeyleri üzerinde etkisi vardır. Kadınlar erkeklerden daha yüksek konsantrasyonlara sahiptir.³⁸

SONUÇ

Geçmiş yıllarda adiposit metabolizması ile ilgili önemli ve heyecan verici bilgiler edinilmiş ve lipoliz gibi işlemlerin nasıl kontrol edildiği daha iyi anlaşılmıştır. Yakın zamanda özellikle lipit damlalarını çevreleyen proteinlerin rolü ile adipositlerdeki kolesterol metabolizması üzerine daha fazla gelişme beklenmektedir. Obezitede leptin direnci altında yatan mekanizmalar ve leptin ile insülinin obeziteyle ilişkili metabolik anormalliklere yol açan beyin ve perifer dokularla nasıl etkileşime girdiği önemli sorulardır. Enerji dengesi, nöroendokrin fonksiyon ve çeşitli fizyolojik fonksiyonlar üzerine leptin ile grelinin etkilerinin anlaşılmasında, son 15 yılda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Normal ve hastalık durumlarında leptin ve grelin biyolojisinin karakterizasyonundan, obezite ve ilgili metabolik hastalıkların teşhis ve tedavisinde yararlanılabilir. Leptin veya leptin agonistleri, obezitenin tedavisi ve diğer bozukluklar için (örneğin; lipodistrofi) kullanılabilir.

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, obezite ile ilgili metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların geniş bir spektrumunun, karaciğer hastalıklarının ve bazı kanser tiplerinin gelişiminde hipoadiponektineminin nedensel rolünü desteklemektedir. Bu nedenle adiponektin, bu hastalıkların teşhis parametresi olarak hizmet etmek adına büyük ümit vermektedir. Bununla birlikte, adiponektinin yapı ve fonksiyonu arasındaki ilişki üzerine birçok temel sorunun yanıtlanması gerekmektedir. Özellikle adiponektinin oligomerik kompleks oluşumunun, çeşitli patofizyolojik şartlar altında nasıl düzenlendiği ile farklı adiponektin oligomerlerinin neden farklı fonksiyonlara sahip olduğunu ortaya koymak için daha fazla araştırma gereklidir.

KAYNAKLAR

- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(8):327-32.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62(1):413-37.
- Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(28):10434-9.
- Stępień M, Wlazeł RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M, et al. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients - pilot study. *Arch Med Sci* 2012;8(3):431-6.
- Machado MV, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Proença H, Cortez-Pinto H. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(10):1166-72.
- Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(1):51-9.
- Ríos-Lugo MJ, Cano P, Jiménez-Ortega V, Fernández-Mateos MP, Scacchi PA, Cardinali DP, et al. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pineal Res* 2010;49(4):342-8.
- Sofer S, Eliraz A, Kaplan S, Voet H, Fink G, Kima T, et al. Changes in daily leptin, ghrelin and adiponectin profiles following a diet with carbohydrates eaten at dinner in obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(8):744-50.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277(29):25863-6.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type-2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270(45):26746-9.
- Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1594-602.
- Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(10 Pt 2):S1-14.
- Teff KL, Elliott SS, Tschöp M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2963-72.
- Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussel R, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001;414(6859):34-5.
- Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology* 1999;140(2):1009-12.
- Elimam A, Knutsson U, Bronnegard M, Stierma P, Albertsson-Wikland K, Marcus C. Variations in glucocorticoid levels within the physiological range affect plasma leptin levels. *Eur J Endocrinol* 1998;139(6):615-20.
- Dagogo-Jack S. Human leptin regulation and promise in pharmacotherapy. *Curr Drug Targets* 2001;2(2):181-95.
- Comba B, Karakuş K, Comba A. [The usage of ghrelin and leptin hormones in livestock]. *İğdir Univ J Inst Sci Tech* 2015;5(1):99-105.
- Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1577-86.
- Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(4):28-32.
- Ünal M. Leptin. *İstanbul Üniv Tıp Fak Derg* 2004;67(1):62-7.
- Banks WA, DiPalma CR, Farrel CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides* 1999;20(11):1341-5.
- Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, Kalamani V, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Sex differences in circulating human leptin pulse amplitude: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):4140-7.
- Dursun N. [Cardiovascular effects of leptin]. *Erciyes Tıp Derg* 2005;27(4):167-76.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005;174(6):3137-42.
- Jackson MB, Ahima RS. [Leptin]. Xu A, Wang Y, Lam KSL. [Adiponectin]. Part. 1. *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. In: Fantuzzi G, Mazzone T, eds. 1sted. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2007. p.35-59.
- Lord G. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394(6696):897-901.
- Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275(5296):88-90.
- Pikavance L, Tadayyon M, Williams G, Vernon RG. Lactation suppresses diurnal rhythm of serum leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;248(1):196-9.
- Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, et al. Role of leptin in pregnancy-a review. *Placenta* 2002;23(16):80-6.
- Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M, Rao CV, Dey DK, Satyanarayana S. Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestris* extract on weight loss. *Diab Obes Metab* 2004;6(3):171-80.
- Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):1-11.
- Chen S, Ogawa A, Ohneda M, Unger RH, Foster DW, McGarry JD. More direct evidence for a malonyl-CoA-carnitine palmitoyltransferase I interaction as a key event in pancreatic beta-cell signaling. *Diabetes* 1994;43(7):878-83.
- Pardridge WM. Receptor mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev* 1986;7(3):314-30.
- Folwaczny C, Chang JK, Tschöp M. Ghrelin and motilin: two sides of one coin? *Eur J Endocrinol* 2001;144(4):R1-3.
- Edén Engström B, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5193-8.
- Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and body energy homeostasis. *Growth Genet Horm* 2004;20(1):1-8.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85(2):495-522.

41. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440(2-3):235-54.
42. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5992.
43. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409(6817):194-8.
44. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120(2):337-45.
45. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407(6806):908-13.
46. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284(2):E313-6.
47. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2984.
48. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(3):904-7.
49. Muller AF, Janssen JA, Hoffand LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, et al. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):590-3.
50. Ukkola O. Ghrelin and insulin metabolism. *Eur J Clin Invest* 2003;33(3):183-5.
51. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and regulation of food intake and energy balance. *Mol Interv* 2002;2(8):494-503.
52. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4908-11.
53. Murdolo G, Lucidi P, Di Loreto C, Parlanti N, De Cicco A, Fanelli C, et al. Circulating ghrelin levels of visceral obese men are not modified by a short-term treatment with very low doses of GH replacement. *J Endocrinol Invest* 2003;26(3):244-9.
54. 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(12):5747-52.
55. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24(6):RC19-21.
56. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50(8):1714-9.
57. Guallilo O, Lago F, Gómez-Reino J, Casaueva FF, Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Lett* 2003;552(2-3):105-9.
58. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):240-4.
59. Davis ME, Pemberton CJ, Yandle TG, Lainchbury JG, Rademaker MT, Nicholls MG, et al. Urocortin-1 infusion in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1402-9.
60. Erdmann J, Lippel F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003;116(1-3):101-7.
61. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141(11):4255-61.
62. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002;8(7):643-4.
63. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Eng J Med* 2002;346(21):1623-30.
64. Holdstock C, Engström BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3177-83.
65. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma adiponectin. *Circulation* 1999;100(25):2473-6.
66. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941-6.