

## SAĞLIKTA VE HASTALIKTA GHRELİN'İN ROLÜ

(DERLEME)

(Ghrelin in Health and Disease)

(A Review)

**Fehmi ARIKAN<sup>1</sup>**

**Hamdi UYSAL<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA.

**Geliş Tarihi:** 01.06.2011

**Kabul Tarihi:** 28.07.2011

### ÖZET

Ghrelin 28 aminoasitten oluşan, memeli hayvanlar dışında balık, tavuk ve kurbağa gibi diğer omurgalı türlerde de var olan iştah açıcı bir peptid hormondur. Özellikle mideden salınan ghrelin'in diğer sentez merkezleri bağırsaklar, beyin, böbrekler, pankreas ve testislerdir. Ghrelin reseptörleri ise en çok arkuat ve ventromedial çekirdekler ile hipokampusta bulunur. Ghrelin'in 1999 yılındaki keşfinden bu yana başta büyüme hormonu salgılatıcı ve gıda alımını arttırıcı özelliği olmak üzere pek çok fonksiyonu ortaya çıkarılmıştır. Son yıllarda ise, enerji dengesini kontrol eden sistemdeki rolünün yanı sıra sahip olduğu yangı baskılayıcı özellikleri de mercek altına alınmıştır. Enerji metabolizmasında değişikliklere neden olan hastalıklarda ghrelin düzeylerinde de değişiklikler gözlenir. Bu derlemede ghrelin'in sağlıklı bir metabolizmadaki fonksiyonları ile hastalıklardaki değişimleri incelenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Ghrelin, fonksiyon, sağlık, hastalık.

### SUMMARY

Ghrelin, an orexigenic peptide hormone consisting 28 amino acids, is found not only in mammal species but also in other vertebrates such as fish, frog, and chicken. It is expressed mainly by stomach but intestines, brain, kidneys, pancreas, and testicles are among the other expression centers. Ghrelin receptors are abundant in arcuate and ventromediale nuclei and in hippocampus. Since its discovery in 1999, several functions of ghrelin have been identified. Ghrelin promotes Growth Hormone release and increases food intake. In addition to its main role in the mechanism controlling energy balance, the anti-inflammatory affect of ghrelin has also been focused in recent years. Ghrelin levels may change in the dysfunctions affecting the energy balance. In this review, the main functions of ghrelin in a healthy metabolism as well as changes in diseases have been summarised.

**Keywords:** Ghrelin, function, health, disease.

## GİRİŞ

### TARİHÇE

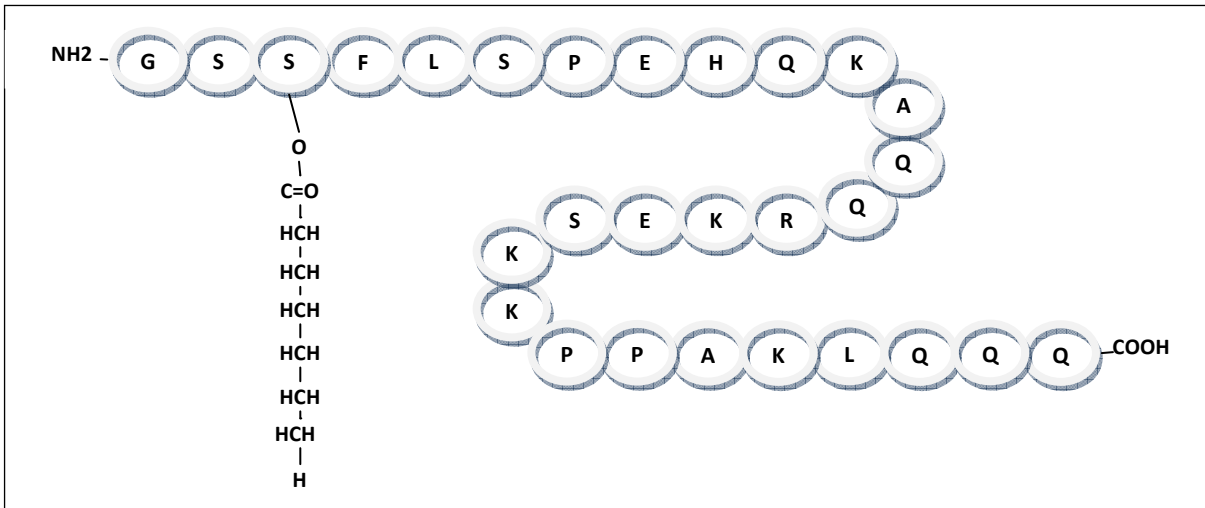
Bowers ve arkadaşları (9), 1976 yılında bazı opioid peptid türevlerinin herhangi bir opioid aktivite göstermediklerini, bunun yerine zayıf bir büyüme hormonu salgılatıcı etkileri olduğunu belirlemişler ve bunları Büyüme Hormonu Salgılatıcı Madde (BHSM) olarak adlandırmışlardır. 1984 yılında, kuvvetli bir BHSM olan BHSM-6 sentezlenmiştir (10). Bir heksapeptid olan BHSM-6'nın hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda klinik kullanım olasılığı olduğu gösterilmiştir (43). Smith ve arkadaşları tarafından 1993 yılında ilk peptid yapıda olmayan BHSM olan L-692, 429 sentezlenmiştir (54). 1996 yılında BHSM reseptörü tanımlanmıştır (29). Pek çok araştırma grubu beyin, hipofiz veya hipotalamus gibi büyüme hormonu salgılatıcı

madde reseptörü sentezinin olduğu bilinen bölgelerden endojen BHSM reseptörü ligandı izole etmeye çalışmış ancak başaramamışlardır (24).

Kojima ve arkadaşları 1999 yılında BHSM reseptörünün endojen ligandını mideden izole etmişler ve ghrelin adını koymuşlardır (37).

### KİMYASAL YAPISI

Ghrelin, 28 amino asitten oluşan ve motilin ile % 36 oranında yapısal benzerlik gösteren bir peptid'dir (4). Bir açıl transferazın etkisi ile ghrelin molekülünün 3. pozisyonunda yer alan serinin hidroksil grubu bir oktanoik asit ile esterleşir. Bu esterleşme ghrelin molekülünün hidrofobik özelliğini artırır ve biyolojik aktivitelerinin çoğu için gereklidir (Şekil 1), (27, 37).



Şekil 1. Sıçanlarda ghrelin'in yapısı.

Ghrelın bir yağ asidi tarafından modifiye edildiği bilinen ilk peptid hormon olgusudur. Sıçan ve insan ghrelın'leri yalnızca iki amino asit kalıntısı yönünden farklılık gösterirler (37).

Ghrelın'ın mideden izole edilmesi çalışmaları esnasında peptidin birkaç değişik küçük şekli daha izole edilmiştir (28). Bunlar 3. pozisyondaki serinde meydana gelen açillenmenin tipine göre 4 farklı grupta toplanırlar: Bunlar, açillenmemiş, oktanlanmış, dekanlanmış ve dekenlenmiş şekillerdir. Bulunan tüm peptidler 27 veya 28 amino asit uzunluğundadır ve iki alternatif metabolik yol üzerinden ve aynı ghrelın öncüsünden oluşurlar. Her ne kadar ghrelın'ın en aktif formu oktanlanmış form gibi görünse de dolaşımdaki ghrelın'ın çoğunluğu (% 80 ile % 90) açillenmemiş olarak bulunur. Ghrelın reseptörüne bağlanamaması ve aktive edememesinden bekleneceği üzere açillenmemiş ghrelın'ın endokrin sistem üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (27, 37).

### **GHRELİN SENTEZLENEN DOKULAR**

Ghrelın başlıca midenin fundus mukozasında yer alan oksintik bezlerdeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (51). Ghrelın immünreaktif hücreler aynı zamanda duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunurlar (15, 27, 51). Bu organlar dışında az miktarda olmakla birlikte beyinde (27, 37), pankreasta (16), böbreklerde (22) ve testislerde de (8) ghrelın sentezinin yapıldığı gösterilmiştir.

### **GHRELİN RESEPTÖRÜ**

Ghrelın reseptörü veya Büyüme Hormonu Salgılatıcı Madde Reseptörü (BHSMR), 7 transmembran bölgesine sahip tipik bir G protein bağlı reseptördür (29, 43, 55).

Ghrelın reseptörü mRNA'sı arkuat ve ventromedial çekirdekler ile hipokampusta belirgin bir biçimde sentezlenir (24, 29, 46). Büyüme Hormonu Salgılatıcı Madde Reseptörü mRNA'sı bunların dışında hipotalamik çekirdeklerde ve hipofizde bulunur.

Ghrelın reseptörleri kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, pankreas, mide, ince ve kalın bağırsaklar, yağ dokusu ve bağışıklık hücreleri gibi pek çok perifer doku ve organda da bulunmaktadır (22, 24).

### **GHRELİN'İN ETKİ MEKANİZMASI**

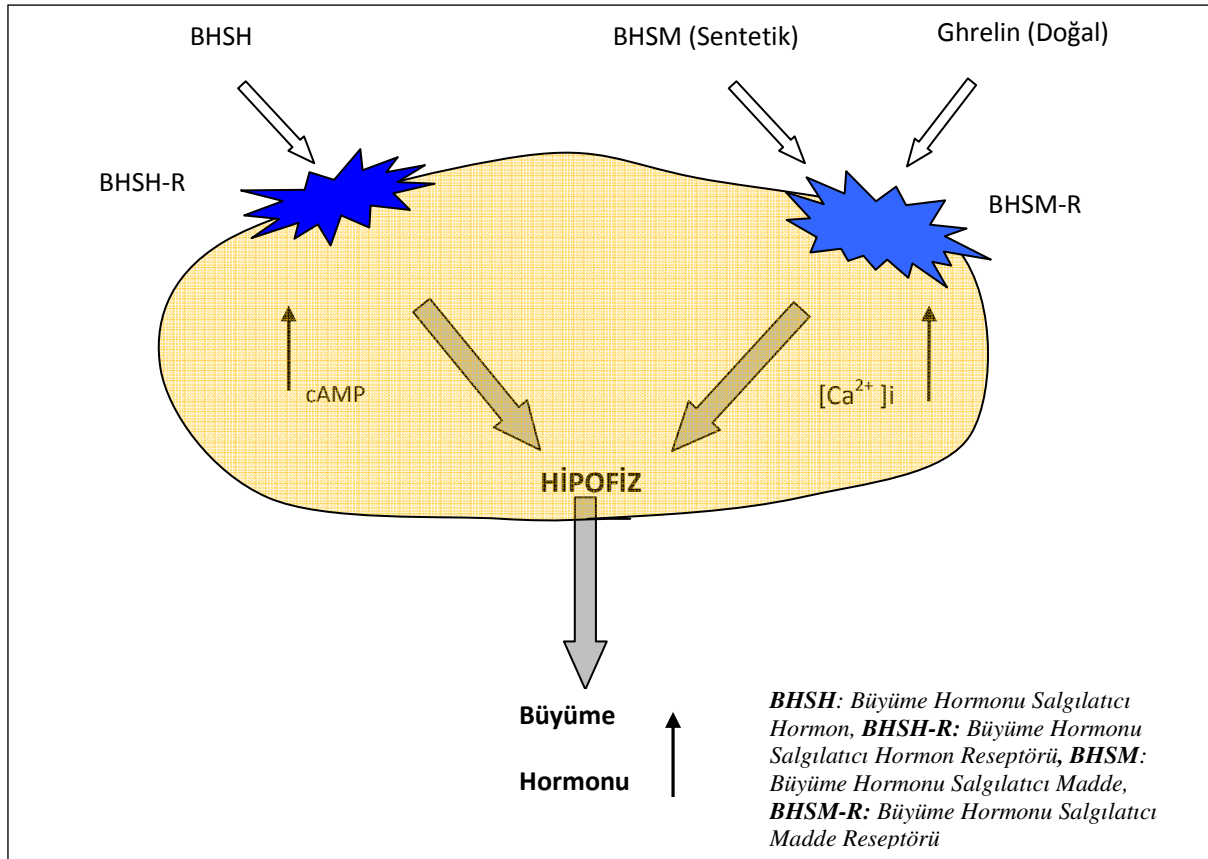
Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (BHS), BHS reseptörüne etkiyerek ikincil bir haberci gibi çalışacak olan hücre içi siklik AMP'yi artırır. Öte yandan, ghrelın gibi BHSM'lerin farklı bir reseptöre etkidiği ve inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) sinyal iletim yolu ile hücre içi Ca<sup>2+</sup> yoğunluğunu artırdığı ortaya çıkarılmıştır (38). (Şekil 2).

### **GHRELİN SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ**

Ghrelın salınımının kontrolünde en önemli faktör beslenmedir. Açlıkta ghrelın düzeyi yükselirken gıda alımıyla düşer (1, 12, 58). Ghrelın salınımının kontrolüne karışan

faktörlerin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte kan glikoz düzeyi önemli olabilir; ağızdan veya damar içi yolla verilen glikoz plazma ghrelin düzeyini düşürür (42). Su alımı sonucu oluşan midede doluluk hissi ghrelin salınımını etkilemez, yani midenin mekanik uyarımının ghrelin salınımında etkisi

yoktur. Ancak ghrelin salınımı yemeğin hazırlanış şekline etkilenebilir, örneğin bol yağlı bir yemek ghrelin salınımını azaltır (23). Plazma ghrelin düzeylerinde geceleri artış olduğu gözlenmiştir. Ghrelin seviyesi uyku sırasında yükselmiş ve bu yükseliş obezlerde veya uykusuzluk ile yavaşlamıştır (20).



Şekil 2. Ghrelin'in Sentezi - Etki mekanizması.

## GHRELİN'İN FONKSİYONLARI BÜYÜME HORMONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Ghrelin büyüme hormonu (BH) salınımını hem in vitro hem de in vivo ortamda doza bağımlı biçimde uyarır (2, 3, 16, 37). Ghrelin'in tavuk (33), balık (34) ve kurbağa (32) gibi memeli olmayan omurgalılarda da

BH salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Bu in vivo araştırmalar ghrelin'in etkin bir BHSH olduğunu doğrulamıştır.

Süt sığırlarında yapılan bir çalışmada plazma ghrelin düzeyinin süt veren sığırlarda süt vermeyenlere göre yükselmiş olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada BHSH'un büyüme dönemindeki sığırlarda büyüme hormonu seviyesinde etkin olduğu, ghrelin'in

ise özellikle erken dönem süt veren sığırlardaki büyüme hormonu artışında etkili olduğu belirtilmiştir (31).

Sıçanlarda yapılan bir deneyde açlık döneminde karaciğer ve beyaz yağ dokularındaki lipid metabolizmasının ghrelin'den bağımsız olduğu ancak merkezi ghrelin uygulamasının hem beyaz yağ dokularında hem de karaciğerde yağ depolanmasını büyüme hormonundan bağımsız olarak kolaylaştırdığı ortaya konmuştur (52).

### **GHRELİN'İN İŞTAH UYARICI ROLÜ**

Ghrelin sıçanların serebral ventrikülüne enjekte edildiğinde gıda alımı güçlü bir biçimde uyarılmaktadır. Tüm iştah arttırıcı peptidler arasında ghrelin'in en güçlüsü olduğu bulunmuştur. Ghrelin'in kronik beyin içi enjeksiyonu gıda alımını arttırıp enerji harcamasını azaltarak vücut ağırlığında artışa neden olur. Ghrelin'in yalnızca beyin içi değil damar içi ve deri altı enjeksiyonlarının da gıda alımını arttırdığı gösterilmiştir (46, 62). Kış uykusuna yatan hayvanlar üzerinde yapılan bir araştırmada ghrelin uygulamalarının gıda alımı, vücut kitlesi ve lokomotor aktivitede belirgin bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (26).

Koyunlarda yapılan bir çalışmada (30), programlı beslenen hayvanlarda yemek öncesi artış gösteren plazma ghrelin düzeyinin gönüllü gıda alımında bir etkisi olmadığı ancak yemek sonrası artış gösteren büyüme hormonu düzeyinde etkin olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmada ghrelin'in koyunlarda beslenme

davranışı üzerinde belirgin bir etken olmadığı ancak büyüme hormonu salınımını dolaylı yoldan etkilediği ortaya konmuştur.

Sığırlarda ve keçilerde yapılan başka bir araştırmada (25), plazma ghrelin düzeyinin sığırlarda yemlemeden bir saat sonra belirgin bir biçimde düştüğü ve sonrasında yeme öncesi düzeye tekrar yükseldiği tespit edilmiştir. Keçilerde ise ghrelin uygulaması doza bağımlı biçimde plazma büyüme hormonu seviyesini büyük ölçüde arttırmıştır. Bu sonuçlar ghrelin'in evcil hayvanlarda büyüme hormonu ve beslenmenin düzenlenmesinde etkin bir rol oynadığını göstermektedir.

### **MİDE-BAĞIRSAK SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Ghrelin'in damar içi uygulaması doza bağımlı olarak mide asidi salınımını ve mide hareketliliğini uyarır (19). Ghrelin, mide asiti salınımını Nervus Vagusu uyararak arttırır (17).

### **KALP-DOLAŞIM SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Damar içi yoldan verilen ghrelin nabızda değişikliğe neden olmaksızın atardamar basıncını düşürür (44). Ghrelin aynı zamanda kardiyak indeksi ve atım hacmini arttırır. Yeni doğan sıçanlarda yapılan bir çalışmada (64), ghrelin'in hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyonda iyileştirici etkinliğinin olduğunu ve bunu fosfo-GSK3 $\beta$ / $\beta$ -katenin salınımını düzenleyerek gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

Ghrelin'le tedavi edilen ve kronik kalp yetmezliği olan sıçanlar aynı hastalığa sahip

plasebo ile tedavi edilen kontrol grubuna oranla daha yüksek sistolik hacim ve atım hacmi göstermişlerdir (45).

### **SİNİRSEL ETKİLERİ**

Ghrel'in memelilerde yavaş dalga uykusunu tetiklediği gösterilmiştir (61). Son çalışmalar ghrel'in strese karşı verilen davranışsal yanıtlar üzerinde de etkin olabileceğini kanıtlamıştır. Ghrel'in kemirgenlerde anksiyete yapıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (11). Ghrel'in hipokampus, amigdala ve arka raphe çekirdeğine enjeksiyonu kesin ve doza bağımlı bir şekilde ratlarda akılda tutabilme yeteneğini yükseltir. Ghrel'in iris kaslarındaki salınımı ve etkilerini araştıran Rocha-Sousa ve arkadaşları (50), ghrel'in iris kaslarında yerel olarak üretildiğini ve hem kasıcı hem de genişletici iris kasları üzerinde gevşetici bir etki yaptığını göstermişlerdir.

### **BAZI HORMONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

Beyin içi ghrel'in Adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortikosteron, prolaktin ve kortizol salınımını uyarır (3, 56).

### **GHRELİN'İN HAYVAN HASTALIKLARINDAKİ DEĞİŞİMİ VE SAĞALTIMDAKİ POTANSİYEL ROLÜ**

**Sinir Sistemi:** Kristensson ve çalışma arkadaşları (40), akut psikolojik stresin ghrel'in düzeyine olan etkisini araştırmışlar ve akut stresin serum ghrel'in düzeyini % 40-85 oranında artırdığını göstermişlerdir.

Farelerde ghrel'in deneysel nöropatilerde tedavi edici bir rol üstlenebileceği ortaya konmuştur (41). Ghrel'in uygulaması motor ve duyuusal sinir iletim hızındaki düşüşü durdurmuş ve sıcaklık duyusunu normalleştirerek 8-izoprostaglandin  $\alpha$  gibi oksidatif stres belirteçlerinin plazma düzeylerini düşürmüştür.

**Yangı:** Sibilia ve ekibinin (53), ratlarda deneysel olarak oluşturulan ödem ve hiperaljezi gelişimine beyin içi, periton içi ve avuç içi ghrel'in enjeksiyonlarının yapacağı etkiyi inceledikleri çalışmada santral veya periferik ghrel'in uygulanmasının yangı ve hiperaljezi gelişimini baskıladığı ortaya konmuştur.

Otero ve arkadaşları (48), ratlarda adjuvan aracılı eklem iltihabında ghrel'in düzeylerinde değişim olup olmayacağını görmeyi amaçladıkları bir çalışmada artritli ratlarda kısmî düzelmenin görüldüğünü, deney sonuna kadar olan sürede kontrol grubuna göre kilo alımında belirgin bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Ajuvan aracılı eklem iltihabında vücut ağırlığının ayarlanması sürecine bağlı olarak ghrel'in düzeylerinde dengeleyici değişimler görüldüğü, romatoid artrit hastalarındaki kronik ghrel'in düzeyi dengesizliğinin ise bu gastrik hormonun başka faktörlerle birlikte yangı stresi durumlarında metabolik durumun ayarlanmasında etkili olduğu kanısına varılmıştır.

Travmatik beyin hasarları sonrası Nervus Vagus ve ghrel'in yangı giderici etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada (6), ghrel'in Nervus Vagus'un sahip olduğu

yangı giderici etkinlikte önemli bir rol oynadığı ispatlanmıştır. Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada (36), ghrelin'in yüksek sıcaklık nedeni ile testislerde oluşan yangının hafifleşmesini sağladığı, bu nedenle de ghrelin'in testiküler hipertermiye bağlı dejenerasyonu baskılayıcı olabileceği gösterilmiştir.

**Böbrek Hastalıkları:** Kronik böbrek yetmezliği olan sıçanlarda ghrelin enjeksiyonu iskelet kası mitokondriyal oksidatif kapasitesini arttırmış ve bu da ghrelin'in hastaların hayatta kalabilirliği üzerinde pozitif bir faktör olabileceğini ortaya koymuştur (7).

Öte yandan Wang ve ark.'nın (60), yaptıkları bir araştırmada endotoksemi kökenli akut böbrek hasarlarının engellenmesinde ghrelin'in belirgin bir rolü olduğu ortaya konmuştur. Ghrelin'in böbrek koruyucu özelliği bir takım sitokinleri baskılamasından kaynaklanabilir.

**Mide-Bağırsak Hastalıkları:** Yapılan çalışmalar inflamatuvar bağırsak hastalıklarında serum adiponektin, resistin ve aktif ghrelin düzeylerinin arttığını, leptin düzeylerinin ise düştüğünü ortaya koymuştur (35).

Suzuki ve çalışma arkadaşları (57), serum ghrelin düzeylerinin ülseri olmayanlara göre gastrik veya duodenal ülseri olan hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Son zamanlarda yapılan bir araştırmada ekzojen ghrelin'in travmatik beyin hasarlarından kaynaklanan bağırsak fonksiyon bozukluklarını önlediği ve bunu inflamatuvar bir

sitokin olan TNF- $\alpha$  düzeyini azaltarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir (5).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada (63), ghrelin'in sepsiste görülen mide-bağırsak bariyer disfonksiyonunu iyileştirdiği ve bunu Nervus Vagusun uyarılmasını sağlayarak yaptığı ortaya konmuştur.

## İNSAN HASTALIKLARINDA GHRELİN

İnsanlarda gastrektomi, şişmanlık, hipertiroidizm gibi durumlarda ghrelin salınımı azalır. Anoreksi, kaşeksi, beslenme bozukluğu/yetersizliği, tip 1 diyabet, Prader-Willi Sendromu ve mide-bağırsak sistemi karsinoidleri gibi ghrelinomalarda ise ghrelin düzeyi yükselir (18, 39, 47, 49).

**Anoreksia Nervosa'lı** hastalarda ghrelin seviyesi yüksektir ve kilo alımı ile normale döner (49).

**Prader-Willi Sendromu**, hafif zekâ geriliği, artmış iştah/çok yeme, kısa boy, kas hipotonisi ve özel davranış bozuklukları ile seyreden karmaşık bir genetik bozukluktur. Prader Willi Sendromlularda ghrelin yüksekliği de gözlenir (18, 47).

**Alkolizmde** ghrelin düzeyleri yükselir ve alkol alımı kesildiğinde daha da yüksek seyreder. Ancak ghrelin ile alkol arzulama düzeyi arasında bir ilişki olmadığı bildirilmektedir (39).

## SONUÇ

Ghrelin hayvanlarda beslenme davranışlarında, insanlarda ise iştahın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

İnsanlarda büyüme hormonu, prolaktin ve ACTH'nin sekresyonunu stimüle eder. Bu ana etkilere ek olarak kardiyovasküler ve gastro intestinal sistem 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.

Hayvanlarda yapılan son çalışmalar ghrelin'in gıda alımını başlatmada, enerji metabolizmasında ve vücut ağırlığının kontrolünde kilit bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Ghrelin aynı zamanda büyüme hormonu salgılatıcı bir özelliğe de sahiptir. Ghrelin'in bu fonksiyonları dışında yangı giderici bir özelliği olduğu ve bunu genellikle N. Vagus'un uyarılması veya bazı sitokinleri baskılaması yoluyla sağladığı gösterilmiştir. Tüm bu fonksiyonlar ghrelin'i klinik uygulamalar yönünden çok önemli kılmaktadır. Ghrelin her geçen gün daha fazla sayıda insanı etkileyen obezite ile bağlantısı nedeni ile beşeri hekimlikte de üzerinde çok sayıda araştırma yapılan bir peptiddir. Kısa bir süre önce keşfedilmesine rağmen, üzerinde çok fazla sayıda çalışma yürütülen bu hormonun ileriki zamanlarda araştırmacıların daha da ilgisini çekeceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Ariyashu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2001): *Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans.* J Clin Endocrinol Metab, 86 : 4753–4758
2. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni, F, Ghigo E (2000): *Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans.* J Endocrinol Invest, 23 : 493–495
3. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E (2001): *Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone.* J Clin Endocrinol Metab, 86 : 1169–1174
4. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M (2001): *Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin.* Gastroenterology, 120 : 337–345.
5. Bansal V, Ryu SY, Blow C, Costantini T, Loomis W, Eliceiri B, Baird A, Wolf P, Coimbra R (2010): *The Hormone Ghrelin Prevents Traumatic Brain Injury Induced Intestinal Dysfunction.* Journal of Neurotrauma, 27: 2255–2260
6. Bansal V, Ryu SY, Lopez N, Alexan S, Krzyzaniak M, Eliceiri B, Baird A, Coimbra R (2011): *Vagal Stimulation Modulates Inflammation through a Ghrelin Mediated Mechanism in Traumatic Brain Injury.* Inflammation Online First, DOI: 10.1007/s10753-011-9307-7



7. **Barazzoni R, Zhu X, DeBoer M, Datta R, Culler MD, Zanetti M, Guarnieri G, Marks DL** (2010): *Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease.* *Kidney International*, 77: 23–28
8. **Barreiro ML, Gaytan F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M** (2002): *Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis.* *Biology of Reproduction*, 67: 1768–1776.
9. **Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Chang D, Hong A, Chang K** (1980): *Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro.* *Endocrinology*, 106: 663–667
10. **Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Hong A** (1984): *On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone.* *Endocrinology*, 114: 1537–1545
11. **Carlini VP, Monzon ME, Varas MM, Cragolini AB, Schioth HB, Scimonelli TN, De Barioglio SR** (2002): *Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats.* *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 299 : 739–743
12. **Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS** (2001): *A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans.* *Diabetes*, 50 : 1714–1719
13. **Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS** (2002a): *Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome.* *Nat Med*, 8 : 643–644
14. **Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ** (2002b): *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery.* *N Engl J Med*, 346 : 1623–1630
15. **Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M** (2002a): *The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats.* *Gastroenterology*, 123 : 1120–1128
16. **Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Yada T, Matsukura S** (2002b): *Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion.* *Diabetes*, 51 : 124–129
17. **Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S** (2001): *Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion.* *Biochem Biophys Res Commun*, 280 : 904–907
18. **Delparigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA** (2002): *High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab*, 87 : 5461–5464
19. **Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R** (2004): *Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells.* *Regul Pept*, 120 : 23–32

20. **Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, Schuld A** (2004): *Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 286: 963-967
21. **Gloria Baena M, Lomas-Romero IM, Pérez-Arana G, Blandino-Rosano M, Segundo C, Aguilar-Diosdado M, Lechuga-Sancho AM** (2010): *Effects of ghrelin treatment to promote proliferation of pancreatic islet in BB rats*. Endocrine Abstracts, 22: 329
22. **Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, Mcgee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M** (2002): *The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 87 : 2988-2991
23. **Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N** (2004): *Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner*. Clin Endocrinol, 60 : 382–388
24. **Guan XM, Yu H, Palyha OC, Mckee KK, Feighner, SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van Der Ploeg LH, Howard AD** (1997): *Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues*. Brain Res, 48: 23–29
25. **Hayashida T, Murakami K, Mogie K, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Horii Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami K** (2001): *Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role*. Domestic Animal Endocrinology, 21: 17-24
26. **Healy JE, Bateman JL, Ostrom CE, Florant GL** (2011): *Peripheral ghrelin stimulates feeding behavior and positive energy balance in a sciurid hibernator*. Hormones and Behavior, 59: 512–519
27. **Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K** (2000): *Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue*. Biochem Biophys Res Commun, 279 : 909–913
28. **Hosoda H, Kojima, M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K** (2003): *Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing*. J Biol Chem, 278 : 64–70
29. **Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Patrick RG, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH** (1996): *A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release*. Science, 273: 974–977
30. **Iqbal J, Kurose Y, Canny B, Clarke IJ** (2006): *Effects of Central Infusion of Ghrelin on Food Intake and Plasma Levels of Growth Hormone, Luteinizing Hormone, Prolactin, and Cortisol Secretion in Sheep*. Endocrinology, 147: 510-519
31. **Itoh F, Komatsu T, Yonai M, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y, Hodate K** (2004): *GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing*

- and lactating dairy cattle*. Domestic Animal Endocrinology, 28: 34-45
32. Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Koda A, Yamamoto K, Kitajima Y, Matsumoto M, Minamitake Y, Kikuyama S, Kangawa K (2001): *Bullfrog ghrelin is modified by n-octanoic acid at its third threonine residue*. J Biol Chem, 276 : 40441-40448
33. Kaiya H, Van Der Geyten S, Kojima M, Hosoda H, Kitajima Y, Matsumoto M, Geelissen S, Darras VM, Kangawa K (2002): *Chicken ghrelin: purification, cDNA cloning, and biological activity*. Endocrinology, 143 : 3454-3463
34. Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawauchi H, Kangawa K (2003): *Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout*. Endocrinology, 144 : 5215-5226
35. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA (2006): *Circulating Levels of Leptin, Adiponectin, Resistin, and Ghrelin in Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Dis, 12 : 100-105
36. Kheradmand A, Dezfoulian O, Tarrahi MJ (2011): *Ghrelin attenuates heat-induced degenerative effects in the rat testis*. Regulatory Peptides, 167: 97-104
37. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999): *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach*. Nature, 402: 656-660
38. Kojima M, Kangawa K (2005): *Ghrelin: Structure and Function*. Physiol Rev, 85 : 495-522
39. Kraus T, Schanze A, Gröschl M, Bayerlein K, Hillemecher T, Reulbach U, Kornhuber J, Bleich S (2005): *Ghrelin levels are increased in Alcoholism*. Alcohol Clin Exp Res, 29 : 2154-2157
40. Kristensson E, Sundqvist M, Astin M, Kjerling M, Mattson H, Dornonville C, Hakanson R, Lindström E (2006): *Acute psychological stress raises plasma ghrelin in the rat*. Regulatory Peptides, 134 : 114-117
41. Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M (2009): *Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 389: 405-408
42. Mccowen KC, Maykel JA, Bistran BR, Ling PR (2002): *Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents*. J Endocrinol, 175 : 7-11
43. Mckee KK, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, Smith RG, Van Der Ploeg RH, Howard AD (1997): *Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors*. Mol Endocrinol, 11 : 415-423
44. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K (2001): *Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 280 : 1483-1487

45. Nagaya N, Kangawa K (2003): *Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure*. *Curr Opin Pharmacol* 3 : 146–151
46. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001): *A role for ghrelin in the central regulation of feeding*. *Nature*, 409 : 194–198
47. Nicholls RD, Knepper JL (2001): *Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2 : 153–175
48. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O (2004): *Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats*. *Rheumatology*, 43 : 306–310
49. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M (2001): *Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa*. *Eur J Endocrinol*, 145 : 669–673
50. Rocha-Sousa A, Saraiva J, Henriques-Coelho T, Falcao-Reis F, Correia-Pinto J (2006): *Ghrelin as a novel locally produced relaxing peptide of the iris sphincter and dilator muscles*. *Experimental Eye Research*, 83 : 1179–1187
51. Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T (2002): *Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract*. *Peptides*, 23: 531–536
52. Sangiao-Alvarellos S, Vazquez MJ, Varela L, Nogueiras R, Saha AK, Cordido F, Lopez M, Dieguez C (2009): *Central Ghrelin Regulates Peripheral Lipid Metabolism in a Growth Hormone-Independent Fashion*. *Endocrinology*, 150 : 4562–4574
53. Sibilina V, Lattuada N, Rapetti D, Francesca P, Vincenza D, Bulgarelli I, Locatelli V, Guidobono F, Netti C (2006): *Ghrelin inhibits inflammatory pain in rats: Involvement of the opioid system*. *Neuropharmacology*, 51 : 497–505
54. Smith RG, Cheng K, Schoen WR, Pong SS, Hickey G, Jack T, Butler B, Chan WW, Chung LYP, Judith F, Taylor J, Wyvratt MJ, Fisher MH (1993): *A nonpeptidyl growth hormone secretagogue*. *Science*, 260: 1640–1643
55. Smith RG, Feighner S, Prendergast K, Guan X, Howard A (1999): *A new orphan receptor involved in pulsatile growth hormone release*. *Trends Endocrinol Metab*, 10: 128–135
56. Stevanovic D, Milosevic V, Starcevic VP, Severs WB (2007): *The effect of centrally administered ghrelin on pituitary ACTH cells and circulating ACTH and corticosterone in rats*. *Life Sciences*, 80 : 867–872
57. Suzuki H, Masaoka T, Nomotos Y, Hosoda H, Mori M, Nishizawa T, Minegishi Y, Kangawa K, Hibi T (2006): *Increased levels of plasma ghrelin in peptic ulcer disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 : 120–126
58. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C (2001a): *Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels*. *J Endocrinol Invest*, 24 : 19–21
59. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML (2001b): *Circulating ghrelin levels are*

- decreased in human obesity. Diabetes, 50 : 707–709*
- 60. Wang W, Bansal S, Falk, Ljubanovic D, Schrier R** (2009): *Ghrelin protects mice against endotoxemia-induced acute kidney injury. AJP - Renal Physiol, 297: 1032-1037*
- 61. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A** (2003): *Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. American Journal of Physiological. Endocrinology and Metabolism, 284 : 407–415.*
- 62. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR** (2001): *Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. Diabetes, 50: 2540–2547*
- 63. Wu R, We D, Qiang X, Wang H, Blau SA, Ravikumar TS, Wang P** (2009): *Orexigenic Hormone Ghrelin Ameliorates Gut Barrier Dysfunction In Sepsis In Rats. Crit Care Med, 37: 2421–2426*
- 64. Xu Y, Zhu J, Cheng F, Jiang K, Gu W, Shen Z, Wu Y, Li-zhong D** (2011): *Ghrelin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension via phospho-GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling in neonatal rats. Journal of Molecular Endocrinology, 22: 143-150*