

# ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

## Γκρελίνη

### Οι έως τώρα γνώσεις και οι ενδιαφέρουσες προοπτικές

Η πρόσφατη ανακάλυψη της γκρελίνης οδήγησε σε ενδιαφέροντα στοιχεία, που αφορούν στους μηχανισμούς πρόσληψης τροφής. Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα, που παράγεται κυρίως στο στομάχο. Είναι ισχυρότατος διεγέρτης για την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, αλλά και ορεξιγόνο σήμα από το γαστρεντερικό σύστημα προς τον εγκέφαλο, δρώντας στους NPY και AGRP νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Η παραγωγή της διεγείρεται από την πτωχή σε λίπος διαίτα και καταστέλλεται από τη λεπτίνη, την αυξητική ορμόνη, την ιντερλευκίνη-1b και την πλούσια σε λίπος διαίτα. Τα επίπεδα γκρελίνης βρίσκονται μειωμένα σε παχύσαρκα άτομα και αυξάνονται με την απώλεια βάρους. Η αποκάλυψη ευρύτατης κατανομής των υποδοχέων της σε όλο το σώμα οδήγησε στη διαπίστωση ευνοϊκής δράσης της σε καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και συσχέτισής της με καταστάσεις καχεξίας και stress. Διαπιστώθηκε επίσης πολύπλοκη αλληλεπίδρασή της με άλλες ουσίες, όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη και οι θυρεοειδικές ορμόνες. Η σχέση της γκρελίνης με τη διαδικασία πρόσληψης τροφής καθιστά την ενδεχόμενη χορήγηση ανταγωνιστών της ως φάρμακα κατά της παχυσαρκίας ενδιαφέρουσα, αλλά και δύσκολη, αν ληφθεί υπόψη η ποικίλη δράση της, ιδίως στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Ενδιαφέρον έχει επίσης το ενδεχόμενο χορήγησης γκρελίνης για την αντιμετώπιση καταστάσεων καχεξίας. Η πρόσφατη διαπίστωση ότι το εντερικό πεπτίδιο PYY<sub>3-36</sub> έχει δράση αντίθετη της γκρελίνης ανοίγει νέες συναρπαστικές προοπτικές στους ανωτέρω τομείς.

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία λίγα χρόνια έχουμε γίνει μάρτυρες μιας εξαιρετικά αυξημένης κινητικότητας στο χώρο της νευροενδοκρινολογίας, με τη συνεχή ανακάλυψη νέων ουσιών και ορμονών και την ερμηνεία πολύπλοκων φυσιολογικών μηχανισμών του ανθρώπινου σώματος που έως τώρα θεωρούνταν δυσεξήγητοι. Οι εξελίξεις στη διαλεύκανση της δράσης πλείστων ορμονικών (και μη) ουσιών καθώς και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων είναι συχνά τόσο ταχείες, που είναι ίσως δύσκολο να παρακολουθηθούν, ακόμη και από τους ιδιαίτερα ασχολούμενους με τα θέματα αυτά.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι οι εξελίξεις στον τομέα της κατανόησης των μηχανισμών που καθοδηγούν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιοστάση στον άνθρωπο, αφού η κατανόηση των μηχανισμών αυτών ενδέχεται να προωθήσει τις γνώσεις αλλά και τις διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις στο πρό-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2003, 20(6):609-616  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2003, 20(6):609-616

A. Κόκκινος,  
N. Κατσιλιάμπος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»

Ghrelin: Existing knowledge  
and exciting prospects

*Abstract at the end of the article*

Λέξεις ευρετηρίου

Νευροπεπτίδια  
Παχυσαρκία

Υποβλήθηκε 14.10.2002  
Εγκρίθηκε 17.10.2002

βλημα της παχυσαρκίας, που τις τελευταίες δεκαετίες έχει λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας.

Ανάμεσα στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται και οι νευρικές, ενδοκρινικές και μεταβολικές οδοί, οι οποίες διέπουν τη μεταφορά σημάτων που αφορούν στον κορεσμό ή την έπειξη για πρόσληψη τροφής από την περιφέρεια προς ένα κεντρικό υποθαλαμικό δίκτυο, που ενορχηστρώνει την προσαρμογή τόσο στη νηστεία ή το ενεργειακό έλλειμμα, όσο και στον κορεσμό ή την ενεργειακή περίσσεια (παχυσαρκία). Τα σήματα κορεσμού που ευοδώνουν τη διακοπή της σίτισης προς το τέλος ενός γεύματος αφορούν, ως θα ήταν αναμενόμενο, κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα μέσω της διάτασης του στομάχου, αλλά και της έκκρισης νευροπεπτιδίων όπως η χολοκυστοκινίνη. Υπάρχουν όμως και μηχανισμοί που αφορούν και στη μακροχρόνια καταστολή της πρόσληψης τροφής, με σκοπό τη διατήρηση του σωματικού βάρους. Τέτοιος μηχανισμός είναι η δράση της λεπτίνης, μιας ορμόνης που παράγεται κυρίως από το λι-

πώδη ιστό και η οποία δρα ανορεξιογόνα στον υποθάλαμο. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα αυξάνεται κατ' αναλογία με το σωματικό βάρος.<sup>1</sup>

Εξαιρετικά ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν όμως, προσφάτως, και για τους μηχανισμούς που διέπουν την ανάγκη για πρόσληψη τροφής και, μακροχρόνια, την αύξηση των ενεργειακών αποθεμάτων μέσω της αύξησης του σωματικού βάρους, με την ανακάλυψη και τη διερεύνηση της δράσης μιας νέας ορμόνης, της γκρελίνης (ghrelin).

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα, η ύπαρξη του οποίου περιγράφηκε αρχικά το 1999, όταν απομονώθηκε από το στομάχο του ποντικού.<sup>2</sup> Διαπιστώθηκε τότε ότι αποτελεί το φυσικό συνδετικό κρίκο μεταξύ των συνθετικών διεγερτών της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone Secretagogues, GHS) και του υποδοχέα τους (GHS-R), ευοδώνοντας την έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH). Η ανθρώπινη γκρελίνη είναι ομόλογη με αυτή του ποντικού, διαφέροντας μόνο κατά δύο αμινοξέα.

## 2. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ

Έχει βρεθεί ότι η γκρελίνη παράγεται κυρίως στο στομάχο, από νευροενδοκρινικά κύτταρα που βρίσκονται στο θόλο του στομάχου, και από εκεί απεκκρίνεται στην κυκλοφορία. Γαστρεκτομηθέντες ασθενείς βρέθηκαν να έχουν επίπεδα γκρελίνης κατά 65% χαμηλότερα από τα αντίστοιχα φυσιολογικών ατόμων.<sup>3,4</sup> Φαίνεται, μάλιστα, ότι τα παράγοντα γκρελίνη κύτταρα είναι εξειδικευμένα και αποτελούν το 20% του συνόλου των κυττάρων των οξεοπαραγωγών αδένων του στομάχου.<sup>5</sup> Κύτταρα που παράγουν την ορμόνη βρίσκονται όμως και κατά μήκος ολόκληρου του γαστρεντερικού συστήματος, από το στομάχο έως το παχύ έντερο, και η πυκνότητά τους μειώνεται προοδευτικά στα κατωφερέστερα τμήματα. Ορισμένες παρατηρήσεις πιθανολογούν την ύπαρξη δύο τύπων τέτοιων κυττάρων, με πιθανές διαφορετικές ιδιότητες.<sup>6,7</sup>

Παραγωγή γκρελίνης έχει διαπιστωθεί σε μικρότερο βαθμό και αλλού, όπως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και στην υπόφυση.<sup>8</sup> Ακόμη, έχει βρεθεί ότι τόσο τα α όσο και τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων παράγουν γκρελίνη, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε η έκφραση της γκρελίνης σ' έναν ξεχωριστό πληθυσμό νησιδιακών κυττάρων στο πάγκρεας εμβρύων, νεογνών και ενηλίκων, ένα εύρημα πιθανώς εξαιρετικής σημασίας για την

κατανόηση της φυσιολογικής της δράσης, ενώ και ενδοκρινικοί παγκρεατικοί όγκοι παράγουν την ορμόνη και φέρουν υποδοχείς γι' αυτήν, γεγονός που υπονοεί κάποια παρακρινική δράση.<sup>9-11</sup> Το ίδιο ισχύει και για καρκινοειδή του στομάχου και του εντέρου, διάφορα είδη αδενωμάτων της υπόφυσης ανεξάρτητα από τον τύπο τους και για κύτταρα μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς.<sup>12-14</sup> Τέλος, βρέθηκε ότι η ορμόνη καθώς και ο υποδοχέας της εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ανεξάρτητα από το βαθμό ωρίμανσης, όπως και στα κύτταρα του ανθρώπινου πλακούντα, τόσο στο πρώτο τρίμηνο της κύησης όσο και μετά τον τοκετό.<sup>15,16</sup> Τα παραπάνω ευρήματα μαρτυρούν μια πολύπλοκη και ποικίλη δράση της ορμόνης σε διάφορα συστήματα.

## 3. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ

Όπως αναφέρθηκε, η γκρελίνη θεωρήθηκε αρχικά ότι αποτελεί απλώς έναν ενδιαμέσο κρίκο στο μηχανισμό έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Σύντομα όμως διαπιστώθηκε ότι η δράση της ήταν περισσότερο πολύπλοκη και εξαιρετικά πιο σημαντική.

Η γκρελίνη αποτελεί έναν ισχυρότατο διεγέρτη για την έκκριση της αυξητικής ορμόνης.<sup>4,17-20</sup> Η δράση της φαίνεται ότι είναι ισχυρότερη της GHRH, με την οποία έχει συνεργικά αποτελέσματα.<sup>19,21</sup> Μάλιστα, ο συνδυασμός των δύο αυτών ορμονών θεωρείται το ισχυρότερο γνωστό ερέθισμα για την έκκριση GH.<sup>4</sup> Φαίνεται επίσης ότι η γκρελίνη αποτελεί την κύρια κινητήρια δύναμη για την έκκριση GH σε καταστάσεις νηστείας.<sup>22</sup>

Η γκρελίνη, ουσιαστικά, είναι ένα ορεξιογόνο σήμα από το γαστρεντερικό σύστημα προς τον εγκέφαλο. Αποδείχθηκε τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους ότι υψηλά επίπεδα γκρελίνης χορηγούμενης εξωγενώς προκαλούν σταθερή αύξηση της πρόσληψης τροφής, που οδηγεί στην αύξηση του σωματικού βάρους.<sup>4,23-26</sup> Η δράση της αυτή φαίνεται ότι εξασκείται μέσω νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου, που εκφράζουν δύο νευροπεπίδια, το νευροπεπίδιο Υ (NPY) και την agouti-related protein (AGRP). Οι νευρώνες αυτοί φαίνεται ότι αποτελούν τους κύριους υποθαλαμικούς στόχους της γκρελίνης και διέγερσή τους οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη τροφής. Παρότι η γκρελίνη είναι ένα αρκετά μεγάλο μόριο (3315 Da), φαίνεται ότι μπορεί να φθάσει στους νευρώνες αυτούς λόγω της εκλεκτικής διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού του βασικού εγκεφάλου για ορισμένες ουσίες, καθώς και μέσω της κυκλοφορίας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η έκκριση

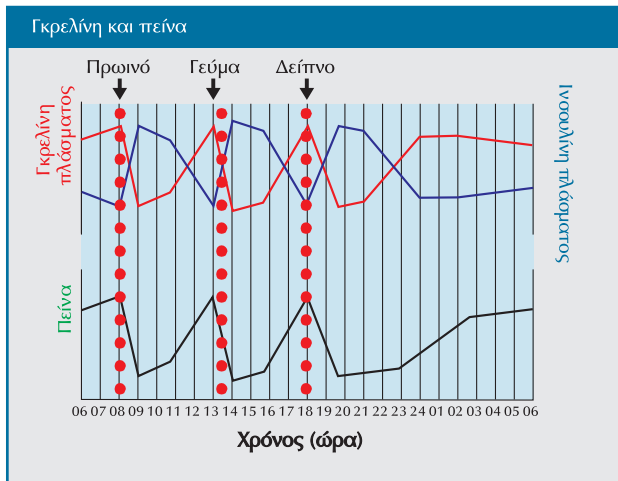
της γκρελίνης γίνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ώσεις, όπως άλλωστε και της λεπτίνης, την κατασταλτική δράση της οποίας στους NPY και AGRP νευρώνες του υποθαλάμου η γκρελίνη ανταγωνίζεται.<sup>23,24,27-31</sup> Η έκκρισή της εμφανίζει μια εντονότερη αύξηση λίγο πριν από την πρόσληψη τροφής και μείωση μία ώρα περίπου μετά από αυτή, με την επέλευση του κορεσμού.<sup>32</sup> Αλλά και μακροχρόνια, η κυκλοφορούσα γκρελίνη του πλάσματος εμφανίζεται αυξημένη σε καταστάσεις αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου (π.χ. νευρογενής ανορεξία) και μειώνεται όταν το ισοζύγιο είναι θετικό (παχυσαρκία).<sup>33</sup>

Πέραν όμως από τη δράση της στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης και στη διαδικασία πρόσληψης τροφής, η γκρελίνη φαίνεται ότι έχει και άλλες, μη επαρκώς ερευνηθείσες ακόμη δράσεις στο μεταβολισμό, αλλά και σε ποικίλα συστήματα του οργανισμού. Έτσι, υποδοχείς γκρελίνης (GHS-R) έχουν εντοπισθεί σε μια πλειάδα ιστών, όπως την καρδιά, το σπλήνα, τους νεφρούς, το πάγκρεας, τις γονάδες κ.ά. Οι υποδοχείς αυτοί παρουσιάζουν ποικιλομορφία, υποδεικνύοντας την πολυπλοκότητα των δράσεων της γκρελίνης.<sup>34</sup> Έχει βρεθεί ότι η γκρελίνη έχει κατασταλτική δράση στην έκκριση ινσουλίνης και σωματοστατίνης από το πάγκρεας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας.<sup>17,35</sup> Ακόμη, αυξάνει την έκκριση γαστρικού οξέος από το στομάχο, επιδρώντας στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.<sup>36</sup> Εκτός από την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, η γκρελίνη διεγείρει την έκκριση και άλλων ορμονών, όπως της προλακτίνης και της ACTH.<sup>19,20</sup> Ενδιαφέρον είναι ότι εξωγενής χορήγηση σωματοστατίνης σε υγιείς εθελοντές προκάλεσε πλήρη αναστολή της διεγερτικής δράσης της GHRH στην έκκριση αυξητικής ορμόνης και μείωση της αντίστοιχης διεγερτικής δράσης της γκρελίνης, χωρίς ωστόσο να επηρεάσει τη διεγερτική της δράση στην έκκριση προλακτίνης και ACTH, γεγονός που υποδηλώνει ενδεχόμενη διαφορετική οδό δράσης.<sup>21</sup> Εξάλλου, σε άλλη μελέτη, ενδοφλέβια έγχυση σωματοστατίνης προκάλεσε μεγάλη μείωση των επιπέδων της γκρελίνης.<sup>37</sup> Ενδοφλέβια χορήγηση της ορμόνης σε υγιείς άνδρες προκάλεσε, εκτός από την έκκριση αυξητικής ορμόνης, σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, χωρίς μεταβολή της συχνότητας και αύξηση του καρδιακού δείκτη και του όγκου παλμού. Οι ευνοϊκές αυτές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα φαίνεται ότι διαμεσολαβούνται μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από την αυξημένη έκκριση αυξητικής ορμόνης.<sup>38</sup> Η έγχυση γκρελίνης στις κοιλίες του εγκεφάλου ποντικών προκάλεσε αγχογόνες δραστηριότητες στα ζώα, ενώ, αντίστροφα, η πρόκληση stress στα ποντίκια οδήγησε στην αυξημένη έκκριση γκρελίνης από τα κύτταρα του στομάχου, γεγονός που απο-

καλύπτει ένα ρόλο της ορμόνης στους μηχανισμούς απόπτωσης σε στρεσογόνα ερεθίσματα.<sup>39</sup> Τέλος, νεότερα δεδομένα σε ανθρώπους καθιστούν πιθανή την ευοδωτική δράση της γκρελίνης στον ύπνο.<sup>40</sup>

Ειδικά όσον αφορά στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, η γκρελίνη φαίνεται ότι διαδραματίζει ένα σαφή και λεπτό ρόλο. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της νηστείας, ο συνδυασμός της μειωμένης συγκέντρωσης ινσουλίνης και της αυξημένης συγκέντρωσης αυξητικής ορμόνης προάγουν τον καταβολισμό των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού και τη χρησιμοποίηση των λιπαρών οξέων για την παραγωγή ενέργειας. Το αίσθημα της πείνας και η συμπεριφορά αναζήτησης τροφής διεγείρονται από τη μείωση της κυκλοφορούσας λεπτίνης και της ινσουλίνης, που καταστέλλουν τους νευρώνες του NPY στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, και από την αύξηση της γκρελίνης, που διεγείρει αυτούς τους πυρήνες. Μετά την κατανάλωση τροφής το αίσθημα της πείνας ελαττώνεται, ενώ ταυτόχρονα η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα αυξάνεται και της γκρελίνης μειώνεται. Χαρακτηριστικά, τα επίπεδα γκρελίνης φαίνεται ότι σχεδόν διπλασιάζονται ακριβώς πριν από κάθε γεύμα και υποχωρούν στο ναδίρ τους μία ώρα μετά την πρόσληψη τροφής. Τα κατά τα ενδιάμεσα των γευμάτων παρατηρούμενα επίπεδα εμφανίζουν έναν ημερήσιο ρυθμό, που είναι ακριβώς παράλληλος με αυτόν της λεπτίνης (εικ. 1).<sup>4,32</sup>

Η παραγωγή της γκρελίνης επηρεάζεται από διατροφικούς και ορμονικούς παράγοντες. Καταστέλλεται από τη λεπτίνη, την αυξητική ορμόνη (μάλλον μέσω μηχανισμού παλίνδρομης ανάδρασης), την ιντερλευκίνη-1b και την πλούσια σε λίπος δίαιτα, ενώ αυξάνεται από την πτωχή σε λίπος δίαιτα. Είναι σαφές δηλαδή ότι η έκκρισή της επηρεάζεται από τη σύνθεση της τροφής, ως ένας μηχανισμός διατήρησης σταθερού του σωματικού βάρους και της ποσότητας του λιπώδους ιστού.<sup>4,31,41,42</sup> Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η μεταγευματική μείωση της γκρελίνης στο πλάσμα δεν οφειλόταν στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια, αφού ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε μια τέτοια μείωση.<sup>43</sup> Νεότερες όμως μελέτες έδειξαν μείωση της γκρελίνης του πλάσματος, τόσο μετά από ενδοφλέβια όσο και μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης.<sup>44</sup> Ακόμη, διαπιστώθηκε μείωση της γκρελίνης με ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης, κατά τρόπο πιθανώς ανεξάρτητο από τη μείωση που προκαλείται από τη γλυκόζη.<sup>45,46</sup> Τέλος, η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων της κυκλοφορίας με ενδοφλέβια έγχυση λιπιδίων δεν προκάλεσε μεταβολή της γκρελίνης του πλάσματος.<sup>46</sup>



**Εικόνα 1.** Η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος. Συσχέτιση με τα επίπεδα ινσουλίνης, το αίσθημα πείνας και τα γεύματα. Από Pinkney J, Williams G. *Lancet* 2002, 359:1360, με ελαφρά τροποποίηση.

#### 4. ΓΚΡΕΛΙΝΗ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΕ ΆΛΛΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η παχυσαρκία συνδυάζεται με χαμηλά επίπεδα γκρελίνης πλάσματος, ενώ η απώλεια βάρους οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της. Η παχυσαρκία συνδέεται λοιπόν με μια αναστρέψιμη μείωση παραγωγής της ορμόνης. Είναι ακόμη ενδιαφέρον ότι, εάν παραλληλίσει κάποιος τις ημερήσιες διακυμάνσεις των επιπέδων της στο πλάσμα σε παχύσαρκα και λεπτόσωμα άτομα, διαπιστώνει ότι η προγευματική αύξηση είναι μικρότερη στα παχύσαρκα απ' ό,τι στα λεπτόσωμα άτομα, όπως όμως και η μεταγευματική μείωση, που στα παχύσαρκα άτομα είναι σχεδόν αμελητέα, γεγονός που ενδεχομένως οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη τροφής και τη διατήρηση της παχυσαρκίας.<sup>33,47,48</sup> Μετά από επέμβαση γαστρικής παράκαμψης (bypass), τα επίπεδα γκρελίνης εμφανίζονται σταθερά μειωμένα, παρά την επακόλουθη απώλεια σωματικού βάρους, με σύγχρονη διαταραχή του ημερήσιου ρυθμού έκκρισής της, σε αντίθεση με την απώλεια βάρους που ακολουθεί δίαιτα, κάτι που ενδεχομένως εξηγεί τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της πρώτης μεθόδου στη μη επανάκτηση του απωλεσθέντος βάρους. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρικό bypass ανέφεραν μείωση της συχνότητας του αισθήματος πείνας μετά την επέμβαση. Φαίνεται λοιπόν ότι και η σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της γκρελίνης συνεισέφερε στην απώλεια βάρους, εκτός του αισθήματος γαστρικής πληρότητας. Πιθανό αίτιο είναι η απώλεια σημαντικού αριθμού γαστρικών κυττάρων, που παράγουν την ορμόνη.<sup>49</sup> Τέλος, η παραγωγή γκρελίνης

φαίνεται ότι επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Έτσι, βρέθηκε ότι η έκφραση του γονιδίου της επηρεάζεται από τις θυρεοειδικές ορμόνες, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα στον υποθυρεοειδισμό και μειωμένα στον υπερθυρεοειδισμό.<sup>50</sup> Βρέθηκε ακόμη ότι η εξωγενής χορήγηση μελατονίνης σε ποντίκια προκάλεσε μείωση της γκρελίνης του πλάσματος και απώλεια της αρνητικής συσχέτισής της με τη συγκέντρωση λεπτίνης.<sup>51</sup>

Η γκρελίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία πρόσληψης τροφής και τις παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυτήν, αλλά και πιθανώς και σε άλλες φυσιολογικές διεργασίες και παθολογικές καταστάσεις. Ήδη αναφέρθηκε ότι βρίσκεται μειωμένη σε παχύσαρκους και παρουσιάζει διαταραγμένο ημερήσιο ρυθμό, ενώ είναι αυξημένη σε άτομα με νευρογενή ανορεξία και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την αύξηση του σωματικού βάρους, καθώς και σε άτομα με καχεξία λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή καρκίνου του πνεύμονα, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή αντοχή στην γκρελίνη σε καταστάσεις καχεξίας.<sup>33,47,52-54</sup> Θεωρείται ότι σε καταστάσεις χρόνιας καχεξίας, η εξωγενής χορήγηση της μπορεί να είναι επωφελής, διεγείροντας την παραγωγή ορμονών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του οργανισμού στο χρόνια stress.<sup>55</sup> Στη βουλιμία, τα επίπεδα της γκρελίνης βρέθηκαν αυξημένα ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, ενδεχομένως λόγω των ανώμαλων συνηθειών πρόσληψης τροφής, θέτοντας όμως και την υπόνοια για τη συμμετοχή της γκρελίνης στην εμφάνιση της διαταραχής αυτής.<sup>56</sup> Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι έχουν εντοπισθεί μεταλλάξεις του γονιδίου της γκρελίνης, αλλά με αμφίβολη έως τώρα συμμετοχή στην πρόκληση παχυσαρκίας. Ευνόητο είναι το ενδιαφέρον που θα είχαν πιθανές εξελίξεις στο χώρο αυτόν.<sup>57,58</sup> Αλλά και σε άλλες καταστάσεις τα στοιχεία είναι άκρως ενδιαφέροντα. Έτσι, υποδοχείς γκρελίνης ανιχνεύτηκαν σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα. Η πυκνότητά τους βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με αθηροσκληρώση, στεφανιαία νόσο και άλλες αγγειακές παθήσεις. Πιθανώς, το αγγειοδιασταλτικό αυτό πεπτίδιο να έχει ευνοϊκή δράση στις ανωτέρω καταστάσεις. Άλλωστε, βρέθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση της σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια προκάλεσε ευνοϊκές επιδράσεις, όπως μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης χωρίς μεταβολή της καρδιακής συχνότητας, καθώς και αύξηση του καρδιακού δείκτη και του όγκου παλμού χωρίς μεταβολή της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας ή της πίεσης ενσφύνωσης. Ταυτόχρονα, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία. Ανάλογα αποτελέσματα είχε η υποδόρια χορήγηση γκρελίνης σε ποντίκια με συμφορητική καρδιακή

ανεπάρκεια, όπου παρατηρήθηκε βελτίωση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και μερική αναστολή της αρνητικής της αναδιαμόρφωσης, καθώς και της εμφάνισης της σχετικής καχεξίας.<sup>38,59-61</sup> Ενδιαφέρον είναι το ότι σε φυσιολογικές εγκύους τα επίπεδα της γκρελίνης είχαν αρνητική συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση, ενώ σε υπερτασικές εγκύους εμφανίζονταν υψηλότερα από αυτά των φυσιολογικών εγκύων, γεγονός που θα μπορούσε ενδεχομένως να παραπέμπει σε συμμετοχή της γκρελίνης στην εμφάνιση της υπέρτασης της εγκυμοσύνης.<sup>62</sup> Ήδη, εξάλλου, αναφέρθηκε η στρεσογόνος δράση της χορήγησης γκρελίνης σε ποντίκια, καθώς και η αύξηση της παραγωγής της με την εφαρμογή στρεσογόνων ερεθισμάτων.<sup>39</sup> Πρόσφατα, τέλος, ανευρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση της αποακυλιωμένης γκρελίνης, της μη ενεργού μορφής της ορμόνης, αλλά όχι της ολικής γκρελίνης πλάσματος, σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Η αύξηση αυτή σχετίζεται με την τιμή της κρεατινίνης του αίματος. Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι ο νεφρός κατέχει σημαντική θέση για την κάθαρση ή το μεταβολισμό της αποακυλιωμένης γκρελίνης.<sup>63</sup>

## 5. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

Από τα έως τώρα εκτεθέντα προκύπτουν αβίαστα συναρπαστικά ερωτήματα, αλλά και πρακτικές προεκτάσεις. Έτσι, οι ευνοϊκές επιδράσεις της γκρελίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα και ιδιαίτερα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν μια πιθανή φαρμακευτική της εφαρμογή στους εν λόγω ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με συνοδό καχεξία.<sup>38,53,59</sup> Εξαιρετικού ενδιαφέροντος όμως είναι κυρίως τα θέματα που ανακύπτουν στο χώρο των διαταραχών της ενεργειακής ομοιόστασης.

Μείζον ερώτημα είναι το κατά πόσο η υπερπαραγωγή ή έστω η διαταραγμένη παραγωγή της γκρελίνης θα μπορούσε να προκαλεί την παχυσαρκία. Στην περίπτωση αυτή, ανταγωνιστές της θα ήταν δυνατό να έχουν θέση στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Η γκρελίνη όμως βρίσκεται ελαττωμένη στους παχύσαρκους, ως φυσιολογική απάντηση στην περίσσεια ενεργειακών αποθεμάτων.<sup>4,33</sup> Έτσι, εφόσον η παραγωγή της ορμόνης είναι ήδη κατασταλμένη στους παχύσαρκους, δυνητικά θα είχε περιορισμένο όφελος η περαιτέρω καταστολή της. Πιθανώς όμως να υφίσταται ένας υποπληθυσμός παχύσαρκων, των οποίων η πάθηση να οφείλεται σε υπερπαραγωγή ή αυξημένη απάντηση στη δράση της γκρελίνης και έτσι σε αυτούς να έχει θέση η χορήγηση ανταγωνιστών της. Άλλωστε, οι πιθανές μεταλλάξεις του γονιδίου της και οι επιπτώσεις τους δεν έχουν ακόμη επαρ-

κώς διερευνηθεί.<sup>4,57,58</sup> Ο οργανισμός έχει μια εντυπωσιακή ικανότητα να ξεπερνά ελαττώματα που αφορούν στην ομοιόσταση της ενέργειας. Είναι χαρακτηριστικό ότι ποντίκια με έλλειψη NPY δεν πεθαίνουν από πείνα, λόγω αντιρροπιστικών μηχανισμών, όπως η αύξηση της AGRP, που πλέον αποτελούν το κύριο ερέθισμα για την πρόσληψη τροφής.<sup>27</sup> Φαίνεται ότι οι μηχανισμοί που εξελίχθηκαν για την προστασία του οργανισμού από το θάνατο λόγω ενεργειακής ανεπάρκειας μάλλον δεν έχουν και πολλή σχέση με τον ευκαιριακό μυρμηκασμό εύγευστων τροφών, που χαρακτηρίζει τη λεγόμενη “lifestyle-related” παχυσαρκία. Η καταστολή της γκρελίνης μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας, θα επηρεάσει όμως πιθανότατα και τις ποικίλες άλλες δράσεις της, με ενδεχόμενες αρνητικές συνέπειες. Ειδικά η μειωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις, όπως διαταραχές στη μυϊκή ισχύ, διαταραχές της λιπόλυσης και διαταραχές του θυμικού. Η επιτυχία μιας τέτοιας παρέμβασης θα κριθεί από τη δυνατότητα διατήρησης ισορροπίας ανάμεσα στις ευνοϊκές και επιβλαβείς της επιδράσεις.<sup>4</sup>

Το όλο θέμα αποκτά ξεχωριστό ενδιαφέρον μετά τις πρόσφατες διαπιστώσεις των Batterham et al,<sup>64</sup> που αφορούν στη δράση του εντερικού πεπτιδίου PYY<sub>3-36</sub>. Το πεπτίδιο αυτό παράγεται μεταγενετικά στο γαστρικό σωλήνα, σε ποσότητες ανάλογες των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Διεγείρει τον πιθανότατα ανασταλτικό προσυναπτικό υποδοχέα των NPY νευρώνων Y2R, με αποτέλεσμα τη μείωση της δράσης των νευρώνων αυτών και ισχυρή ανορεκτική επίδραση. Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του πεπτιδίου αυτού σε ποντίκια προκάλεσε μεγάλη μείωση στην πρόσληψη τροφής. Ίδιο αποτέλεσμα είχε και η ενδοφλέβια χορήγηση του σε υγιείς εθελοντές, όπου επέφερε μείωση του αισθήματος της πείνας και της πρόσληψης θερμίδων, χωρίς επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και λεπτίνης. Εφόσον τα ευρήματα αυτά επαληθευθούν και τεκμηριωθούν, διανοίγονται νέες προοπτικές στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Ενδιαφέρον όμως έχει και η πιθανή εξωγενής χορήγηση γκρελίνης για την αντιμετώπιση καταστάσεων καχεξίας, όπως είναι αυτές που προκαλούνται από μακροχρόνια νοσηλεία, κακοήθη νοσήματα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή νευρογενή ανορεξία. Εδώ, τα πράγματα είναι μάλλον περισσότερο ενθαρρυντικά, αφού η χορήγηση γκρελίνης σε τέτοιους ασθενείς ή σε πειραματόζωα προκάλεσε αύξηση της πρόσληψης τροφής και βελτίωση του σωματικού βάρους.<sup>23,55,61</sup> Είναι βέβαιο όμως ότι μια τέτοια εφαρμογή θα χρειαστεί περαιτέρω ερευνητική απόδειξη και χρόνο.

Είναι σαφές ότι η ανακάλυψη της γκρελίνης οδήγησε σε μια νέα θεώρηση των θεμάτων που σχετίζονται με τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και με τις διαταραχές της. Θυματοργά φάρμακα μπορεί να μην υπάρ-

χουν, η εξερεύνηση όμως των μηχανισμών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε συναρπαστικές πρακτικές εφαρμογές και θεραπευτικές δυνατότητες.

## ABSTRACT

### Ghrelin: Existing knowledge and exciting prospects

A. KOKKINOS, N. KATSILAMBROS

*1st Propedeutic Department of Internal Medicine, University of Athens, "Laikon" General Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):609-616*

The recent discovery of ghrelin led to new interesting developments in the study of the regulation of food intake. Ghrelin is a 28 amino acid peptide, which is mainly produced in the stomach. It is a powerful growth hormone secretagogue and an orexigenic signal from the gastrointestinal tract to the brain, acting through the NPY and AGRP neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. Its production is stimulated by a low fat diet and inhibited by leptin, growth hormone, interleukin-1b and a high fat diet. Ghrelin levels are low in obese people and increase during weight loss. The discovery that ghrelin receptors are very widely distributed throughout the body led to the revelation of its benign effect on various cardiovascular diseases, as well as its association with conditions of cachexia and the mechanisms of stress. Ghrelin was found to have a complex interaction with a multitude of hormones, such as leptin, insulin and thyroid hormones. The association of ghrelin with the mechanisms of food intake has made the possible use of its antagonists as antiobesity drugs an intriguing but also difficult prospect, mostly because of the complexity of its actions, especially as a growth hormone secretagogue. The treatment of cachectic conditions by the exogenous administration of ghrelin is another interesting possibility. The late discovery that the gut peptide PYY<sub>3-36</sub> exerts an anorectic effect through the same pathways but in opposition to ghrelin, has opened new and exciting prospects in the field of food intake mechanisms.

**Key words:** Neuropeptides, Obesity

## Βιβλιογραφία

- FLIER JS, MARATOS-FLIER E. The stomach speaks—ghrelin and weight regulation. *N Engl J Med* 2002, 346:1662–1663
- KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, KANGAWA K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, 402:656–660
- ARIYASU H, TAKAYA K, TAGAMI T, OGAWA Y, HOSODA K, AKAMIZU 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, 86:4753–4758
- PINKNEY J, WILLIAMS G. Ghrelin gets hungry. *Lancet* 2002, 359:1360–1361
- 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, 141:4255–4261
- SAKATA I, NAKAMURA K, YAMAZAKI M, MATSUBARA M, HAYASHI Y, KANGAWA K ET AL. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002, 23:531–536
- LEE HM, WANG G, ENGLANDER EW, KOJIMA M, GREELEY GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002, 143:185–190
- KORBONITS M, BUSTIN SA, KOJIMA M, JORDAN S, ADAMS EF, LOWE DG ET AL. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:881–887
- VOLANTE M, ALLIA E, GUGLIOTTA P, FUNARO A, BROGLIO F, DEGHENHIER ET AL. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1300–1308

10. DATE Y, NAKAZATO M, HASHIGUCHI S, DEZAKI K, MONDAL MS, HOSODA H ET AL. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002, 51:124–129
11. WIERUP N, SVENSSON H, MULDER H, SUNDLER F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002, 107:63–69
12. PAPOTTI M, CASSONI P, VOLANTE M, DEGHENGI R, MUCCIOLI G, GHIGO E. Ghrelin-producing endocrine tumors of the stomach and intestine. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5052–5059
13. KIM K, ARAI K, SANNO N, OSAMURA RY, TERAMOTO A, SHIBASAKI T. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression in human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 54:759–768
14. KANAMOTO N, AKAMIZU T, HOSODA H, HATAYA Y, ARIYASU H, TAKAYA K ET AL. Substantial production of ghrelin by a human medullary thyroid carcinoma cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:4984–4990
15. HATTORI N, SAITO T, YAGYU T, JIANG BH, KITAGAWA K, INAGAKI C. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:4284–4291
16. GUALILLO O, CAMINOS J, BLANCO M, GARCIA-CABALLERO T, KOJIMA M, KANGAWA K ET AL. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001, 142:788–794
17. BROGLIO F, ARVAT E, BENSO A, GOTTERO C, MUCCIOLI G, PAPOTTI M ET AL. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5083–5086
18. HATAYA Y, AKAMIZU T, TAKAYA K, KANAMOTO N, ARIYASU H, SAJO M ET AL. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:4552
19. ARVAT E, MACCARIO M, DI VITO L, BROGLIO F, BENSO A, GOTTERO C ET AL. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a non-natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1169–1174
20. PEINO R, BALDELLI R, RODRIGUEZ-GARCIA J, RODRIGUEZ-SEGADE S, KOJIMA M, KANGAWA K ET AL. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000, 143:R11–R14
21. DI VITO L, BROGLIO F, BENSO A, GOTTERO C, PRODAM F, PAPOTTI M ET AL. The GH-releasing effect of ghrelin, a natural GH secretagogue, is only blunted by the infusion of exogenous somatostatin in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 56:643–648
22. MULLER AF, LAMBERTS SW, JANSSEN JA, HOFLAND LJ, KOETSVELD PV, BIDLINGMAIER M ET AL. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* 2002, 146:203–207
23. WANG L, SAINT-PIERRE DH, TACHE Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett* 2002, 325:47–51
24. BAGNASCO M, KALRA PS, KALRA SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002, 143:726–729
25. 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, 86:5992
26. WREN AM, SMALL CJ, ABBOTT CR, DHILLO WS, SEAL LJ, COHEN MA ET AL. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001, 50:2540–2547
27. TSCHOP M, STATNICK MA, SUTER TM, HEIMAN ML. GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein. *Endocrinology* 2002, 143:558–568
28. KAMEGAI J, TAMURA H, SHIMIZU T, ISHII S, SUGIHARA H, WAKABAYASHI I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001, 50:2438–2443
29. SHINTANI M, OGAWA Y, EBIHARA K, AIZAWA-ABE M, MIYANAGA F, TAKAYA K ET AL. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001, 50:227–232
30. 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, 409:194–198
31. 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, 120:337–345
32. 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, 50:1714–1719
33. SHIYA 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, 87:240–244
34. GNANAPAVAN S, KOLA B, BUSTIN SA, MORRIS DG, MCGEE P, FAIRCLOUGH P 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
35. EGIDO EM, RODRIGUEZ-GALLARDO J, SILVESTRE RA, MARCO J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002, 146:241–244
36. 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, 280:904–907
37. NORRELLUND H, HANSEN TK, ORSKOV H, HOSODA H, KOJIMA M, KANGAWA K ET AL. Ghrelin immunoreactivity in human plasma is suppressed by somatostatin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 57:539–546
38. NAGAYA N, KOJIMA M, UEMATSU M, YAMAGISHI M, HOSODA H, OYA H ET AL. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, 280:R1483–R1487

39. ASAKAWA A, INUI A, KAGA T, YUZURIHA H, NAGATA T, FUJIMIYA M ET AL. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology* 2001, 74:143–147
40. WEIKEL JC, WICHNIAK A, ISING M, BRUNNER H, FRIESS E, HELD K ET AL. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 284:E407–E415
41. DUBE MG, BERETTA E, DHILLON H, UENO N, KALRA PS, KALRA SP. Central leptin gene therapy blocks high-fat diet-induced weight gain, hyperleptinemia, and hyperinsulinemia: increase in serum ghrelin levels. *Diabetes* 2002, 51:1729–1736
42. BECK B, MUSSE N, STRICKER-KRONGRAD A. Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in long-evans rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 292:1031–1035
43. CAIXAS A, BASHORE C, NASH W, PI-SUNYER F, LAFERRERE B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1902
44. NAKAGAWA E, NAGAYA N, OKUMURA H, ENOMOTO M, OYA H, ONO F 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 (Lond)* 2002, 103:325–328
45. 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:E313–E316
46. MOHLIG M, SPRANGER J, OTTO B, RISTOW M, TSCHOP M, PFEIFFER AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 2002, 25:RC36–RC38
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, 87:2984
48. HANSEN TK, DALL R, HOSODA H, KOJIMA M, KANGAWA K, CHRISTIANSEN JS ET AL. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 56:203–206
49. 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 Engl J Med* 2002, 346:1623–1630
50. CAMINOS JE, SEOANE LM, TOVAR SA, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2002, 147:159–163
51. MUSTONEN AM, NIEMINEN P, HYVARINEN H. Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghrelin levels. *Endocrine* 2001, 16:43–46
52. OTTO B, CUNTZ U, FRUEHAUF E, WAWARTA R, FOLWACZNY C, RIEPL RL ET AL. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001, 145:669–673
53. NAGAYA N, UEMATSU M, KOJIMA M, DATE Y, NAKAZATO M, OKUMURA H ET AL. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001, 104:2034–2038
54. SHIMIZU Y, NAGAYA N, ISOBE T, IMAZU M, OKUMURA H, HOSODA H ET AL. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003, 9:774–778
55. VAN DEN BERGHE G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000, 143:1–13
56. TANAKA M, NARUO T, MURANAGA T, YASUHARA D, SHIYA T, NAKAZATO M ET AL. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002, 146:R1–R3
57. HINNEY A, HOCH A, GELLER F, SCHAFFER H, SIEGFRIED W, GOLDSCHMIDT H ET AL. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2716
58. UKKOLA O, RAVUSSIN E, JACOBSON P, SNYDER EE, CHAGNON M, SJOSTROM L ET AL. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:3996–3999
59. KATUGAMPOLA SD, MAGUIRE JJ, KUC RE, WILEY KE, DAVENPORT AP. Discovery of recently adopted orphan receptors for apelin, urotensin II, and ghrelin identified using novel radioligands and functional role in the human cardiovascular system. *Can J Physiol Pharmacol* 2002, 80:369–374
60. NAGAYA N, MIYATAKE K, UEMATSU M, OYA H, SHIMIZU W, HOSODA H ET AL. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5854–5859
61. NAGAYA N, UEMATSU M, KOJIMA M, IKEDA Y, YOSHIHARA F, SHIMIZU W ET AL. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001, 104:1430–1435
62. MAKINO Y, HOSODA H, SHIBATA K, MAKINO I, KOJIMA M, KANGAWA K ET AL. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* 2002, 39:781–784
63. YOSHIMOTO A, MORI K, SUGAWARA A, MUKOYAMA M, YAHATA K, SUGANAMI T ET AL. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13:2748–2752
64. BATTERHAM RL, COWLEY MA, SMALL CJ, HERZOG H, COHEN MA, DAKIN CL ET AL. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002, 418:650–654

*Corresponding author:*

A. Kokkinos, 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, “Laikon” General Hospital, 17 Ag. Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece