

## Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon

Uluç Yiş<sup>1</sup>, Yeşim Öztürk<sup>2</sup>, Benal Büyükgebiz<sup>3</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Yiş U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. (Department of Pediatrics, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 196-201.

Ghrelin has been recognized as an important regulator of growth hormone secretion and energy homeostasis. It is synthesized primarily by the stomach, and in substantially lower amounts by the bowel, pituitary, kidney, placenta, and hypothalamus. It is suggested that ghrelin contributes to the short- and long-term regulation of body weight as a key element of a complex central signaling network that regulates food intake and energy expenditure. Its levels increase preprandially and decrease after meals, suggesting a role in meal initiation. In this review, we summarize general features of the ghrelin hormone and results of studies done in childhood.

**Key words:** ghrelin, energy homeostasis, children, appetite.

**ÖZET:** Ghrelin, büyüme hormonu salınımı ve enerji homeostazında önemli bir düzenleyici olarak tanımlanmaktadır. Esas olarak midede üretilmekle birlikte daha düşük miktarlarda bağırsak, hipofiz, böbrek, plasenta ve hipotalamusta da yapılmaktadır. Ghrelinin besin alımını ve enerji harcanmasını düzenleyen kompleks santral sinyal ağında anahtar rol oynadığı, kısa ve uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde katkısı olduğu düşünülmektedir. Kan düzeylerinin öğün öncesi artması, beslendikten sonra düşmesi, ghrelinin oral alımı başlatmada rolü olduğunu düşündürmektedir. Burada ghrelin hormonunun genel özellikleri ve çocukluk çağında yapılan çalışmaların sonuçları özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** ghrelin, enerji homeostazi, çocuk, iştah.

Ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. Keşfinin ilk yıllarında vücutta, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülse de, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir.

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları<sup>1</sup> tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır. Ghrelin midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 amino asit içermektedir<sup>2,3</sup>. Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir<sup>4-6</sup>. Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

### Ghrelin ve büyüme hormonu

Büyüme hormonu organizmanın büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>7,8</sup>. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Farelere periferik veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylerine inmektedir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nın birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını

arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghreltin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir<sup>9</sup>.

#### *Ghreltin ve enerji dengesi*

Ekzojen ghreltin farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghreltinin 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<sup>10</sup>. İnsanlarda ghreltin düzeyleri obesite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır<sup>11,12</sup>. Buradan yola çıkarak ghreltinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir<sup>13</sup>. Farelerde açlığın ghreltin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise bunu azalttığı gösterilmiştir<sup>14</sup>.

Vücudun metabolik dengesinin düzenlenmesinde görev alan santral sinir sistemindeki bölgelerin belirlenmesi, fare beyinlerinde bazı bölgelere zarar verilerek ortaya çıkan sonuçların gözlemi ile sağlanmıştır. Hipotalamusta ventromediyal çekirdek ile beraber paraventriküler ve dorsomediyal çekirdeklere zarar verilmesi sonucunda hiperfaji ortaya çıkmadığı gösterilmiştir<sup>15</sup>. Lateral çekirdeğe zarar verilmesi ise besin alımını azaltmaktadır<sup>16</sup>.

Nöropeptit Y (NPY), santral sinir sisteminde besin alımını uyaran başlıca peptittir<sup>17</sup>. Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantr edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedir<sup>18,19</sup>. Son yıllarda bu aileye katılan diğer bir hormon ise NPY ile birlikte arkuat nukleusta üretilen "agouti-related protein" (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise arkuat nukleusun perikarya bölümünde üretilen propiomelanokortin (POMC) kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur<sup>20</sup>.

Ghreltin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşarak büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlenmektedir. Beyinde hipotalamik nukleusta, hipokampusta, substansia nigra, ventral tegmental bölgede, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghreltin reseptörleri bulunmaktadır<sup>21</sup>. Son yıllarda santral

enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghreltinin de, leptin gibi yukarıda sözedilen hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı gösterilmiştir. Ghreltinin santral olarak verilmesi sonrasında hücrel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan *c-fos*'un NPY ve AGRP hücrelerinin bulunduğu mediyal arkuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir<sup>22</sup>. Ghreltinin santral sinir sisteminde iştah artırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir<sup>22</sup>. Nöropeptit Y, Y<sub>1</sub> reseptör antagonistleri ile birlikte verilen ghreltinin iştahı arttırmaması bu görüşü desteklemektedir. Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghreltinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghreltinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir<sup>10</sup>.

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir<sup>23</sup>. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller<sup>24</sup>. Ghreltin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu artırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir.

Wren ve arkadaşları<sup>25</sup> tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghreltin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir. Serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuna göre ghreltin infüzyonu yapılan vakalarda enerji alımı %28 oranında artmıştır. Ghreltin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre %9-40 oranında artmıştır. Karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise fark saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompensatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir<sup>25</sup>. Vakalar tek başına değerlendirildiğinde ise hepsinde, özellikle sabah kahvaltısı ve öğle yemeği öncesinde ghreltin infüzyonu sonrası açlık hissi skorları serum fizyolojik verilen gruba göre fazla bulunmuştur. Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghreltin düzeyleri baskılanmasına rağmen, çocukluk çağında bu etki gözlenmemiştir.

Büyüme hormonu tedavisi sırasında enerji alımının uzun süreli artışı, artan metabolik ihtiyaçlara cevap olarak ortaya çıkmakla birlikte ani olarak besin alımında artış bildiril-

memiştir<sup>26,27</sup>. Ghrelin ile uyarılmış kilo alımı, büyüme hormonu eksik olan farelerle normal fareler arasında fark göstermemektedir<sup>10</sup>. Bütün bunlar göz önüne alındığında ghrelinin iştahı uyarıcı etkisinin büyüme hormonundan bağımsız olduğu açıktır.

#### *Ghrelin düzeyleri ile endokrin, metabolik ve nütrisyonel antropometrik parametrelerle ilişkisi*

Ghrelin salgılayan hücrelerin fetal dokularda da gösterilmiş olması bu hormonun hem intrauterin hem de ekstrauterin hayatta metabolizma ve büyüme üzerinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir<sup>28,29</sup>. İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörleri ve bunları bağlayan proteinler fetal büyümenin düzenlenmesinde görev alan başlıca peptitlerdir. Bu faktörlerde ekstrauterin hayatta büyümenin değerlendirilmesinde kullanılmakta ve düzeyleri sistemik büyümeyi etkileyen nütrisyonel bozukluklarda değişmektedir<sup>28,29</sup>.

Kan ghrelin düzeyleri ile doğumdaki antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki bulunmaktadır<sup>30,31</sup>. Prematüre bebeklerde ponderal indeks ile ghrelin düzeyleri arasında bir ilişki olmamasına rağmen zamanında doğan bebeklerde belirgin negatif ilişki vardır<sup>30</sup>. Düşük ponderal indekse sahip bebeklerde yüksek ponderal indekse sahip olan bebeklere göre ghrelin düzeyleri daha yüksektir. Gebelik haftasına göre küçük olan bebeklerle büyük olan bebeklerde de aynı bulgular vardır. Prematüre bebekler ponderal indeks ve gebelik haftası boyutlarına göre gruplara ayrıldıklarında ghrelin düzeyleri arasında zamanında doğmuş bebeklerde gözlenen fark ortaya çıkmamaktadır<sup>30</sup>. Böylece ghrelinin metabolizma ve iştah üzerine olan etkilerini gebeliğin geç döneminde göstermeye başladığı düşünülebilir. Gebeliğin son dönemlerinde ghrelin, besin alımını uyararak, yağ dokusunu, glukoz düzeylerini ve büyüme hormonu salınımını arttırarak bebeği uterus dışındaki hayata hazırlıyor olabilir<sup>10,11,25,32</sup>. Hayatın ilk iki yılında ghrelin düzeyleri diğer yaşlara göre daha yüksektir<sup>30</sup>. Ekstrauterin hayatın başlangıcında büyüme hormonu, büyüme ve gelişme üzerinde etkilerini göstermeye başlar. Bu devrede ayrıca metabolizma ve besin alımı açısından da önemli değişiklikler oluşmaya başlar. Daha sonra ghrelin düzeyleri yaşla birlikte azalır<sup>30</sup>.

Ghrelinin, büyüme hormonu ve insülin aksındaki rolü değerlendirildiğinde sadece insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile

ghrelin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur<sup>30</sup>. Aynı ghrelin düzeyleri gibi IGF-1 düzeyleri de erişkin döneme yaklaştıkça azalmakta, büyüme hormonundan bağımsız olarak nütrisyonel durumdan etkilenmekte ve ayrıca intrauterin büyüme geriliğinde düzeyleri artmaktadır<sup>33,34</sup>. Her ne kadar IGF-1 ile insülin düzeyleri arasında bir ilişki varsa da, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında bulunmamaktadır. Ghrelin ve IGF-1 pulsatil olarak salındığından aralarında her yaşta bulunan pozitif ilişki bu salınım şekli ile de ilişkili olabilir.

Whatmore ve arkadaşlarının<sup>35</sup> 121 sağlıklı çocukta yaptıkları bir çalışmada ghrelin düzeylerinin yaşla beraber azaldığı saptanmıştır. Ghrelin ile vücut kitle indeksi arasında negatif ilişki bulunmuş olup, ghrelin ile boy uzaması arasında ilişki saptanmamıştır. Ghrelin için en önemli belirleyicilerin IGF-1 ve IGFBP-1 olduğu saptanmıştır<sup>35</sup>. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve ghrelin arasında negatif ilişki olması ghrelinin büyüme hormonu-IGF aksı veya periferik IGF-1 üzerinde inhibitör etkileri olduğunu düşündürmektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerle, kontrol grubu olarak seçilmiş bireyler arasında ghrelin düzeyleri birbirinden çok farklı bulunmamıştır<sup>36</sup>. Aynı zamanda büyüme hormonu eksikliği olan bireylere dışardan büyüme hormonu verilmesi ghrelin düzeylerini fazla değiştirmemektedir<sup>36</sup>. Ghrelinin direkt büyümeyi uyan bir hormon olmadığı düşünülmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyleri insülin tarafından düzenlenmektedir. İnsülin düzeyleri yükseldiğinde IGFBP-1 düzeyleri azalmaktadır. Ghrelin ile IGFBP-1 arasında pozitif bir ilişki olması ghrelinin insülin düzeylerini baskılayıcı etkileri sonucu ortaya çıkabilir<sup>30</sup>. Bütün bu bulgular ghrelin, IGFBP-1 ve insülin arasında dinamik bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşimler glukoz ve IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını etkileyebilir. Ghrelinin her öğün öncesi yükselip daha sonra düşmesi IGFBP-1 için de geçerlidir. Bu durumun tersi ise insülin hormonu için mevcuttur. Böylece yüksek ghrelin düzeylerinde IGFBP-1 artmakta, IGF-1 ise azalmaktadır. Bu durum IGF-1'in doku düzeyinde kullanımını azaltmaktadır. Yaşla beraber özellikle puberteye yaklaştıkça ghrelin düzeylerinin azalması IGF-1 düzeylerini arttırmakta böylece büyüme hızlanmaktadır<sup>35</sup>. Bütün bu bulgular ghrelinin doğrudan büyümeyi

uyaran hormon olmadığını, ancak IGF aksı üzerine etkileri ile ikincil olarak özellikle pubertede büyümeyi hızlandırdığını düşündürmektedir<sup>35</sup>.

Ghreltin düzeyleri insanlarda her öğün öncesi yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylerine inmektedir. Ghreltin hiperglisemiyi uyarırken, insülin düzeylerini azaltmakta, hiperglisemi ve insülin ise ghreltin düzeylerini azaltmaktadır<sup>32,37,38</sup>. Açlık ghreltin düzeyleri ise anoreksia nervosada artmış olup, obesitede azalmıştır. Ghreltinin bu hastalıklardaki düzeyleri adaptif olarak gelişmiş cevaplardır. Yenidoğan döneminde doğum ağırlığı farklı olan bebeklerde ghreltin düzeylerinin durumu ve bu hormonun neonatal glukoz ve insülin ile olan ilişkisi konusundaki bilgiler sınırlıdır. Farquhar ve arkadaşlarının<sup>39</sup> çalışmasında, yaşına göre uygun ve iri bebekler arasında ghreltin düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmazken, gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghreltin düzeyleri %40 oranında fazla bulunmuştur. Ghreltin ve glukoz konsantrasyonları arasında negatif ilişki saptanırken, ghreltin ve insülin düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Maternal hipertansiyon ghreltin düzeylerini belirgin olarak etkilerken, prenatal steroid kullanımı ve maternal diyabet arasında ilişki bulunmamıştır<sup>39</sup>.

Göbek kordonu ghreltin düzeyleri ile doğum ağırlığı z skorları arasında negatif ilişki vardır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghreltin konsantrasyonları daha fazla olup, bu fark gebelik yaşının ilerlemesi ile azalmaktadır<sup>39</sup>. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghreltin düzeylerinin yüksek olması, ghreltinin pozitif enerji dengesinde yer aldığını gösteren kanıtlardan biridir. Anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek, obeslerde düşük olması yine dikkati aynı noktaya yöneltmektedir. Doğum haftasına göre küçük bebek ne kadar prematür olursa ghreltin düzeyi o kadar yüksek olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış metabolik gereksinimlerin sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ghreltinin yenidoğanlarda, aynı erişkinlerde olduğu gibi iştahı arttırdığı ve besin alımını uyardığı düşünülmektedir<sup>39</sup>. İnsan göbek kanında özellikle gebelik yaşına göre küçük bebeklerde yüksek olması, ghreltinin intrauterin malnütrisyonu verilen fetal adaptasyon cevabında önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Enteral beslenme sonrası kan ghreltin düzeylerinin %30 oranında azaldığı, intravenöz yoldan glukoz ile insülinin beraber verilmesiyle

normoglisemi sağlandığında halde ghreltin düzeylerinin değişmediği saptanmıştır<sup>40</sup>. Bu ghreltinin metabolik değişikliklerden çok, yerel gastrik değişikliklerden etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak birçok hayvan ve insan çalışmasında da glukoz infüzyonu sonrası ghreltin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir<sup>10,37</sup>. Bu ilişki daha hayatın ilk yılında bulunmaktadır<sup>10,37</sup>.

İlk bir yılda büyümesi yavaş olan gebelik yaşına göre küçük bebeklerde intravenöz glukoz tolerans testi sonrası ghreltin düzeylerinde normale göre daha fazla düşüş gözlenmiştir<sup>41</sup>. Bu bilgiyle, ghreltin düzeylerinin yenidoğan döneminde kilo alımı üzerine etkileri olduğu söylenebilir. Beslenme sonrası ghreltin düzeyleri ne kadar az azalursa iştah o kadar az baskılanmakta ve kilo alımı da o kadar fazla olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda hızlı kilo alan bebeklerin daha az doyduğu gösterilmiştir<sup>42</sup>.

Doğumda leptin düzeyleri ne kadar düşükse kilo alımı da o kadar fazladır<sup>43</sup>. Leptin direnci kilo alımı arttıkça ve yaş ilerledikçe ortaya çıkmaktadır<sup>44</sup>. Yine obes bireylerde ghreltin düzeylerinin düşük olması, bu bireylerdeki kilo alımının ghreltinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Genç yaşlarda tokluk ve açlığı düzenleyen peptitlere karşı duyarlılık ileri yaşlara göre daha fazladır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde ghreltinin öğün öncesi iştahtan çok, öğün sonrası açlığı daha fazla etkilediği gösterilmiştir<sup>41</sup>.

Son yıllarda yağ dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağın varlığı dikkati çekmiş ve araştırmalar bu yönde ivme kazanmıştır. Mideden beyne önemli bilgiler sağlayan, geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan ghreltin bu konuda yeni keşfedilmiş dönüm noktası niteliğinde nöroendokrin bir sinyal olup halen bilinmeyen, araştırmaya açık birçok yönü bulunmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghreltin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
2. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghreltin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464-1469.
3. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghreltin, 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.

4. Korbonits M, Kojima M, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; 14: 101-104.
5. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486: 213-216.
6. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-794.
7. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73: 54-61.
8. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328.
9. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
10. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
11. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
12. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
13. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.
14. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
15. Tokunaga K, Fukushima M, Kemnitz JW, Bray GA. Comparison of ventromedial and paraventricular lesions in rats that become obese. *Am J Physiol* 1986; 251: 1121-1127.
16. van den Pol AN. Lateral hypothalamic damage and body weight regulation: a role of gender, diet and lesion placement. *Am J Physiol* 1982; 243: 265-274.
17. Clark JT, Karla PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427-429.
18. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
19. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation feeding behavior. *Nature* 1996; 380: 243-247.
20. Lu D, Willard D, Patel IR, et al. Aou protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371: 799-802.
21. De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 2003; 9: 217-224.
22. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049.
23. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
24. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443-459.
25. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5995.
26. Gregory JW, Greene SA, Jung RT, et al. Metabolic effects of growth hormone treatment: an early predictor of growth hormone response? *Arch Dis Child* 1993; 68: 205-209.
27. Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson IC. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* 1985; 104: 53-61.
28. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.
29. Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69.
30. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-35.
31. Chanoine JP, Yeung LP, Wong AC, Birmingham CL. Immunoreactive ghrelin in human cord blood: relation to anthropometry, leptin, and growth hormone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 282-286.
32. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
33. Baker J, Lui JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73-82.
34. LeRoith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997; 336: 633-640.
35. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 649-654.
36. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 711-716.
37. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta 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.
38. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3997-4000.

39. Farquhar J, Heiman M, Wong ACK, et al. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4324-4327.
40. Caixas A, Bashore C, Nash W, et al. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1902-1906.
41. Iniguez G, Ong K, Pena V, et al. Fasting and post-glucose ghrelin levels in small for gestational age infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5830-5833.
42. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet* 1975; 1: 1393-1397.
43. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1145-1148.
44. Wang J, Obici S, Morgan K, et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2786-2791.