

Michał Możdżan, Jan Ruxer, Jerzy Loba

Klinika Diabetologii i Chorób Metabolicznych I.M.W. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Grelina — hormon o wielokierunkowym działaniu

Ghrelin — a multifunctional activities hormone

STRESZCZENIE

Grelinę po raz pierwszy wyizolowano z komórek błony śluzowej żołądka szczurów w 1999 roku. Jest ona 28-aminokwasowym peptydem, wykazującym wielokierunkową aktywność, działającym zarówno endokrynnie, jak i parakrynnie. Obecnie wiadomo, że grelina stymuluje między innymi wydzielanie hormonu wzrostu, prolaktyny, adrenokortykotropiny, wpływa na procesy steroidogenezy i na metabolizm węglowodanów. Ponadto działa na czynność zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą trzustki oraz na układ sercowo-naczyniowy. Pobudza również motorykę żołądka, zwiększa wydzielanie kwasu żołądkowego, bierze udział w kontroli równowagi energetycznej oraz w utrzymaniu prawidłowego stanu fizjologicznego snu i czuwania. Obecnie uważa się, że grelina wykazuje również działanie antyproliferacyjne wobec niektórych komórek linii nowotworowych oraz posiada właściwości modulujące system immunologiczny. Grelina jest produkowana głównie w komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: grelina, hormon wzrostu, otyłość, cukrzyca

ABSTRACT

Ghrelin was isolated in 1999 from rat stomach. Ghrelin is identified as the 28-amino-acid peptide. It is

Adres do korespondencji:

Michał Możdżan
ul. Wyszyńskiego 25a/4, 94-047 Łódź
tel. (0 42) 687 12 77
email: mozdzanm@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 1, 55-61
Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 5.01.2005 Przyjęto do druku: 17.01.2005

a hormone secreted into the circulation from the stomach but also synthesised in a number of tissues, suggesting both endocrine and paracrine effects. Ghrelin recently identified as the natural ligand for the growth hormone secretagogue receptor, has multiple activities in addition to stimulation of GH secretion, including stimulation of feeding and weight gain. These include: prolactin and ACTH secretion; an increase in appetite; a diabetogenic effect on carbohydrate metabolism; positive inotropic effects on heart; vasodilatation; and effects on cell proliferation. The possibility of chronic manipulation of the ghrelin system on body weight, growth and appetite remains an exciting new field of exploration. Ghrelin has been reported to regulate energy homeostasis. Ghrelin is mostly produced by the stomach, although its production has been proved in various tissues.

Key words: ghrelin, growth hormone, obesity, diabetes

Grelina — hormon o wielokierunkowym działaniu

W 1999 roku badacze japońscy po raz pierwszy wyizolowali grelinę z komórek błony śluzowej żołądka szczurów [1]. Jej nazwa nie jest przypadkowa i pochodzi od słowa *ghre*, które w języku staroindoeuropejskim oznacza rosnąć, podrastać, kiełkować.

Grelina jest peptydem, składającym się z 28 reszt aminokwasowych. W pozycji 3 łańcucha peptydowego znajduje się seryna z bocznie dołączoną grupą oktanylową, dzięki czemu grelina posiada swoje wyjątkowe właściwości fizjologiczne [2]. Gen odpowiedzialny za syntezę endogennej ludzkiej greliny znajduje się na chromosomie 3 (locus 3p25-26) i składa się z 4 eksonów i 3 intronów [3, 4].

Początkowo uważano, że grelina jest produkowana wyłącznie w żołądku i jelitach, a jej rola ogranicza się do kontroli dwóch niezależnych od siebie procesów fizjologicznych sekrecji hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) — somatotropiny i stymulacji uczucia łaknienia. Z tego względu grelinę pierwotnie nazywano hormonem żołądkowo-jelitowym [5–9].

Grelina, działając zarówno endokrynnie, jak i parakrynnie, wykazuje wielokierunkową aktywność [2, 10–12]. Dzięki intensywnie prowadzonym badaniom klinicznym przypisuje się jej coraz szersze działanie. Obecnie wiadomo, że stymuluje ona między innymi wydzielanie prolaktyny, adrenokortykotropiny, hormonu luteinizującego, wpływa na procesy steroidogenezy i na metabolizm węglowodanów. Grelina, wykazując działanie wazodylatacyjne oraz inotropowo dodatnie, wpływa na czynność zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą trzustki oraz na układ sercowo-naczyniowy. Przyspiesza ona motorykę żołądka, zwiększa wydzielanie kwasu żołądkowego, bierze udział w kontroli równowagi energetycznej oraz w utrzymaniu prawidłowego stanu fizjologicznego snu i czuwania. Obecnie uważa się, że grelina również hamuje proliferację niektórych komórek linii nowotworowych oraz moduluje działanie systemu immunologicznego [10, 13].

Grelina jest produkowana głównie w komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego, w obrębie którego w największym stężeniu występuje w dnie żołądka, a w najmniejszym w okrężnicy [14]. Grelinę wyizolowano także w podwzgórzu i przysadce, w gruczole tarczowym, w gruczole sutkowym, w prostaty, płucach, nerkach, w układzie sercowo-naczyniowym i w gonadach. Miejscem występowania greliny i jej receptorów są hepatocyty, komórki Leydiga, limfocyty T i B oraz neutrofile. Ponadto, jej występowanie stwierdzono w trzustce, w komórkach C tarczycy, w komórkach cytotrofoblastu łożyska ludzkiego w pierwszym trymestrze ciąży oraz w komórkach nowotworowych [2, 15–24]. Uważa się, że grelina wydzielana jest między innymi przez guzy hormonalnie czynne przewodu pokarmowego i przysadki [21, 25]. Istnieją doniesienia wskazujące na udział greliny w patogenezie raka rdzeniastego tarczycy, raka gruczołu krokowego i gruczołu sutkowego [19, 26, 27].

Zasadniczą rolę w wydzielaniu hormonu wzrostu odgrywają dwa antagonistyczne w stosunku do siebie hormony podwzgórzowe: somatoliberyna (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) oraz somatostatyna. Hormony te działają przez receptor GHRH-R zlokalizowany na komórkach gruczołowych przedniego płata przysadki i wpływają na wydziela-

nie hormonu wzrostu [4]. W modulacji wydzielania GH uczestniczą również takie substancje, jak: tyroksyna, steroidy płciowe i glikokortykosteroidy, leptyna, glukoza, wolne kwasy tłuszczowe oraz niektóre aminokwasy [28].

Grelina jest pierwszym poznanym endogennym związkiem stymulującym wydzielanie hormonu wzrostu, należącym do tak zwanych związków *growth hormone secretagogues* (GHS), nie działających poprzez receptor GHRH-R, ale będących ligandem receptora GHS-R. Wiązanie greliny z receptorem GHS-R z udziałem fosfolipazy C powoduje wytwarzanie po wewnętrznej stronie błony komórkowej inozytolotrifosforanu i diacyloglicerolu. Diacyloglicerol oraz inozytolotrifosforan, wywołując przepływ jonów wapniowych wewnątrz komórki z siateczki śródplazmatycznej do cytoplazmy, aktywują kinazę białkową i w ten sposób zwiększają metabolizm komórki. W przenoszeniu sygnału między receptorem a fosfolipazą C pośredniczy białko błonowe G [29].

Grelina stymuluje wydzielanie GH na drodze różnych mechanizmów fizjologicznych. Wiążąc się z receptorem GHS-R, bezpośrednio aktywuje wydzielanie hormonu wzrostu. Ponadto, wytwarzana miejscowo w jądrze łukowatym podwzgórza, aktywuje transport GHRH do przedniego płata przysadki [30–32]. Inui i wsp. [33] wykazali, że podanie zarówno egzogennej greliny, jak i GHRH wykazuje działanie synergistyczne, pobudzając sekrecję GH z przysadki. Podanie antagonistów GHRH lub przeciwciał anti-GHRH zmniejsza wywołaną greliną sekrecję GH. Wyniki badań przeprowadzonych przez Inui sugerują, że GHRH ściśle wiąże się z procesami regulacji wydzielania nie tylko GH, ale także greliny. Stwierdzono, że istnieje dodatnia zależność między dawką egzogennej greliny a ilością wyprodukowanego GH. Tolle i wsp. [34] w swoich badaniach uzyskali wzrost stężenia GH, który rozpoczął się średnio po 10 minutach od podania greliny i utrzymywał się przez 30 minut. Bowers natomiast udowodnił, że grelina wykazuje silniejszą niż GHRH aktywność stymulującą sekrecję GH [35].

Halem i wsp. [36] drogą syntezy chemicznej uzyskali analog greliny (BIM-28163) o dużym powinowactwie do receptora GHS-R, który wykazuje działanie kompetycyjne wobec greliny. Według tych autorów związek ten nie powoduje całkowitego zablokowania produkcji GH, hamuje jedynie zależną od greliny sekrecję GH.

Takeno i wsp. [37] w swoim badaniu obejmującym dwie grupy osób (u chorych po wagotomii i u zdrowych ochotników) ocenili wzrost stężenia GH w surowicy po podaniu egzogennej greliny. Wyniki

badania wykazały statystycznie porównywalny wzrost stężenia GH po dożylniej iniekcji greliny w obu grupach. Ponadto, autorzy stwierdzili brak udziału aferentnych włókien nerwu błędnego w sekrecji GH wywołanej podaniem greliny.

Wyniki badań prowadzonych w ostatnim czasie jednoznacznie wykazały udział greliny w regulacji wydzielania innych hormonów poza GH. Ghigo i wsp. [38] udowodnili istotny wpływ greliny na sekrecję adrenokortykotropiny. Zaobserwowali oni, że udział greliny w produkcji adrenokortykotropiny jest najsilniejszy u osób w okresie dojrzewania i w podeszłym wieku. Z kolei Muccioli i wsp. [39] wykazali, że grelina może również stymulować wydzielanie prolaktyny.

Do głównych stymulatorów wydzielania greliny należą: hipoglikemia, leptyna, uczucie głodu, wyniszczenie oraz dieta redukcyjna. Natomiast do czynników hamujących jej sekrecję zalicza się: hiperglikemię i hiperinsulinemię, uczucie sytości, spożywanie posiłków i otyłość [2]. U osób wyniszczonych, z niedoborami energetycznymi stężenie greliny jest istotnie wyższe niż u osób prawidłowo odżywionych, jednak już po częściowym zwiększeniu masy ciała normalizuje się. Z tego względu prawdopodobny jest udział greliny w patogenezie takich schorzeń, jak na przykład jadłowstręt psychiczny (*anoreksia nervosa*) [40, 41]. U ludzi z nadwagą obserwuje się znacznie niższe wartości stężenia greliny przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu i podwyższeniu stężenia leptyny [42–44].

Grelina jest długoterminowym regulatorem gospodarki energetycznej [45]. Według Bagnasco i wsp. [46] poprzez wpływ na aktywację podwzgórzowych receptorów neuropeptydu Y jest ona odpowiedzialna za pobudzenie uczucia łaknienia. Grelina, aktywując białka *agouti-related protein* (AGRP), reguluje również odczuwanie głodu [47]. U 75% osób, którym podawano grelinę, w wyniku między innymi stymulacji kwasu γ -aminomasłowego i α -melanotropiny zaobserwowano wzrost uczucia łaknienia [48].

Bodosi i wsp. [49] wykazali, że stężenie greliny podlega znacznym dobowym wahaniom w zależności od pory przyjmowania posiłku. Natomiast Cummings i wsp. [9] stwierdzili, że u osób z prawidłową masą ciała stężenie greliny zwiększa się około 1–2 godziny przed posiłkiem, a następnie w ciągu godziny po zakończeniu jedzenia obniża się. Inaczej jest w przypadku ludzi otyłych, u których normalizacja wartości greliny po spożyciu posiłku znacznie się wydłuża. W odróżnieniu od greliny żołądkowej, grelina produkowana w podwzgórzu ulega silniejszej aktywacji w ciągu dnia niż w nocy. Różnice w dobowym

rytmie wydzielania greliny podwzgórzowej i żołądkowej mogą wynikać z tego, że grelina produkowana w podwzgórzu dodatkowo bierze udział w aktywności fizjologicznego stanu sen–czuwanie [49].

Tentolouris i wsp. [50] porównywali wpływ dwóch posiłków o tej samej wartości energetycznej wysokowęglowodanowego i wysokotłuszczowego na stężenie greliny u osób z niską i z wysoką masą ciała. U osób z niską masą ciała przyjmujących posiłek wysokowęglowodanowy stężenie greliny uległo znaczącemu obniżeniu po godzinie od podania pokarmu i powróciło do wartości prawidłowych po 2 godzinach od rozpoczęcia jedzenia. Zmian w stężeniu greliny nie obserwowano natomiast u osób otyłych po przyjęciu posiłku wysokowęglowodanowego oraz u osób przyjmujących posiłek wysokotłuszczowy.

Stężenie greliny, ulegając podwyższeniu podczas stosowania diet redukcyjnych, zwiększa apetyt i w konsekwencji może się przyczyniać do niepowodzenia próby redukcji masy ciała. Wydaje się zatem prawdopodobne, że działanie greliny jest jednym z elementów odpowiedzialnych za niepowodzenie terapii odchudzających.

Murashita i wsp. [51] ocenili wpływ długotrwałego stosowania olanzapiny na stężenie greliny i leptyny oraz na wzrost uczucia łaknienia i przyrost masy ciała u chorych na schizofrenię. Wyniki badania po 6-miesięcznym okresie przyjmowania olanzapiny wykazały istotny wzrost apetytu i masy ciała u większości badanych chorych. Jednocześnie stwierdzono znaczący spadek stężenia greliny i wzrost stężenia leptyny oraz brak zmian w profilu lipidowym i w wartościach glikemii. Autorzy tego badania udowodnili, że stężenie greliny wykazuje ujemną korelację ze stężeniem leptyny i wzrostem masy ciała u osób przyjmujących olanzapinę.

Broglio i wsp. [52] ocenili wpływ hiperglikemii wywołanej doustnym podaniem 100 mg glukozy oraz hipoglikemii wywołanej dożylną iniekcją insuliny w dawce 0,1 j.m./kg na sekrecję greliny. Na podstawie uzyskanych wyników prawdopodobne jest, że insulina i glukoza wpływają bezpośrednio na regulację wydzielania greliny. Dotychczas nie zbadano jednak, jaki mechanizm prowadzi do zmian w wydzielaniu greliny u ludzi w stanie hiperglikemii bądź hipoglikemii. Saad i wsp. [53] wykazali również, że wlew insuliny istotnie hamuje wydzielanie greliny zarówno u osób z wysoką, jak i niską masą ciała. Z kolei Caixas i wsp. [54] udowodnili, że dożylny wlew glukozy i wlew insuliny nie obniżają istotnie stężenia greliny w surowicy. Nie ma również jednoznacznych opinii na temat wpływu greliny na wy-

działanie insuliny z komórek β . Część autorów sugeruje stymulujący efekt greliny na insulinosekrecję [53], czego nie potwierdzają inni badacze [54, 55]. Udowodniono natomiast, że grelina wpływa na glukogenezę, a także uczestniczy w obwodowej utylizacji glukozy, hamując dokomórkowy transport glukozy [56]. Poza tym grelina nasila lipolizę oraz stymuluje insulinooporność, między innymi poprzez stymulację wydzielania hormonu wzrostu. Niestety, do końca nie poznano wpływu greliny na gospodarkę lipidową. W swoich badaniach Shintani i wsp. [57] wykazali udział greliny w magazynowaniu tłuszczów w tkankach obwodowych szczurów. Jednocześnie potwierdzono przyrost masy ciała badanych zwierząt już po 48 godzinach od podania greliny, przy czym dotyczyło to wyłącznie masy tłuszczowej.

W badaniach Carlini i wsp. [58] wykazano, że podanie greliny bezpośrednio do komór mózgowych powoduje poprawę pamięci, co może sugerować udział greliny we wszystkich procesach fizjologicznych w obrębie hipokampa.

Tolle i wsp. [34] udowodnili, że grelina istotnie wpływa na rytm dobowy, czyli sen-czuwanie. Wykazali oni istotne skrócenie fazy snu REM, związanej z szybkimi ruchami gałek ocznych u myszy, którym podano grelinę. Z kolei Mustonen i wsp. [59] wykazali wpływ melatoniny — podstawowego czynnika snu, wytwarzanego w szyszynce, na zmniejszenie stężenia greliny.

Grelina bierze udział w aktywacji ekspresji mRNA kodującego enzymy uczestniczące w procesie steroidogenezy, między innymi dehydrogenazę 3-beta-hydroksy-steroidową. Zatem wydaje się, że grelina może kontrolować aktywność hormonalną gonad [16].

W badaniach prowadzonych na zwierzętach przez Lee i wsp. [14] stwierdzono, że aktywność greliny produkowanej w żołądku ujawnia się dopiero w 2. i 3. tygodniu życia szczurów. Autorzy tego badania nie wykazali obecności greliny i jej receptorów w komórkach błony śluzowej żołądka płodów badanych gryzoni. Wzrost stężenia greliny żołądkowej ma najprawdopodobniej związek z rozpoczęciem procesu trawienia w wyniku doustnego przyjmowania pokarmów.

Grelina wpływa także na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Nagaya i wsp. [60] wykazali obecność receptorów greliny w ścianie aorty, w lewym przedsionku i w lewej komorze serca szczurów. Udowodnili oni także, że u osób z niewydolnością krążenia dożylnie podanie greliny w dawce 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ powoduje poprawę parametrów hemodynamicznych.

Chang i wsp. [61] w swojej pracy określili kardioprotekcyjny wpływ egzogennej greliny u szczurów z niewydolnością serca, wywołaną podaniem isoproterenolu. Autorzy badania, oznaczając zwierzętom parametry uszkodzenia błon komórkowych, czyli dehydrogenazę mleczanową i malonodialdehyd, stwierdzili, że grelina ma istotny ochronny wpływ na mięsień sercowy. Udowodniono bowiem, że podawanie greliny szczurom z niedoborem hormonu wzrostu, po zawale serca wpływa na poprawę parametrów kurczliwości lewej komory w kardiomiopatii zastoinowej, na poprawę funkcji śródbłonna oraz na zahamowanie procesów mikroangiopatii [39]. Działanie terapeutyczne greliny opiera się w tym przypadku na hamowaniu komórkowej apoptozy.

Istnieje coraz więcej doniesień dotyczących udziału greliny w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia tętniczego. Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym jej stężenie w surowicy jest wyższe niż u osób zdrowych. W badaniu Ishizaki i wsp. [62] grelinę podawano szczurom bezpośrednio do komór mózgu. Zaobserwowano dodatnią zależność między dawką greliny a wzrostem wydzielania wazopresyny, jednak bez wpływu na objętość osocza i wartości ciśnienia tętniczego. Henriques-Coelho i wsp. [63] u szczurów badali wpływ greliny na nadciśnienie płucne wywołane podaniem monokrotaliny. Według autorów podanie greliny wiąże się z obniżeniem wartości ciśnienia w krążeniu płucnym. W badaniu Makino i wsp. [64] również stwierdzono, że dożylnie podanie greliny powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, bez wpływu na częstość akcji serca i wartości ciśnienia płucnego.

Baiquero i wsp. [65] stwierdzili, że grelina może hamować proces angiogenezy komórek śródbłonna naczyń mózgowych szczurów. Istnieją również doniesienia sugerujące, że wpływa ona na proliferację komórek nerwowych. W badaniach Zhang i wsp. wykazano natomiast jej bezpośredni wpływ na stymulację procesu neurogenezy szczurów [66].

Ponadto grelina działa gastroprotekcynie. Jej ochronny wpływ na błonę śluzową żołądka nie polega na zmniejszeniu produkcji kwasu solnego, ale na stymulacji wytwarzania tlenu azotu i aktywacji włókien kapsainergicznych [67]. Osawa i wsp. [68] wykazali, że stężenie greliny jest istotnie niższe w komórkach śluzowych żołądka podczas infekcji *Helicobacter pylori*. Według Osawy u chorych z tym zakażeniem istnieje dodatnia korelacja między niskim stężeniem pepsynogenu I a niskim stężeniem greliny. Autor sugeruje, że upośledzona sekrecja greliny występująca w atroficznym zapaleniu błony śluzowej żołądka z towarzyszącym zakażeniem *Helicobac-*

ter pylori powoduje znaczny spadek jej stężenia w surowicy. Badania Osawy są zbieżne z wynikami badań Suzuki i wsp. [69], których celem było również określenie zależności między stężeniem greliny a stopniem zaawansowania atroficznego zapalenia błony śluzowej żołądka, określonego badaniem endoskopowym. Do badania zakwalifikowano 69 osób z atroficznym zapaleniem błony śluzowej żołądka, z czego u 28 chorych rozpoznano współistniejącą infekcję *Helicobacter pylori*. Na podstawie wyników badań wykazano, że stężenie greliny ściśle koreluje ze stężeniem pepsynogenu i dodatkowo ulega zmniejszeniu w miarę zaniku błony śluzowej żołądka. Autorzy tego badania sugerują jednak, że stężenie greliny nie różni się istotnie u chorych z infekcją *Helicobacter pylori* i bez niej. Ponadto uważają, że grelina może być nieinwazyjnym wskaźnikiem przewlekłego zaniku błony śluzowej żołądka. W badaniu Sibilja i wsp. [70] stwierdzono, że zarówno dawka, jak i droga podania egzogennej greliny wpływają na ilość wydzielanego soku żołądkowego. Wykazano, że największa zdolność do wydzielania soku żołądkowego występuje po podaniu greliny bezpośrednio do komórek mózgu szczurów w ilości 1 pmol.

Grelina może brać udział w modulacji aktywności limfocytów. Xia i wsp. wykazali obecność receptora greliny na limfocytach T w śledzionie myszy. Zaobserwowali oni, że w zależności od stężenia greliny w różnym stopniu hamuje proliferację komórek T w śledzionie, najprawdopodobniej poprzez receptor anti-CD3. Wykazano, że hamuje ona ekspresję mRNA kodujących cytokinę IL-2 i interferon- γ (IFN- γ , *interferon- γ*) w komórkach Th 1 oraz cytokiny IL-4 i IL-10 w komórkach Th 2 [71].

W badaniu Popovica i wsp. [72] określano stężenie greliny i leptyny we krwi pełnej i w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób z chorobą Huntingtona, ponieważ zmniejszenie masy ciała jest jednym z podstawowych objawów charakterystycznych dla tego schorzenia. Stwierdzono, że u osób z chorobą Huntingtona w porównaniu z grupą kontrolną, obejmującą zdrowych ochotników, występuje znacznie wyższe stężenie greliny i niższe leptyny we krwi. W obu badanych grupach nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu greliny i leptyny w płynie mózgowym. Stopień zaawansowania choroby Huntingtona, rodzaj terapii i czas trwania schorzenia nie wpływały istotnie na stężenie badanych związków.

Mazzocchi i wsp. [73] badali wpływ greliny na regulację hormonalną kory nadnerczy i wykazali, że działając poprzez receptor GHS-R w nadnerczach, powoduje ona rozrost warstwy kłębuszkowej. Według Moriego i wsp. [74] grelina produkowana

w nerkach w mezangium i w podocytach charakteryzuje się wysoką immunoreaktywnością.

W niektórych przewlekłych stanach chorobowych wykazano zmienioną aktywność greliny. Udowodniono między innymi, że jej stężenie wzrasta u chorych z mocznicą, poddanych dializie otrzewnowej [75].

Grelina jest hormonem, którego wielokierunkowy mechanizm działania nie został jeszcze do końca zbadany. Obecnie przeprowadza się wiele badań dotyczących wykorzystania greliny w terapii niektórych schorzeń. Uważa się, że znajdzie ona kliniczne zastosowanie jako lek kardioprotekcyjny między innymi w leczeniu dysfunkcji śródbłonna naczyń wieńcowych [76, 77]. Grelina może pełnić ważną funkcję w diagnostyce i leczeniu zaburzeń związanych z niedoborem hormonu wzrostu, w procesie gojenia się ran, w stanach osteopenii i osteoporozy, po złamaniach kostnych jako środki aktywujące procesy anaboliczne i zwiększające gęstość kości [39, 78]. Grelina może być stosowana w leczeniu niektórych schorzeń przewodu pokarmowego, w regulacji przyjmowania posiłków, w regulacji masy ciała i wzrostu [76, 79]. Ponadto, grelinę podaje się w stanach wyniszczenia organizmu i w innych stanach katabolizmu przebiegających z niedoborem białka oraz w stanach upośledzonej sekrecji GH i IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu). Niewykluczone, że grelina znajdzie również zastosowanie w chorobach ginekologicznych i będzie pomocna w leczeniu niepłodności, na przykład poprzez wywoływanie owulacji [4].

PIŚMIENNICTWO

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y. i wsp.: Ghrelin is a growth-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
2. Korbonitis M., Goldstone A.P., Gueorguiev M., Grossman A.B.: Ghrelin — a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25: 27–68.
3. Torsello A., Scibona B., di Credico S., Avallone R., Bresciani E., Deghengi R.: Tissue-specific expression of ghrelin mRNA in the CS and peripheral organs of young-adult and old rats. *The Endocrine Societys 82 Annual Meeting*, June 21–24 2000; 1123: 273.
4. Casanueva F.: Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer.* 1992; 21: 484–517.
5. Dickson S.L.: Ghrelin: A newly discovered hormone. *J. Neuroendocrinol.* 2002; 14: 83–84.
6. Kojima M., Hosoda H., Kangawa K.: Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Horm. Res.* 2001; 56 (supl. 1): 93–97.
7. Ahmed S., Harvey S.: Ghrelin: a hypothalamic GH-releasing factor in domestic fowl (*Gallus domesticus*). *J. Endocrinol.* 2002; 172: 117–125.
8. Wren A.M., Seal I.L., Cohen M.A. i wsp.: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5992.

9. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. i wsp.: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.
10. Broglio F., Gottero C., Arvat E., Ghigo E.: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin. *Horm. Res.* 2003; 59: 109–117.
11. Geary N.: Endocrine controls of eating: CCK, leptin and ghrelin. *Physiol. Behav.* 2004; 81: 719–733.
12. Wu J.T., Kral J.G.: Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann. Surg.* 2004; 239: 464–474.
13. Zhang W., Chen M., Chen X. i wsp.: Inhibition of pancreatic protein secretion by ghrelin in the rat. *J. Physiol.* 2001; 537: 231–236.
14. Lee H.M., Wang G., Englander E.W. i wsp.: Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143: 185–190.
15. Mori K., Yoshimoto A., Takaya K. i wsp.: Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000; 486: 213–216.
16. Tena-Sempere M., Barreiro M.L., Gonzales L.C. i wsp.: Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002; 142: 717.
17. Barreiro M.L., Gayth F., Caminos J.E. i wsp.: Cellular location and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol. Reprod.* 2002; 67: 1768–1776.
18. Papotti M., Ghe C., Cassoni P. i wsp.: Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 85: 3803–3807.
19. Kanamoto N., Akamizu T., Hosoda H. i wsp.: Substantial production of ghrelin by a human medullary thyroid carcinoma cell line. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 86: 4984–4990.
20. Hattori N., Saito T., Yagyu T. i wsp.: GH, Gh receptor, GH-secretagogue receptor and ghrelin expression in human T cells, B cells and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 86: 4284–4291.
21. Volante M., Allia E., Gugliotta I. i wsp.: Expression of ghrelin and GHS receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumours. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1300–1308.
22. Volante M., Fulcheri E., Allia E. i wsp.: Expression in fetal, infant and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem.* 2002; 50: 1013–1021.
23. Gaytan F., Barreiro M.L., Chopin L.K. i wsp.: Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type Ia growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 879–887.
24. Karbonitis M., Bustin S.A., Kojima M. i wsp.: The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumours. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 881–887.
25. Jeffery P.L., Herington A.C., Chopin L.K.: The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 113–122.
26. Cassoni P., Papotti M., Ghe C. i wsp.: Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1738–1745.
27. Jeffery P.L., Herington A.C., Chopin L.K.: Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines. *J. Endocrinol.* 2002; 171: 7.
28. Dieguez C., Casanueva F.: Influence of metabolite substrates and obesity on growth hormone secretion. *Trends Endocrinol. Metab.* 1995; 6: 55–59.
29. Howard H.D., Feighner S.D., Cully D.F. i wsp.: A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974–976.
30. Ghigo E., Arvat E., Giordano R. i wsp.: Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine* 2001; 14: 87–93.
31. Tannenbaum G.S., Bowers C.Y.: Interaction of growth hormone secretagogues and growth hormone releasing hormone/somatostatin. *Endocrine* 2001; 14: 21–27.
32. Chabot G.J., Enjalbert A., Pelletier G., Dubois P.M., Morel G.: Evidence for a direct action of neuropeptide Y in the rat pituitary gland. *Neuroendocrinology* 1998; 47: 511–517.
33. Inui A.: Ghrelin: An orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nature Rev. Neurosci.* 2001; 2: 551–560.
34. Tolle V., Bassant M.H., Zizzarri P. i wsp.: Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behaviour, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143: 1353–1361.
35. Bowers C.Y.: Unnatural growth hormone releasing peptide begets natural ghrelin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4984–4990.
36. Halem H.A., Taylor J.E., Dong J.Z. i wsp.: Novel analogs of ghrelin: physiological and clinical implications. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151 (supl. 1): S71–S75.
37. Takeno R., Okimura Y., Iguchi G. i wsp.: Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 447–450.
38. Ghigo E., Arvat E., Camanni F.: Growth hormone secretagogues as corticotrophin-releasing factors. *Growth hormone IGF Res.* 1998; 8: 145–148.
39. Muccioli G., Tschop M., Papotti M. i wsp.: Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 440: 235–254.
40. Otto B., Cuntz U., Fruehauf E., Wawarta R. i wsp.: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145: 669–673.
41. Ariyasu H., Nakao K., Kongawa K.: Role of ghrelin in anorexia nervosa. *Nippon Rinsho.* 2004; 62 (supl. 9): 410–413.
42. Tschop M., Wawarta R., Riepl R.L. i wsp.: Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; 24: 19–21.
43. Sugino T., Yamaura J., Yamagishi M. i wsp.: A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 2002; 298: 785–788.
44. Shiya T., Nakazato M., Mizuta M. i wsp.: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 240–244.
45. Meier U., Gressner A.M.: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1511–1525.
46. Bagnasco M., Kalra P.S., Kalra S.P.: Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; 143: 726–729.
47. Kamagai 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.
48. Casanueva F.F., Dieguez C.: Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2002; 3: 325–338.
49. Bodosi B., Gardi J., Hajdu I. i wsp.: Rhythms of ghrelin, leptin and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding and sleep deprivation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 287: R1071–1079.
50. Tentolouris N., Kokkinos A., Tsigos C. i wsp.: Differential effects of high-fat and high-carbohydrate content isoenergetic meals on plasma active ghrelin concentrations in lean and obese women. *Horm. Metab. Res.* 2004; 36: 559–563.
51. Murashita M., Kusumi I., Inoue T. i wsp.: Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 106–110.

52. Broglio F., Gottero C., Prodam F. i wsp.: Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61: 503–509.
53. Saad M.F., Bernaba B., Hwu C.M. i wsp.: Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3997–4000.
54. Caixas A., Bashore C., Nash W., Pi-Sunyer F., Laferriere B.: Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1902–1906.
55. Beltowski J.: Adiponectin and resistin — new hormones of white adipose tissue. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: 55–61.
56. Dominici F.P., Turyn D.: Growth hormone — induced alterations in the insulin-signaling system. *Exp. Biol. Med.* 2002; 227: 149–157.
57. Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K. i wsp.: 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.
58. Carlini V.P., Monzon M.E., Varas M.M. i wsp.: Ghrelin increases anxiety-like behaviour and memory retention in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 299: 739–743.
59. Mustonen A.M., Nieminen P., Hyvarinen H.: Preliminary evidence that pharmacologic melatonin treatment decreases rat ghrelin levels. *Endocrine* 2001; 16: 43.
60. Nagaya N., Miyatake K., Uematsu M. i wsp.: Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationship between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034–2038.
61. Chang L., Zhao J., Li G.Z. i wsp.: Ghrelin protects myocardium from isoproterenol-induced injury in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25: 1131–1137.
62. Ishizaki S., Murase T., Sugimura Y. i wsp.: Role of ghrelin in the regulation of vasopressin release in conscious rats. *Endocrinology* 2002; 143: 1589–1593.
63. Heuriques-Coelho T., Correia-Pinto J., Roncon-Albuquerque R. Jr. i wsp.: Endogenous production of ghrelin and beneficial effects of its exogenous administration in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: 2885–2890.
64. Makino Y., Hosoda H., Shibata K. i wsp.: Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension* 2002; 39: 781–784.
65. Baiquera S., Conconi M.T., Guidolin D. i wsp.: Ghrelin inhibits in vitro angiogenic activity of rat brain microvascular endothelial cells. *Int. J. Mol. Med.* 2004; 14: 849–854.
66. Zhang W., Lin TR, Hu Y. i wsp.: Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. *J. Physiol.* 2004; 15: 729–37.
67. Sibilina V., Pagani F., Guidobono F. i wsp.: Evidence for a central inhibitory role of growth hormone secretagogues and ghrelin on gastric acid secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 92–97.
68. Osawa H., Nakazato H., Date Y. i wsp.: Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with helicobacter pylori. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 13: 43–48.
69. Suzuki H., Masaoka T., Hosoda H. i wsp.: Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio — a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 12549–1254.
70. Sibilina V., Rindi G., Pagani F. i wsp.: Ghrelin protects against ethanol induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. *Endocrinology* 2003; 144: 353–359.
71. Xia Q., Pang W., Pan H. i wsp.: Effects of ghrelin on the proliferation and secretion of splenic T lymphocytes in mice. *Regular. Pept.* 2004; 122: 173–178.
72. Popovic V., Sretel M., Djurovic M. i wsp.: Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 451–455.
73. Mazzocchi G., Neri G., Rucinski M. i wsp.: Ghrelin enhances the growth of cultured human adrenal zona glomerulosa cells by exerting MAPK-mediated proliferogenic and antiapoptotic effects. *Peptides* 2004; 25: 1269–1277.
74. Mori K., Yoshimoto A., Takaya K. i wsp.: Kidney products a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000; 486: 213–216.
75. Aquilera A., Cirugeda A., Amair R. i wsp.: Ghrelin plasma levels and appetite in peritoneal dialysis patients. *Adv. Perit. Dial.* 2004; 20: 194–199.
76. King M.K., Gay D.M., Pan L.C. i wsp.: Treatment with a growth hormone secretagogue in a model of developing heart failure. Effects on ventricular and myocyte function. *Circulation* 2001; 103: 308–312.
77. Tivisten A., Bollano E., Caidahl K. i wsp.: The growth hormone secretagogue hexarelin improves cardiac function in rats after experimental myocardial infarction. *Endocrinology* 2000; 141: 60–65.
78. Svensson S., Lall S., Dickson S.L. i wsp.: Effects of growth hormone and its secretagogues on bone. *Endocrine* 2001; 14: 63–66.
79. Wren A.M., Small C.J., Abbott C.R. i wsp.: Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540–2547.