

Przez żołądek do serca – znaczenie greliny w patogenezie schorzeń układu krążenia

The way to the heart is through the stomach – the role of ghrelin in pathogenesis of cardiovascular disease

Błażej Michalski, Maria Krzemińska-Pakuła, Jarosław D. Kasprzak

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kardiol Pol 2008; 66: 564-568

Otyłość brzuszna (wisceralna), dieta sprzyjająca miażdżycy i niedostateczna aktywność fizyczna to główne czynniki ryzyka odpowiedzialne za występowanie zespołu metabolicznego (ZM). Częstość ZM rośnie wraz z epidemią otyłości na świecie. Szacuje się, iż ZM występuje u ok. 20% osób w populacji europejskiej. Z ostatnich badań wynika, że zmiany prowadzące do ZM rozpoczynają się już w życiu płodowym, postępują w dzieciństwie, a jego występowanie stwierdza się u ponad 40% osób po 60. roku życia [1, 2]. Rozpoznanie ZM oznacza trzykrotny wzrost ryzyka rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu oraz ponadczterokrotny wzrost ryzyka nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [3].

Uważa się, iż leptyna i grelina należą do hormonów, które są odpowiedzialne za kontrolowanie masy ciała. Wykazują one efekt antagonistyczny. Dożylny wlew z greliny w zależności od dawki znosi uczucie sytości indukowane przez leptynę. U większości osób otyłych zaobserwowano oporność na leptynę, która może wpływać na zaburzenie zapotrzebowania energetycznego [4]. W ostatnim czasie dużo uwagi poświęcono grelinie, której udział w rozwoju ZM wydaje się niejednoznaczny.

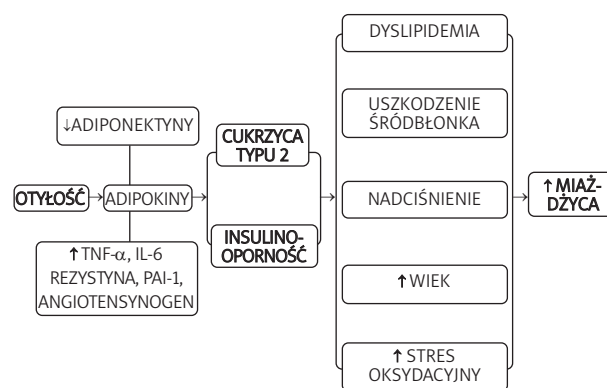
Zespół metaboliczny

Istnieje silne powiązanie epidemiologiczne pomiędzy otyłością wisceralną, ZM, cukrzycą i chorobami układu krążenia. Tłuszcz brzuszny odkłada się ektopowo w narządach wewnętrznych i stanowi nie tylko pasywne zapasy tłuszczu – wiadomo, że adipocyty pełnią funkcję wydzielniczą. Wydzielane przez nie mediatory nazywane są adipokinami i mają wpływ na insulinoporność, metabolizm węglowodanów, tłuszczów, uwalnianie mediatorów reakcji zapalnych. Takie adipokiny, jak m.in. leptyna, IL-6,

angiotensynogen, TNF- α , PAI-1, generują rozwój składowych ZM, a w konsekwencji indukują powstawanie zmian miażdżycowych (Rycina).

Najnowsze kryteria ZM zostały ustalone w 2005 r. Kryteria rozpoznania dla Europejczyków to stwierdzenie:

- obwodu talii >94 cm u mężczyzn, >80 cm u kobiet oraz 2 z 4 czynników:
- stężenia trójglicerydów >150 mg/dl (lub leczenie tego zaburzenia lipidowego),
- obniżonego stężenia cholesterolu HDL – u mężczyzn <40 mg/dl, u kobiet <50 mg/dl (lub leczenie tego zaburzenia lipidowego),
- podwyższonego ciśnienia tętniczego >130/85 mmHg (lub leczenie nadciśnienia tętniczego),
- podwyższonego stężenia glukozy na czczo >100 mg/dl (lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2).



Rycina. Mechanizmy patofizjologiczne łączące otyłość z postępowaniem procesu miażdżycowego

Adres do korespondencji:

lek. med. Błażej Michalski, II Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 213 63 12, +48 501 681 795, e-mail: bwmichalski@op.pl

Praca wpłynęła: 12.11.2007. Zaakceptowana do druku: 14.11.2007.

Grelina

Grelina została zidentyfikowana przez D. Kojimę w 1999 r. [5]. Jest 28-aminokwasowym polipeptydem, który wywodzi się z prepropeptydu zbudowanego ze 117 reszt aminokwasowych zawierającego serynę w pozycji 3, warunkującym jej biologiczną aktywność. W ok. 60–70% uwalniana jest z komórek X/A trzonu i dna żołądka (nie należących do szeregu grupy komórek enterochromatofilnych) do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i dalej do krwi. Nie jest wydzielana do światła przewodu pokarmowego. Poza tym w niewielkich ilościach produkowana jest w jelicie cienkim i grubym, w płucach, sercu i nerkach, jej obecność stwierdzono w podwzgórzu, przysadce, w rejonie jądra łukowatego [6]. Obszar położony w podwzgórzu jest głównym ośrodkiem regulacji łaknienia. Ciekawe spostrzeżenia poczynili Riedige i wsp., którzy wykazali istotny wpływ tlenu azotu na poziom greliny w mózgowiu [7]. Grelina zwiększa wydzielanie kwasu żołądkowego i przyspiesza opróżnianie żołądka poprzez aktywację nerwu błędnego [8]. Jej normalne stężenie w surowicy krwi wynosi 145–160 fmol/ml i gwałtownie spada u osób po gastrektomii [9]. Receptory dla greliny zlokalizowano m.in. w: przysadce, podwzgórzu, trzustce, tkance tłuszczowej, nerkach, jajnikach, ale także w mięśniu sercowym i naczyniach krwionośnych [10]. Warto w tym miejscu nadmienić, iż w ostatnim czasie ze wspomnianego wcześniej 117. prepropeptydu greliny wyodrębniono nowy 23-aminokwasowy hormon zwany obestatyną. Wiąże się z on z receptorem GPR39, który należy do podrodziny receptorów greliny (podobnie jak receptory dla motyliny, neuromedyny U i neurotensyny), jego ekspresję wykryto w jelicie czczym, żołądku, przysadce i podwzgórzu. Zaobserwowano, że wstrzyknięcie amidowanej obestatyny do otrzewnej lub do komór mózgu myszy hamuje przyjmowanie pokarmu i opróżnianie żołądka, natomiast nie wpływa na stężenie leptyny we krwi ani na uwalnianie hormonu wzrostu. Tym samym poznaliśmy nowy hormon hamujący łaknienie – obestatynę, o przeciwnym działaniu do greliny, w którym kluczowe znaczenie może mieć aktywność konwertaz uwalniających z progreliny wymienione aktywne peptydy [11].

Uwalnianie greliny

Sądzi się, iż grelina odgrywa ważną rolę w regulacji łaknienia, bilansu energetycznego i homeostazy glukozy. Wykazano, iż uwalnianie greliny nie zależy od stopnia wypełnienia żołądka, gdyż podanie samej wody nie wpływa na jej poziom w surowicy [12]. Natomiast jej stężenie wyraźnie się zmienia w zależności od zapotrzebowania energetycznego ustroju. Wzrost ekspresji mRNA greliny w błonie śluzowej żołądka i jej podwyższone stężenie w surowicy zaobserwowano w okresie głodu, utraty masy ciała, wraz ze wzrostem stężenia insuliny we krwi, natomiast spadek – w okresie sytości [13]. Stwierdzono dobowe wahania rytmu wydzielania greliny: jej poziom rośnie

w trakcie głodzenia, przed posiłkami i w nocy, a obniża się zaraz po posiłku, szczególnie bogatym w tłuszcze i węglowodany [14]. U ludzi otyłych wahania te są mniejsze niż u szczupłych, u których stężenie greliny w surowicy wzrasta w czasie głodu i jest najniższe godzinę po posiłku, chociaż wymaga to dalszych badań [15]. Znaczenie ma jakość spożytego posiłku – stężenie greliny bardziej spada po spożyciu węglowodanów niż tłuszczów, natomiast posiłek ubogi w białko powoduje jego wzrost [16]. Być może dlatego utrzymaniu korzystnych zmian masy ciała sprzyja zwiększone spożycie owoców i warzyw. Przestrzeganie roztropnej diety połączonej z regularnymi ćwiczeniami jest jednym z warunków utrzymania należytej masy ciała.

Badania stężenia greliny w surowicy krwi u 1500 osób, przeprowadzone przez Langenberga i wsp., wykazały jego zależność od uwarunkowań społecznych i stylu życia [17]. Stwierdzono, niezależnie od płci, niższe stężenie greliny u osób uprawiających regularnie sport trzy razy w tygodniu. Natomiast u osób z wyższym wykształceniem, pijących alkohol i u osób narażonych na dym tytoniowy stężenie greliny w surowicy krwi było wyższe. Ponadto obniżone stężenie greliny zaobserwowano w innych stanach klinicznych: w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby, chorobie reumatycznej, w zespole policystycznych jajników, akromegalii, hipogonadyzmie, zespole krótkiego jelita. Stężenie greliny wzrasta wyraźnie u osób szczupłych, w przewlekłych chorobach wątroby, celiakii, u chorych na bulimię i jadłowstręt psychiczny, a wraca do normy po ich powrocie do zdrowia [18, 19].

Grelina a gospodarka węglowodanowa

Najważniejszą nieprawidłowością w ZM, odpowiedzialną za liczne powikłania sercowo-naczyniowe jest insulinooporność. Za jeden z najlepszych markerów we wczesnym stadium jej rozwoju uznano glikemię poposiłkową. Grelina u osób z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) podnosi stężenie glukozy, zmniejsza natomiast stężenie insuliny [20]. Purnell i wsp. wykazali negatywne sprzężenie stężenia greliny z insulinemią, dodatnie z insulinowrażliwością i stężeniem lipoprotein HDL [21]. U osób otyłych z ZM regulacyjne działanie greliny wydaje się zaburzone niezależnie od poziomu insuliny [22]. Wpływ greliny na insulinooporność wymaga jednak dalszych badań.

Grelina a gospodarka lipidowa

Nietolerancja glukozy pozostaje w ścisłym związku przyczynowo-skutkowym z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Ott i wsp. wykazali hamujący wpływ greliny na poziom adiponektyny, która produkowana jest wyłącznie przez tkankę tłuszczową [23]. Adiponektyna uważana jest za marker ryzyka sercowo-naczyniowego i odgrywa ochronną rolę w patofizjologii miażdżycy – zwiększa insulinowrażliwość poprzez nasilenie oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych. W warunkach fizjologicznych ta cytokina

wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem trójglicerydów i LDL, a dodatnią – ze stężeniem HDL [24]. Z kolei uważa się, że cząsteczki HDL mogą odgrywać rolę transportera dla greliny [25]. Być może takie mechanizmy wzajemnego oddziaływania są możliwe u osób z prawidłowym BMI, gdyż u osób otyłych spada sekrecja zarówno adiponektyny, jak i greliny [26].

Grelina a regulacja sekrecji hormonu wzrostu

Grelina w chwili jej odkrycia została określona jako endogenne ligand dla receptora uwalniającego hormon wzrostu. Istnieje wiele publikacji, których autorzy badają wpływ greliny na układ krążenia właśnie poprzez ten mechanizm. Podawana wewnątrzustrojowo, *in vitro* zwiększa uwalnianie hormonu wzrostu, choć *in vivo* mechanizm ten wymaga dalszych badań [27]. Grelina uwalnia hormon wzrostu (ang. *growth hormone*, GH) poprzez mechanizm zależny od podwzgórzowego hormonu uwalniającego (ang. *growth hormone releasing hormone*, GHRH), stymulując receptor GHS-R (ang. *growth hormone secretagogues receptor*). Maksymalny poziom GH po dożylnym bolusie z greliny występuje po 15–20 min i utrzymuje się ponad 60 min [28]. Uwolniony GH i jego mediator – insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor*) – uczestniczą w wielu procesach fizjologicznych, m.in. odpowiedzialnych za kontrolę masy mięśniowej i regulacji odżywiania [29].

Wpływ greliny na układ krążenia

Uwolniony pod wpływem greliny GH oddziałuje na serce bezpośrednio bądź pośrednio, zwiększając stężenie IGF-1, a ten dalej może działać w mechanizmie endokrynnym, autokrynnym bądź parakrynnym [30]. Modele zwierzęce dowiodły, że synteza IGF-1 oraz gęstość receptorów dla IGF-1 i GH w kardiomiocytach są związane ze zmianami ciśnienia w jamach serca. Poza tym IGF-1 i GH mają wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego, prawdopodobnie zależny od zmian w wewnątrzkomórkowym stężeniu wapnia. Dotętniczy wlew greliny powodował efekt wazodylatacyjny wykazany w badaniu pletyzmograficznym – podwyższał przepływ w tętnicach przedramienia w zależności od zastosowanej dawki [31]. Ostatnie badania potwierdzają wpływ greliny na wzrost syntezy tlenu azotu w komórkach śródbłonna naczyń. Poprawę jego funkcji po podaniu małych dawek greliny zaobserwowano u osób z ZM [32]. W warunkach doświadczalnych działanie wazodylatacyjne greliny wykazano również w naczyniach pozbawionych śródbłonna [33]. W mechanizmie tym znaczenie ma hamujący wpływ greliny na aktywność układu współczulnego [34]. U chorych z niewydolnością krążenia po dożylnym wlewie ludzkiej greliny zaobserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego, bez towarzyszącego wzrostu tętna, a efekt ten nie zależał od funkcji nerek [35]. Tritos i wsp. [36] u osób z niewydolnością krążenia stosowali dożylnie syntetyczną ludzką grelinę w dawce 2 µg/kg masy ciała/dobę (w dwóch

Tabela. Fizjologiczne efekty działania greliny w obrębie układu krążenia, pokarmowego i wewnątrzwydzielniczego

Układ	Działanie greliny
Krążenia	
frakcja wyrzutowa	↑
apoptoza kardiomiocytów	↓
ciśnienie tętnicze krwi	↓
apoptoza komórek śródbłonna	↓
poziom tlenu azotu	↑
Hormonalny	
uwalnianie hormonu wzrostu	↑
uwalnianie kortyzolu	↑
uwalnianie prolaktyny [42]	↑
uwalnianie insuliny	↓
Pokarmowy	
wydzielanie kwasu żołądkowego	↑
opróżnianie żołądka	↑
taknienie	↑

↑ – wzrost

↓ – spadek

dawkach podzielonych) przez 3 tygodnie. Zaobserwowali wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory z towarzyszącym wzrostem jej masy i obniżeniem objętości końcowoskurczowej. W innych badaniach wykazano, iż grelina zwiększa frakcję wyrzutową prawej komory serca, a jej niskie stężenie wiąże się z mniejszą masą oraz końcowoskurczową i późnorozkurczową objętością prawej komory. Spekuluje się, iż efekt ten może zależeć od różnych stężeń greliny w surowicy krwi żyłnej i tętniczej.

Z drugiej strony grelina hamuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna poprzez aktywację sygnału zewnątrzkomórkowego regulowanego poprzez kinazę ERK 1/2 i PI3K-AKT [37]. Ostatnie doniesienia wykazują również jej rolę przeciwzapalną i przeciwmiażdżycową [38]. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem greliny u mężczyzn a występowaniem miażdżycy w tętnicach szyjnych [39]. Grelina nie wpływa na adhezję i agregację płytek krwi, w przeciwieństwie do leptyny i adiponektyny [40]. Leptyna aktywuje płytki i uszczelnia śródbłonek, natomiast adiponektyna wykazuje tylko działanie na komórki śródbłonna.

Warto podkreślić, że pewne czynniki środowiskowe mają również wpływ na uwalnianie greliny. Zakażenie błony śluzowej żołądka przez *Helicobacter pylori* powoduje spadek jej stężenia w surowicy krwi. Obserwacje te nie są bez znaczenia, gdyż trwają badania nad wyjaśnieniem mechanizmów działania tej bakterii w procesie aterosklerozy [41].

Fizjologiczne efekty działania greliny zebrano w Tabeli.

Podsumowanie

Mechanizmy prowadzące do wystąpienia ZM są bardzo złożone i wymagają dalszych badań. Można mieć nadzieję, że zainteresowanie naukowe greliną pozwoli nam lepiej zro-

zumieć patogenezę ZM. Na obecnym etapie wiedzy najważniejsze zalecenia dotyczące ZM sprowadzają się do działań zapobiegających jego wystąpieniu poprzez modyfikację stylu życia rozpoczętą już we wczesnym dzieciństwie – zbilansowaną dietę i regularną aktywność fizyczną.

W związku z analizą wpływu greliny na przewod pokarmowy i układ krążenia nasuwa się refleksja, iż stare porzekadło „przez żołądek do serca” nabiera nowego wymiaru.

Piśmiennictwo

1. Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight. *JAMA* 2001; 286: 2845-8.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
4. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara 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: 227-32.
5. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
6. 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.
7. Riediger T, Giannini P, Erguven E, et al. Nitric oxide directly inhibits ghrelin-activated neurons of the arcuate nucleus. *Brain Res* 2006; 1125: 37-45.
8. Dornonville de la Cour C, Lindström E, Norlén P, et al. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32.
9. Ariyasu H, Takaya K, Tagami 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: 4753-8.
10. Dimaraki EV, Jaffe CA. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 237-49.
11. Mulcahy LR, Nillni EA. Discovery of new peptides from old prohormones: insights for energy balance and beyond. *Front Biosci* 2007; 12: 3545-53.
12. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
13. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, et al. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281: 1220-5.
14. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1577-86.
15. Salbe AD, Tschöp MH, DelParigi A, et al. Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and ad libitum food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2951-6.
16. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, et al. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5510-4.
17. Langenberg C, Bergstrom J, Laughlin GA, et al. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6448-53.
18. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: R1-3.
19. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669-73.
20. Broglio F, Arvat E, Benso A, 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: 5083-6.
21. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, et al. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5747-52.
22. Heinonen MV, Karhunen LJ, Chabot ED, et al. Plasma ghrelin levels after two high-carbohydrate meals producing different insulin responses in patients with metabolic syndrome. *Regul Pept* 2007; 138: 118-25.
23. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002; 34: 640-5.
24. Karbowska J, Brzeziński M, Kochan Z. Role of adiponectin – a protein secreted by adipose tissue in preventing atherosclerosis. *Postepy Hig Med Dosw* 2003; 57: 579-91.
25. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; 278: 8877-80.
26. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
27. Lengyel AM. Novel mechanisms of growth hormone regulation: growth hormone-releasing peptides and ghrelin. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1003-11.
28. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1483-7.
29. Fuller SJ, Mynett JR, Sugden PH. Stimulation of cardiac protein synthesis by insulin-like growth factors. *Biochem J* 1992; 282: 85-90.
30. Giustina A, Bonadonna S, Burattin A, et al. Growth hormone secretion in heart failure. *Minerva Endocrinol* 2003; 28: 1-11.
31. Okumura H, Nagaya N, Enomoto M, et al. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 779-83.
32. Iantorno M, Chen H, Kim JA, et al. Ghrelin has novel vascular actions that mimic PI 3-kinase-dependent actions of insulin to stimulate production of NO from endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E756-64.
33. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 1146-52.
34. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, et al. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002; 40: 694-9.
35. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5854-9.
36. Tritos NA, Kissinger KV, Manning WJ, et al. Association between ghrelin and cardiovascular indexes in healthy obese and lean men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 60-6.

37. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002; 159: 1029-37.
38. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, et al. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1680-7.
39. Pöykkö SM, Kellokoski E, Ukkola O, et al. Plasma ghrelin concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in males. *J Intern Med* 2006; 260: 43-52.
40. Elbatarny HS, Netherton SJ, Ovens J. D, et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin differentially influence human platelet and human vascular endothelial cell functions: implication in obesity-associated cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 7-13.
41. Kowalski M, Pawlik M, Konturek JW, et al. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 101-11.
42. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006; 10: 398-410.