



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΚΡΕΛΙΝΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΣΟΥΦΛΙΑ
Μαία - Νοσηλεύτρια**

**ΛΑΡΙΣΑ
Σεπτέμβριος 2015**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ
Επιβλέπων: Κωνσταντίνος Νταφόπουλος
Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή :
Χριστίνα Μεσσήνη
Γεώργιος Ανυφαντής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γκρελίνη ανακαλύφθηκε το 1999 θεωρείται ως ένας ενδογενής διεγέρτης για τον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (GHS-R). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η γκρελίνη εμπλέκεται στο συντονισμό της ενεργειακής ισορροπίας και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση της γκρελίνης σχετικά με τη δομή, τη φυσιολογία και τον ρόλο της στην αναπαραγωγική λειτουργία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΙΚΑ	5
2. ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ	7
3. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ	8
4. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ	12
5. ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ	13
6. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	18
a. Επίδραση στις ωοθήκες	19
b. Επίδραση στον υποθάλαμο και την υπόφυση	24
c. Επίδραση της Γκρελίνης στην έκκριση της GH και της PRL.....	29
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	33

ΓΚΡΕΛΙΝΗ

Γενικά

Η γκρελίνη ανήκει στη κατηγορία των πεπτιδίων, αποτελείται από 28 αμινοξέα και απομονώθηκε το έτος 1999 (Kojima et al., 1999; Kojima, 2008). Είναι ένας ενδογενής διεγέρτης (secretagogue) των ειδικών υποδοχέων έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone Secretagogue Receptor type 1a – GHS-R1a) (Howard et al., 1996; Kojima et al., 1999; Takaya et al., 2000). Η γκρελίνη παράγεται από το γαστρικό βλεννογόνο, κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα και ασκεί δράσεις σε διάφορα όργανα (Soares and Leite-Moreira, 2008). Η δράση της γκρελίνης επηρεάζει ποικίλες λειτουργίες του οργανισμού, όπως είναι η όρεξη, το βάρος του σώματος, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων, η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, το καρδιαγγειακό σύστημα, η ανοσορρύθμιση, η φυσιολογία των οστών, η αναπαραγωγή κ.α..

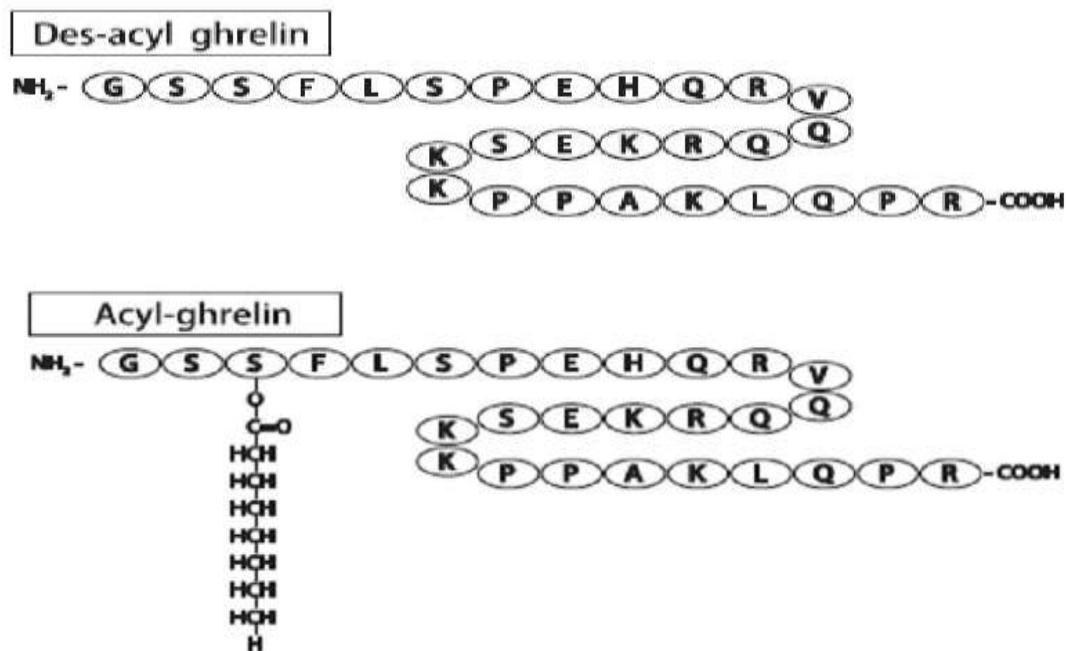
Η ουσία αυτή χαρακτηρίζεται ως ρυθμιστής φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού για τους εξής λόγους: Πρώτον, ενώ εκκρίνεται από τον

στόμαχο, είναι σε θέση να επηρεάζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH). Δεύτερον η δραστικότητα της γκρελίνης εξαρτάται από την τροποποίηση της σερίνης στη θέση 3 από το n-οκτανοϊκό οξύ (ακυλιωμένη μορφή). Άρα η γκρελίνη λειτουργεί στα πλαίσια ενός συστήματος με πολλές παραμέτρους και διάφορες αλληλεπιδράσεις.

Η γκρελίνη επηρεάζει την έκκριση και άλλων ορμονών της υποφύσεως εκτός από τη δράση της στην GH, όπως της προλακτίνης (PRL) από τα γαλακτοτρόφα κύτταρα. Χαρακτηρίζεται ως ορεξιογόνος ορμόνη, δηλαδή ασκεί δράση στον υποθάλαμο και διεγείρει την πρόσληψη τροφής (Nakazato et al., 2001). Η δράση αυτή της γκρελίνης ενδεχομένως να σχετίζεται και με την αύξηση του βάρους του σώματος κατά τη χρόνια χορήγηση της. Άλλος ένας ρόλος της γκρελίνης είναι ότι επηρεάζει την ομοιόσταση της γλυκόζης και τη λειτουργία του παγκρέατος καθώς επίσης το γαστρεντερικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα και άλλες λειτουργίες, περιλαμβανομένης της αναπαραγωγής.

Δομή της γκρελίνης

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο με 28 αμινοξέα, στην οποία το αμινοξύ σερίνη στη θέση 3 τροποποιείται από n-οκτανοϊκό οξύ (Kukol, 2008) (Σχήμα 1).



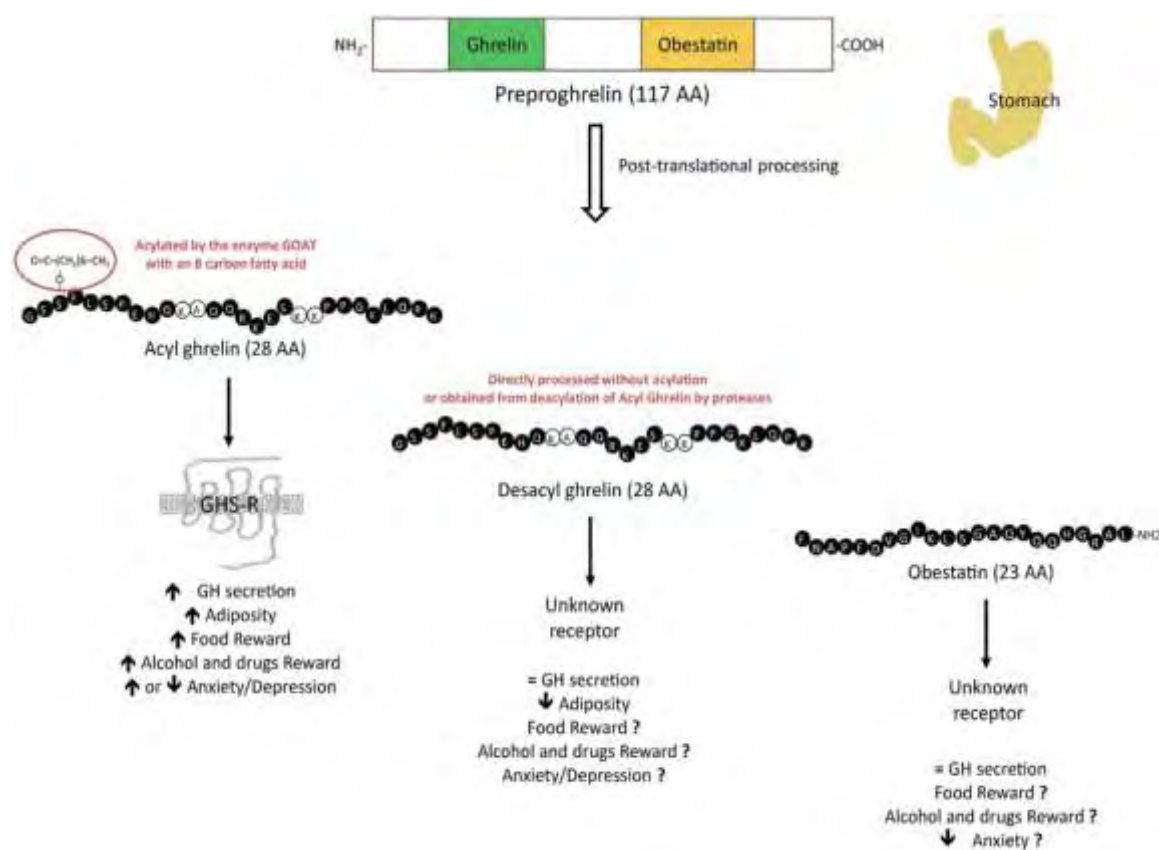
Σχήμα 1. Δομή της γκρελίνης.

Έχει επίσης περιγραφεί μία άλλη μορφή της γκρελίνης με 27 αμινοξέα, δηλαδή με απουσία του 14^{ου} αμινοξέος, της γλουταμίνης, . Αν και ακόμη μικρότερα μόρια έχουν επίσης περιγραφεί, η κλασική μορφή της γκρελίνης, δηλαδή η ακυλιωμένη μορφή, είναι εκείνη η οποία έχει την κυρίως βιολογική δραστικότητα. Επίσης η μη ακυλιωμένη μορφή της γκρελίνης κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα και μάλιστα σε υψηλότερα επίπεδα από την ακυλιωμένη μορφή (Patterson et al., 2005; Dafopoulos et al., 2008), χωρίς να επηρεάζει την έκκριση της GH. Έχει διαπιστωθεί όμως ότι και η μη ακυλιωμένη μορφή ασκεί ποικίλες όσες άλλες βιολογικές δράσεις. Το γονίδιο της ανθρώπινης γκρελίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3p25-26 (Kishimoto et al., 2003).

Παραγωγή της γκρελίνης

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η γκρελίνη παράγεται κατά κύριο λόγο από τα ενδοκρινή κύτταρα του στομάχου, από τα οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Τα κύτταρα αυτά είναι χαρακτηριστικά και υπάρχουν τέσσερα διαφορετικά είδη, τα οποία εκκρίνουν τις δύο κύριες μορφές γκρελίνης από τον στόμαχο. Η γκρελίνη επίσης

εκφράζεται και σε άλλους ιστούς, όπως του παγκρέατος, του εγκεφάλου, των όρχεων, των νεφρών, καθώς και σε κύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, του λεπτού και του παχέως εντέρου.



Σχήμα 2. Προέλευση της γκρελίνης και της ομπεστατίνης από την προ-προ-γκρελίνη. Ο τρόπος δράσης για τη γκρελίνη είναι μέσω ειδικών υποδοχέων, ενώ για την ομπεστατίνη παραμένει άγνωστος (Tang et al., 2008, τροποποιηθέν).

Υπάρχουν παράγοντες που διεγείρουν ή αναστέλλουν την έκκριση της γκρελίνης και συνεπώς μεταβάλλουν τα επίπεδα της ουσίας αυτής στο αίμα (Nonogaki, 2008). Διεγέρτες της παραγωγής της γκρελίνης είναι η νηστεία και η διέγερση του παρασυμπαθητικού, ενώ από ορμόνες η

τεστοστερόνη και η εκλυτική ορμόνη της GH. Στους αναστολείς της έκκρισης της γκρελίνης περιλαμβάνονται η πρόσληψη τροφής, η παχυσαρκία, η ινσουλίνη, η GH, η ιντερλευκίνη-1, η λεπτίνη, η σωματοστατίνη κ.α. Η παραγωγή της γκρελίνης σε συνδυασμό με τα παραπάνω θετικά ή αρνητικά ερεθίσματα δημιουργεί ένα είδος συστήματος παλίνδρομης αλληλορρύθμισης (feedback) (Nonogaki, 2008).

Μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα αυξάνουν κατά τη διάρκεια της νηστείας και ελαττώνονται μετά από την πρόσληψη τροφής (Nonogaki, 2008). Κατ' αντιστοιχία με την πρόσληψη ή όχι τροφής, τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα είναι χαμηλά σε παχύσαρκα και υψηλά σε λεπτόσωμα άτομα. Άρα, οι μεταβολές αυτές της γκρελίνης είναι αντίστροφες εκείνων της λεπτίνης. Εξαίρεση αποτελεί το σύνδρομο Prader-Willi, στο οποίο παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στο πλάσμα υπάρχει και αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης (DelParigi et al., 2002). Σε άτομα με νευρογενή ανορεξία, τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα. Η συμβολή της νηστείας στην αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης πιθανώς να πραγματοποιείται μέσω μηχανισμών, που περιλαμβάνουν και το πνευμονογαστρικό (Williams et al., 2003).

Η έκκριση της γκρελίνης επηρεάζεται από ορμονικούς παράγοντες όπως η GH η οποία ελαττώνει την έκκριση της γκρελίνης από τον στόμαχο, χωρίς να επηρεάζει τις αποθήκες της (Qi et al., 2003). Απο πειράματα που έχουν γίνει έδειξαν ότι η γκρελίνη είναι σε θέση να διεγείρει την έκκριση της GH. Η ινσουλίνη ελαττώνει την έκκριση της γκρελίνης στον άνθρωπο ανεξαρτήτως της στάθμης της γλυκόζης στο αίμα (Saad et al., 2002). Για παράδειγμα σε διαβητικούς ασθενείς, οι μεταβολές της γκρελίνης μετά από την πρόσληψη τροφής δεν ακολουθούν την εικόνα, που παρατηρείται σε υγιή άτομα. Επίσης, ελάττωση των επιπέδων της γκρελίνης στο αίμα προκαλεί το γλυκαγόνο του παγκρέατος όπως και οι παθολογικές καταστάσεις του θυρεοειδούς (Arafat et al., 2005). Άλλοι ορμονικοί παράγοντες είτε περιφερικοί, όπως η χολοκυστοκίνη και η ουροκορτίνη-1 είτε με τη μορφή νευρομεταβιβαστών, όπως η ιντερλευκίνη-1 και η σεροτονίνη αλλά και η υποθαλαμική ορμόνη TRH (thyrotrophin releasing hormone), εκλυτική της θυρεοειδοτρόφου ορμόνης (TSH), επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο η κάθε μία τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα.

Υποδοχείς της γκρελίνης

Ο υποδοχέας της γκρελίνης (GHS-R) κωδικοποιείται από ένα γονίδιο, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q26.2 (Mckee et al., 1997). Υπάρχουν δύο μορφές του υποδοχέα αυτού, ο GHS-R1a και ο GHS-R1b. Και οι δύο μορφές εκφράζονται ευρέως ωστόσο η γκρελίνη δεν προσδένεται στον δεύτερο υποδοχέα και ο βιολογικός ρόλος του τελευταίου είναι αγνωστός. Ο υποδοχέας GHS-R1a συνδέεται με G πρωτεΐνες και η ενεργοποίηση του οδηγεί στην είσοδο ασβεστίου στο κύτταρο και στην κινητοποίηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου (Pazos et al., 2008). Όταν προσδένεται στα σωματοτρόφα κύτταρα της υποφύσεως καταλήγει στο σχηματισμό τριφωσφορικής ινοσιτόλης και διασυλγλυκερόλης.

Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), ο υποδοχέας GHS-R1a εκφράζεται κυρίως στην υπόφυση και στον υποθάλαμο (Howard et al., 1996). Αυτό σχετίζεται με τις κύριες δράσεις της γκρελίνης, δηλαδή την έκκριση της GH και την επίδραση της στην όρεξη και την πρόσληψη τροφής. Η έκφραση του υποδοχέα αναστέλλεται από την GH και ευοδώνεται από την GHRH (growth hormone releasing hormone). Μία άλλη ορμόνη, που ασκεί αντίθετη από τη γκρελίνη επίδραση στην

πρόσληψη τροφής, η λεπτίνη, ελαττώνει την έκφραση του υποδοχέα της γκρελίνης στον υποθάλαμο. Η ίδια η γκρελίνη ευοδώνει την έκφραση του υποδοχέα της, ενώ άλλες ορμόνες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, οι ορμόνες του θυρεοειδούς και τα γοναδικά στεροειδή επίσης επηρεάζουν την έκφραση του.

Η γκρελίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα και με τις δύο μορφές της. Η στάθμη όμως της μη ακυλιωμένης μορφής είναι, όπως αναφέρθηκε, πολύ υψηλότερη εκείνης της ακυλιωμένης (Patterson et al., 2005; Dafopoulos et al., 2008). Η διαφορά πιθανώς οφείλεται στην ταχεία πρόσδεση της ακυλιωμένης μορφής στους υποδοχείς ή σε μετατροπή της σε μη ακυλιωμένη μορφή. Στο αίμα, η ακυλιωμένη μορφή κυκλοφορεί προσδεσμένη σε μεγαλύτερα μόρια, κυρίως λιποπρωτείνες.

Δράσεις της γκρελίνης

Πολλές είναι δράσεις της γκρελίνης και ασκούνται σε διάφορα όργανα και ιστούς (Soares and Leite-Moreira, 2008). Η σημαντικότερη ορμονική δράση της είναι η διέγερση της έκκρισης της GH. Η γκρελίνη διεγείρει ακόμη την έκκριση της PRL, της φλοιοεπινεφριδιοτρόφου ορμόνης

(ACTH) και της TSH. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει η κύρια δράση της γκρελίνης είναι στην όρεξη και την πρόσληψη τροφής (Cummings et al., 2004). Έτσι, επηρεάζει το βάρος του σώματος. Η γκρελίνη αυξάνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής, όταν χορηγείται σε ζώα ή στον άνθρωπο. Η ορεξιγόνο δράση της ασκείται στον υποθάλαμο μέσω διέγερσης του πνευμονογαστρικού ή/και με απ' ευθείας δράση της μεταφερόμενη με το αίμα. Στην τελευταία περίπτωση, ενεργοποιούνται νευρώνες, που εκκρίνουν το νευροπεπτίδιο Υ. Προάγει την πρόσληψη λιπαρών τροφών και τη λιπογένεση, ελαττώνοντας τη λιπόλυση και την κατανάλωση ενέργειας. Τα επίπεδα της γκρελίνης στο αίμα αυξάνουν με την απώλεια βάρους και ελαττώνονται με την αύξηση του βάρους. Σχετικά με τη δράση της μη ακυλιωμένης μορφής στην πρόσληψη τροφής, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, από αρνητική έως θετική επίδραση.

Άλλη σημαντική δράση της γκρελίνης είναι η επίδραση της στο μεταβολισμό, αφού επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης και την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ (Soares and Leite-Moreira, 2008). Παρά τα αντικρουόμενα δεδομένα, φαίνεται ότι η γκρελίνη αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης καθώς και περιφερικές δράσεις της τελευταίας. Ως αποτέλεσμα αυτών αλλά και άλλων μηχανισμών, η στάθμη της γλυκόζης του αίματος μετά από τη χορήγηση γκρελίνης αυξάνει. Οι

δράσεις της μη ακυλιωμένης μορφής είναι εν πολλοίς αντίθετες εκείνων της ακυλιωμένης μορφής.

Σχετικά με το μεταβολισμό των λιπών, η γκρελίνη ασκεί επιδράσεις στο ήπαρ, τους σκελετικούς μυς και το λιπώδη ιστό (Barazzoni et al., 2005). Γενικώς, οι δράσεις της ευνοούν τη λιπογένεση και ανταγωνίζονται τη λιπόλυση. Παρόμοιες θεωρούνται οι δράσεις της μη ακυλιωμένης μορφής.

Άλλες επιδράσεις της γκρελίνης ασκούνται στο γαστρεντερικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό σύστημα (Soares and Leite-Moreira, 2008). Η δράση της στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος ασκείται κατά κύριο λόγο στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του επιθηλίου μέσω καταστολής της απόπτωσης. Επίσης, αυξάνει την κινητικότητα του παχέος εντέρου και την έκκριση πρωτεϊνών του παγκρέατος. Σχετικά με το καρδιαγγειακό σύστημα, οι δράσεις της είναι ποικίλες, προκαλώντας διαστολή των αγγείων και βελτίωση της μικροκυκλοφορίας.

Επιδράσεις της γκρελίνης έχουν επίσης αναφερθεί στη λειτουργία των λεμφικών οργάνων, στα T και B λεμφοκύτταρα και στα μονοκύτταρα, όπου πιθανώς επηρεάζει την ανοσιακή αντίδραση (Soares and Leite-Moreira, 2008).. Επίσης, η γκρελίνη επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό, τη

διαφοροποίηση αλλά και την απόπτωση διαφόρων φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυτταρικών σειρών. Άλλες επιδράσεις της γκρελίνης αφορούν στα οστά, όπου ασκεί οστεοβλαστική δράση και διεγείρει το σχηματισμό νέου οστού.

Φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

Οι τιμές της γκρελίνης δεν παραμένουν σταθερές μεταβάλλονται στο πλάσμα κατά την ήβη. Οι τιμές είναι μεγαλύτερες πριν από την ήβη και ελαττώνονται κατά την ήβη ιδιαίτερα στα άρρενα άτομα, ενώ βρέθηκε αρνητική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος, την ηλικία και το στάδιο της ήβης (Whatmore et al., 2003; Soriano-Guillen et al., 2004). Η αιτία της ελάττωσης των τιμών της με την ήβη δεν είναι γνωστή. Στον άνθρωπο, είναι πιθανόν οι παρατηρούμενες μεταβολές στις τιμές της γκρελίνης να μη σχετίζονται με την ήβη αυτή καθ' εαυτή, αλλά με άλλους παράγοντες, αφού σε θήλεα άτομα με πρόιμη ήβη η χορήγηση ενός GnRH (gonadotrophin releasing hormone) αγωνιστή, με σκοπό την αναστολή της ήβης, δεν οδήγησε σε αύξηση αλλά σε ελάττωση της γκρελίνης στο πλάσμα (Maffeis et al., 2007).

Οι τιμές της γκρελίνης στο πλάσμα γυναικών με ψυχογενή ανορεξία είναι αυξημένες και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την

ανάκτηση βάρους (Otto et al., 2001; Tanaka et al., 2003; Misra et al., 2005; Nakahara et al., 2007). Φαίνεται ότι στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει μία ελαττωμένη ευαισθησία στη δράση της γκρελίνης (Misra et al., 2005). Αυτό έχει διαπιστωθεί σε περιπτώσεις χορήγησης γκρελίνης σε γυναίκες με ψυχογενή ανορεξία, οπότε τόσο η αύξηση της GH όσο και της όρεξης είναι μικρότερη από ό,τι σε φυσιολογικές γυναίκες (Broglia et al., 2004; Miljic et al., 2006). Αν και δεν είναι γνωστό τι επηρεάζει περισσότερο την έκκριση της γκρελίνης μετά τη λήψη τροφής σε ασθενείς με ψυχογενή ανορεξία, δηλ. η ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής, η σύσταση ή η ποσότητα των θερμίδων, η ελάττωση της γκρελίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης επιδιαρκεί στις γυναίκες αυτές (Nakai et al., 2003; Hotta et al., 2004; Harada et al., 2008).

Σε ασθενείς με ψυχογενή πολυφαγία, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις τιμές της γκρελίνης από εκείνες σε φυσιολογικές γυναίκες (Nakazato et al., 2004; Monteleone et al., 2005; 2009). Σε γυναίκες με ψυχογενή πολυφαγία, η ελάττωση της γκρελίνης ως απάντηση στη λήψη τροφής ήταν σημαντικά μικρότερη από εκείνη σε φυσιολογικές γυναίκες, δηλώνοντας έτσι μία πιθανή διαταραχή στην προσαρμογή του οργανισμού στη συγκεκριμένη διαδικασία (Monteleone et al., 2003;

Kojima et al., 2005). Η ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης σε γυναίκες με ψυχογενή πολυφαγία δεν έδειξε διαφορές από φυσιολογικές γυναίκες ως προς την απάντηση της GH, της PRL, της ACTH, της κορτιζόλης και της γλυκόζης (Fassino et al., 2005). Αντιθέτως, σε γυναίκες με νευρογενή ανορεξία, η απάντηση της GH είναι ελαττωμένη όχι όμως και των υπολοίπων υποφυσιακών ορμονών (Broglia et al., 2004).

Στην παχυσαρκία, τα επίπεδα της γκρελίνης είναι χαμηλότερα εκείνων των μη παχυσάρκων φυσιολογικών γυναικών και εξαρτώνται από την αντίσταση στην ινσουλίνη (Marzullo et al., 2006). Όσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη τόσο χαμηλότερα και τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα (St-Pierre et al., 2007). Τα ελαττωμένα επίπεδα της γκρελίνης στην παχυσαρκία αυξάνουν μετά την απώλεια βάρους (Romon et al., 2006).

Αναπαραγωγική λειτουργία

Η γκρελίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική λειτουργία. Η μέχρι σήμερα έρευνα αναφέρεται σε δύο επίπεδα, το ΚΝΣ και τις ωοθήκες, αν και μελέτες έχουν επίσης γίνει και σε άνδρες και αφορούν

κυρίως στους όρχεις. Όπως αναφέραμε παραπάνω υποδοχείς της γκρελίνης υπάρχουν στον υποθάλαμο και την υπόφυση, μέσω των οποίων ασκείται η δράση της ουσίας αυτής στις περιοχές αυτές. Ακόμη, μελέτες σε ωοθήκες έχουν δείξει την παρουσία των υποδοχέων της γκρελίνης και στα όργανα αυτά (Gaytan et al., 2003; 2005). Επομένως, είναι πιθανή η επίδραση της ουσία αυτής στην αναπαραγωγική λειτουργία μέσω δράσης στις περιοχές αυτές.

Επίδραση στις ωοθήκες

Απο μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια έδειξαν την έκφραση της γκρελίνης σε επίπεδο mRNA και πρωτεΐνης στις ωοθήκες (Caminos et al., 2003), και διαπιστώθηκε διακύμανση των τιμών έκφρασης με τη φάση του κύκλου, με τις μεγαλύτερες τιμές στην ωχρινική φάση. Αυτό σημαίνει ότι η γκρελίνη στα ποντίκια πιθανώς να επηρεάζει κυρίως τη λειτουργία του ωχρού σωματίου. Πρόσφατα όμως δεδομένα δείχνουν την έκφραση του mRNA της γκρελίνης και της πρωτεΐνης σε ωοθυλάκια προβάτου, με τη μέγιστη έκφραση κατά την ανάπτυξη των ωχρών σωματίων (Du et al., 2009). Επίσης, έκφραση του mRNA της γκρελίνης διαπιστώθηκε σε ωοκύτταρα μετάφασης II και λιγότερο σε προέμβρυα και βλαστοκύστες προβάτου. Σε ωοθήκες χοίρων, η μέγιστη έκφραση του mRNA της γκρελίνης διαπιστώθηκε στον δίοιστρο-2 και η μικρότερη

στον πρόοιστρο (Zhang et al., 2008). Συνεπώς η γκρελίνη φαίνεται να ασκεί ποικίλες επιδράσεις στις ωοθήκες ανάλογα και με το είδος του ζώου. Πρόσφατα δεδομένα όμως έχουν δείξει ότι η γκρελίνη είναι σε θέση να διεγείρει την έκκριση όχι όμως τη σύνθεση GH από ωοθυλάκια σε καλλιέργεια βοοειδών, ενώ η GH διέγειρε τόσο την έκκριση όσο και τη σύνθεση της γκρελίνης, υποδηλώνοντας πιθανώς ένα είδος τοπικού μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορρύθμισης (Rak and Gregoraszczuk, 2008). Σε κουνέλια, η γκρελίνη αύξησε την παραγωγή της προγεστερόνης και του IGF-I αλλά όχι της οιστραδιόλης, ενώ σε διαγονιδιακά ζώα ελάττωσε την παραγωγή της προγεστερόνης (Sirotkin et al., 2008a).

Μελέτες που έγιναν στον άνθρωπο με την χρήση ανοσοϊστοχημείας έδειξαν την παρουσία της γκρελίνης στην ωοθήκη καθώς επίσης και του υποδοχέα της, GHS-R1a. Η παρουσία της γκρελίνης διαπιστώθηκε στο ωχρό σωμάτιο και όχι στο ωοθυλάκιο (Gaytan et al., 2003; 2005). Αντιθέτως, ο υποδοχέας εντοπίστηκε τόσο στο ωχρό σωμάτιο όσο και στο ωοθυλάκιο. Η παρουσία των υποδοχέων της γκρελίνης στην ωοθήκη συνηγορεί υπέρ μιας πιθανής δράσης της ουσίας αυτής στο όργανο αυτό και συνεπώς ενός πιθανού ρόλου της στην ωοθηκική λειτουργία. Μία πρόσφατη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ωχρινοποιημένα κοκκώδη κύτταρα, τα οποία λήφθηκαν από γυναίκες, που υποβλήθηκαν

σε εξωσωματική γονιμοποίηση, διαπιστώθηκε κατασταλτική επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση της οιστραδιόλης, συνηγορώντας υπέρ πιθανού ρόλου της ουσίας αυτής στην ωοθηκική λειτουργία στον άνθρωπο (Viani et al., 2008). Τα αποτελέσματα ωστόσο δεν είναι αρκετά για να μας δώσουν σαφή αποτελέσματα και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Το ότι η γκρελίνη εκφράζεται ανοσοϊστοχημικά σε ανθρώπινα ωχρινικά κύτταρα δείχνει ένα πιθανό ρόλο της στη λειτουργία του ωχρού σωματίου (Tropea et al., 2007). Η γκρελίνη ελάττωσε σημαντικά τη βασική και τη μετά διέγερση με χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG) έκκριση της προγεστερόνης σε καλλιέργεια, ενώ αύξησε την παραγωγή της προσταγλανδίνης F2α και ελάττωσε την παραγωγή της E2, (Tropea et al., 2007). Φαίνεται λοιπόν ότι η δράση της γκρελίνης στη λειτουργία του ωχρού σωματίου στον άνθρωπο είναι κατασταλτική. Οι παραπάνω επιδράσεις της γκρελίνης στην ωοθήκη μπορεί να χαρακτηρισθούν ενδοκρινικές, αν και μία παρακρινική ή αυτοκρινική δράση είναι επίσης πιθανή.

Παρά το γεγονός ότι η γκρελίνη εκφράζεται στην ωοθήκη διαφόρων ζώων καθώς και του ανθρώπου, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι οι ωοθήκες αποτελούν πηγή παραγωγής της ορμόνης αυτής, η οποία όπως

αναφέραμε παράγεται από το βλεννογόνο του στομάχου. Η γκρελίνη κυκλοφορεί στο αίμα και είναι δυνατή η μέτρηση της στο πλάσμα. Ωστόσο υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τις τιμές της ορμόνης αυτής στο αίμα γυναικών. Η μέτρηση της γκρελίνης στο αίμα γυναικών κατά την προχωρημένη ωοθυλακική φάση του κύκλου έδειξε τιμές τρεις φορές υψηλότερες από εκείνες στους άνδρες (Barkan et al., 2003). Αν και οι τιμές της γκρελίνης δεν επηρεάστηκαν από την ελάττωση των επιπέδων της GH, ελαττώθηκαν μετά από τη χορήγηση σωματοστατίνης (Barkan et al., 2003). Υψηλά επίπεδα εν τούτοις GH, όπως σε περίπτωση μεγαλακρίας, ελάττωσαν τις τιμές της γκρελίνης (Barkan et al., 2003). Υψηλότερες τιμές γκρελίνης σε γυναίκες παρά σε άνδρες βρέθηκαν και σε μία επόμενη μελέτη, στην οποία η ελάττωση της γκρελίνης ως απάντηση στη φόρτιση με γλυκόζη καθορίστηκε από το φύλο (Greenman et al., 2004). Η διαφορά στις τιμές της γκρελίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών πιθανόν να σχετίζεται με τα φυλετικά στεροειδή και κυρίως τα ανδρογόνα, αν και ο μηχανισμός είναι ασαφής. Πράγματι, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε θετική συσχέτιση των τιμών της γκρελίνης με τα επίπεδα της τεστοστερόνης τόσο σε άνδρες όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές αλλά όχι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Greenman et al., 2009). Μία προηγούμενη μελέτη όμως δεν έδειξε διαφορές στις τιμές της γκρελίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών προ- ή μετεμμηνοπαυσιακών, ενώ οι τιμές αυξάνονταν με την ηλικία και

ελαττώνονταν με το δείκτη μάζας σώματος και τα επίπεδα της ινσουλίνης (Purnell et al., 2003). Πρόσφατα, η γκρελίνη μετρήθηκε στο αίμα γυναικών κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου σε καθημερινά δείγματα αίματος και βρέθηκε ότι οι τιμές δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά, κάτι που δείχνει ότι η στάθμη της ορμόνης αυτής είναι ανεπηρέαστη από τις μεταβολές των ωοθηκικών ορμονών (Daforoulos et al., 2008). Στην ίδια μελέτη μετρήθηκε τόσο η ακυλιωμένη όσο και η μη ακυλιωμένη μορφή και τα επίπεδα της τελευταίας ήταν υψηλότερα της πρώτης (Daforoulos et al., 2008).

Η συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα έχει μετρηθεί και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Στο σύνδρομο αυτό, τα δεδομένα είναι αντιφατικά. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί τιμές γκρελίνης χαμηλότερες της ομάδας μαρτύρων (Panidis et al., 2005; Guido et al., 2007; Barber et al., 2008), όπως και τιμές υψηλότερες (Wasko et al., 2004) ή τιμές παρόμοιες με την ομάδα μαρτύρων (Orio et al., 2003). Μία από τις πρώτες μελέτες έδειξε ότι οι τιμές της γκρελίνης στο πλάσμα των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστιών ωοθηκών είναι χαμηλότερες στις παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με παχύσαρκες χωρίς το σύνδρομο αυτό (Pagotto et al., 2002). Οι τιμές της γκρελίνης όμως βρέθηκαν αντιστρόφως ανάλογες του δείκτη μάζας σώματος (Orio et al., 2003), της υπερανδρογοναιμίας (Pagotto et

al., 2002; Panidis et al., 2005) και της αντίστασης στην ινσουλίνη (Pagotto et al., 2002; Barber et al., 2008), αλλά σχετίζονταν θετικά με την ανωοθυλακιορρηξία και την πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών (Panidis et al., 2005). Η θεραπεία με αντιανδρογόνα αύξησε τα επίπεδα της γκρελίνης σε παχύσαρκες γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Gambineri et al., 2003).

Σχετικά με την επίδραση της γκρελίνης σε γυναίκες με το σύνδρομο αυτό, σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η εφ' άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της ουσίας αυτής αύξησε τα επίπεδα της ελαττωμένης GH, όπως και στην ομάδα μαρτύρων (Guido et al., 2007). Πρόσφατα, έγινε έλεγχος δύο πολυμορφισμών του γονιδίου της γκρελίνης, Arg51Gln και Leu72Met, κατά πόσον αυτοί σχετίζονται με την παχυσαρκία ή άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση (Wang et al., 2009).

Επίδραση στον υποθάλαμο και την υπόφυση

Σχετικά με την έκκριση της GnRH δεδομένα σε άνηβα και ένηβα άρρενα ποντίκια δείχνουν ότι η γκρελίνη μείωσε in vivo και αύξησε in vitro την κατά ώσεις έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο, η δε in vivo δράση ήταν αντίθετη της δράσης της λεπτίνης (Lebrethon et al., 2007). Σε ό,τι αφορά στην έκκριση της LH (luteinizing hormone), μελέτες σε

ωοθηκεκτομηθέντα ποντίκια και σε πιθήκους έδειξαν ελάττωση των ώσεων της LH μετά την απ' ευθείας χορήγηση γκρελίνης στο ΚΝΣ (Furuta et al., 2001). Επίσης, η χορήγηση της ορμόνης αυτής σε υγιή ποντίκια και σε πρόβατα ελάττωσε σημαντικά τα βασικά επίπεδα της LH (Fernandez-Fernandez et al., 2005; Iqbal et al., 2006). Ακόμη, η χορήγηση γκρελίνης σε έφηβα και ενήλικα άρρενα ποντίκια προκάλεσε σημαντική ελάττωση της LH (Martini et al., 2006). Τέλος, σε θήλεα ποντίκια, η γκρελίνη ελάττωσε την υποφυσιακή έκκριση της LH μετά από τη χορήγηση GnRH (Fernandez-Fernandez et al., 2005). Το τελευταίο δείχνει την πιθανή επίδραση της ουσίας αυτής απ' ευθείας στην υπόφυση. Τα ευρήματα όμως αυτά δεν υποδηλώνουν μία σταθερή δράση της γκρελίνης στην έκκριση των γοναδοτροφινών, αφού η ελάττωση της LH τόσο in vivo όσο και in vitro δεν συνοδεύτηκε από ελάττωση και της FSH. Αντιθέτως, η απάντηση της FSH (follicle stimulating hormone) στη GnRH αυξήθηκε και ελαττώθηκε μόνο στον οίστρο. Επίσης, σε αντίθεση με την κατασταλτική επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση της LH σε φυσιολογικά θήλεα ποντίκια, η βασική έκκριση και των δύο γοναδοτροφινών από καλλιέργεια υποφύσεων αυξήθηκε υπό την επίδραση της γκρελίνης (Fernandez-Fernandez et al., 2004; 2007). Πιο πρόσφατα δεδομένα σε πρόβατα έδειξαν την κατασταλτική επίδραση της γκρελίνης, χορηγούμενης κεντρικά, στην έκκριση της LH (Harrison et al., 2008). Τα ευρήματα

αυτά δείχνουν ότι η όποια επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση των γοναδοτροφινών είναι αρκετά πολύπλοκη.

Τα δεδομένα που αφορούν την επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση των γοναδοτροφινών στον άνθρωπο, είναι πολύ περιορισμένα και αφορούν μόνο άνδρες. Συγκεκριμένα, υψηλή δόση γκρελίνης (5-10 $\mu\text{g/Kg}$, με τη μορφή οξείας χορήγησης, δεν επηρέασε την έκκριση της LH (Takaya et al., 2000; Nagaya et al., 2001). Αντιθέτως, ελάττωση της LH παρατηρήθηκε είτε μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων είτε μετά από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 2 $\mu\text{g/Kg/h}$ για 4 ώρες (Kluge et al., 2007; Lafranco et al., 2008). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση γκρελίνης σε φυσιολογικούς άνδρες ήταν σε θέση να ελαττώσει την έκκριση της FSH (Kluge et al., 2009). Σχετικά με την υποφυσιακή απάντηση στη GnRH, τα δεδομένα είναι επίσης πολύ περιορισμένα. Υπάρχει μία μόνο μελέτη σε άνδρες, στους οποίους η ενδοφλέβια έγχυση γκρελίνης για 210 min δεν επηρέασε την απάντηση των LH και FSH στη GnRH (Lafranco et al., 2008). Πιο πρόσφατα, δοκιμάσθηκε σε φυσιολογικούς ανθρώπους ένα μιμητικό της γκρελίνης (anamorelin) χορηγούμενο από του στόματος, το οποίο αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της GH με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, χωρίς να επηρεάσει την έκκριση άλλων υποφυσιακών ορμονών, περιλαμβανομένων της LH και της FSH (Garcia and Polvino, 2009).

Δεν έχουν γίνει όμως μελέτες κατά πόσον οι ωοθηκικές ορμόνες επηρεάζουν τη δράση της γκρελίνης στην έκκριση των γοναδοτροφινών ορμονών (LH και FSH) στον άνθρωπο . Δεδομένα σε ποντίκια έχουν δείξει διαφορές στη δράση της γκρελίνης ανάλογα με το στάδιο του κύκλου (Fernandez-Fernandez et al., 2005). Εάν αυτό σημαίνει επίδραση των ωοθηκικών ορμονών, δεν είναι γνωστό. Πρόσφατη μελέτη σε φυσιολογικά θήλεα ποντίκια έδειξε ότι ο ανταγωνισμός της δράσης των οιστρογόνων ενίσχυσε τη διεγερτική επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση της LH (Fernandez-Fernandez et al., 2007). Επίσης, δεν είναι γνωστό κατά πόσον οι ωοθηκικές ορμόνες ασκούν επίδραση στην έκκριση της γκρελίνης. Άλλη μελέτη, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν έδειξε μεταβολές στις τιμές της ορμόνης αυτής κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γεννητικού κύκλου γυναικών (Daforoulos et al., 2008). Σε ποντίκια, τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα αυξήθηκαν μετά από ωοθηκεκτομή και ελαττώθηκαν μετά από χορήγηση οιστρογόνων (Matsubara et al., 2004). Αυτό μπορεί να σημαίνει πιθανό ρόλο των οιστρογόνων στην έκκριση της γκρελίνης.

Στον άνθρωπο, υπάρχει μικρός μόνο αριθμός μελετών. Σε γυναίκες με νευρογενή ανορεξία, η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων με τη μορφή αντισυλληπτικών δισκίων αύξησε τα επίπεδα της γκρελίνης στο αίμα

(Grinspoon et., 2004). Αντιθέτως, σε νεαρά θήλεα άτομα με χαμηλό ανάστημα, η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα για δύο ημέρες, που οδήγησε σε υπερφυσιολογικά επίπεδα τους στο αίμα, δεν επηρέασε τα επίπεδα της γκρελίνης στο αίμα (Lebenthal et al., 2006). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα για 6 μήνες αύξησε τις τιμές της γκρελίνης σημαντικά, κάτι που δεν παρατηρήθηκε μετά από διαδερμική χορήγηση (Kellokoski et al., 2005). Επίσης, η θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με το συνδυασμό οιστραδιόλης 50 μg ημερησίως διαδερμικά και νομεγεστρόλης σε δόση 5 mg ημερησίως επί 12 ημέρες το μήνα κατέληξε μετά 24 μήνες σε αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης στο αίμα (Di Carlo et al., 2007). Μία άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της γκρελίνης μετά από τρίμηνη χορήγηση οιστρογόνων από το στόμα ή διαδερμικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με το μεταβολικό σύνδρομο (Chu et al., 2006). Νεώτερες μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έδειξαν επίδραση στα επίπεδα της γκρελίνης του πλάσματος μετά θεραπεία με διάφορους συνδυασμούς οιστρογόνων και προγεστερινοειδών (Labrinoudaki et al., 2008; Villa et al., 2008). Αντίθετα, η χορήγηση χαμηλής δόσης αιθυνυλοιστραδιόλης με δροσπιρενόνη με τη μορφή αντισυλληπτικού δισκίου σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών επί 3 μήνες, αύξησε σημαντικά τα επίπεδα της γκρελίνης (Sagsoz et al., 2009). Είναι φανερό από τα

παραπάνω ότι τα μέχρι σήμερα δεδομένα, σχετικά με το ρόλο των οιστρογόνων στην έκκριση της γκρελίνης, είναι αντιφατικά. Παρ' όλα αυτά, μία πολύ πρόσφατη μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η διαδερμική χορήγηση οιστραδιόλης για τρεις εβδομάδες αύξησε τις μέγιστες νυκτερινές τιμές της ακυλιωμένης γκρελίνης, χωρίς να επηρεάζει τη μεταβολική κάθαρση της εξωγενώς χορηγηθείσας γκρελίνης (Paulo et al., 2008).

Επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση της GH και της PRL

Η γκρελίνη όπως έχουμε αναφέρει είναι ο ενδογενής διεγέρτης των υποδοχέων έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Ως αποτέλεσμα αυτής της δράσης, η γκρελίνη χορηγούμενη εξωγενώς είναι σε θέση να διεγείρει την έκκριση της ορμόνης αυτής. Υπάρχουν πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, οι οποίες δείχνουν μία τέτοια δράση της γκρελίνης. Η εξωγενής χορήγηση γκρελίνης σε φυσιολογικά άτομα αυξάνει την έκκριση της GH. Στις περισσότερες μελέτες, η γκρελίνη έχει χορηγηθεί σε εφ' άπαξ δόση ενδοφλεβίως. Όταν η γκρελίνη χορηγήθηκε σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για 16 ώρες, παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των ώσεων της GH και παράλληλα ελάττωσε το ποσοστό αύξησης της ινσουλίνης, ενώ αύξησε το ποσοστό αύξησης της γλυκόζης ως απάντηση στη λήψη τροφής

(Broglia et al., 2008). Επίσης, η έγχυση της γκρελίνης για 24 ώρες είχε παρόμοια αποτελέσματα, με αύξηση της συχνότητας και του εύρους των ώσεων της GH καθώς και της συνολικής νυχθήμερης έκκρισης της ορμόνης αυτής (Veldhuis et al., 2008).

Ενώ η δράση της γκρελίνης στην έκκριση της GH είναι πλήρως τεκμηριωμένη, υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα σχετικά με τον πιθανό ρόλο των οιστρογόνων ή άλλων ορμονών στην δράση αυτή της γκρελίνης. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι η βραχυχρόνια χορήγηση οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αύξησε τη διεγερτική επίδραση μίας σχετικά χαμηλής δόσης γκρελίνης στην κατά ώσεις έκκριση της GH (Veldhuis et al., 2006). Νεώτερη μελέτη έδειξε ότι η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης σε σταδιακά αυξανόμενες δόσεις ενίσχυσε τη διεγερτική επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση της GH στις χαμηλές δόσεις (0.15 $\mu\text{g/Kg}$) αλλά όχι στις μεγαλύτερες δόσεις (2.4 $\mu\text{g/kg}$) (Kok et al., 2008a). Το συμπέρασμα από τις δύο αυτές μελέτες είναι ότι η οιστραδιόλη επηρεάζει τη δράση μόνο χαμηλών δόσεων της γκρελίνης στην έκκριση της GH. Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι στην πρώτη από τις παραπάνω μελέτες δεν γίνεται σύγκριση μεταξύ της χαμηλής και μιας μεγαλύτερης εφ' άπαξ χορηγούμενης δόσης γκρελίνης, στη δε δεύτερη μελέτη η σταδιακά αυξανόμενη δόση δεν αποτελεί φυσιολογικό μοντέλο μεταβολών της

στάθμης της γκρελίνης στο αίμα, ενώ είναι πιθανόν να προκάλεσε απευαισθητοποίηση των υποδοχέων.

Επομένως, η ενδεχόμενη ενισχυτική δράση των οιστρογόνων στην επίδραση μεγαλύτερων δόσεων γκρελίνης στην έκκριση της GH δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Πράγματι, μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η απάντηση της GH σε δόση της τάξεως του 1 $\mu\text{g/kg}$ αυξήθηκε μετά από χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνου και προγεστερινοειδούς επί 60 ημέρες (Villa et al., 2008). Επιπλέον, άλλες εργασίες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν εκκριτογόνες ουσίες διαφορετικές από τη γκρελίνη, έδειξαν ενίσχυση από τα οιστρογόνα της επίδρασης ακόμη και μεγάλων δόσεων τους στην έκκριση της GH (Shah et al., 2000; Anderson et al., 2001).

Όλες οι παραπάνω μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί υπό συνθήκες μη αντιπροσωπευτικές της φυσιολογικής έκκρισης των ορμονών, αφού αφορούν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συνεπώς σε συνθήκες μακροχρόνιας έλλειψης οιστρογόνων. Είναι γνωστό ότι με τη γήρανση παρατηρείται σημαντική σταδιακή ελάττωση της έκκρισης της GH (Broglia et al., 2003; Chahal and Drake, 2007). Είναι συνεπώς πιθανόν η όποια επίδραση της εξωγενώς χορηγούμενης οιστραδιόλης στη

διεγερτική δράση της γκρελίνης στην έκκριση της GH να αφορά στην αύξηση της έκκρισης αυτής ανεξαρτήτως της χορήγησης της γκρελίνης, ως διαδικασία αποκατάστασης της φυσιολογικής εικόνας. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες, οι οποίες να εξετάζουν το ρόλο των ωοθηκικών ορμονών στην επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση της GH υπό φυσιολογικές συνθήκες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Anderson SM, Shah N, Evans, WS, Patrie JT, Bowers CY, Veldhuis JD (2001) Short-term estradiol supplementation augments growth hormone (GH) secretory responsiveness to dose-varying GH-releasing peptide infusions in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 551-60.

Arafat MA, Otto B, Rochlitz H, Tschop M, Bahr V, Mohlig M, Diederich S, Spranger J, Pfeiffer AF (2005) Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. *Eur J Endocrinol.* 153, 397-402.

Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E (2001) Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 1169-74.

Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L, Cattin L, Biolo G, Zanetti M, Guarnieri G (2005) Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 288, E228-35.

Barber TM, Casanueva FF, Karpe F, Lage M, Franks S, McCarthy MI, Wass JA (2008) Ghrelin levels are suppressed and show a blunted response to oral glucose in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 158, 511-6

Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA (2003) Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 2180-4

Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, van der Lely AJ, Deghenghi R, Bo M, Arvat E, Ghigo E (2003) The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 1537-42.

Broglio F, Gianotti L, Destefanis S, Fassino S, Abbate Daga G, Mondelli V, Lanfranco F, Gottero C, Gauna C, Hofland L, Van der Lely AJ, Ghigo E (2004) The endocrine response to acute ghrelin administration is blunted in patients with anorexia nervosa, a ghrelin hypersecretory state. *Clin Endocrinol (Oxf).* 60, 592-9

Broglio F, Prodam F, Riganti F, Gottero C, Destefanis S, Granata R, Muccioli G, Abribat T, van der Lely AJ, Ghigo E (2008) The continuous infusion of acylated ghrelin enhances growth hormone secretion and worsens glucose metabolism in humans. *J Endocrinol Invest.* 31, 788-94.

Camino JE, Tena-Sempere M, Gaytan F, Sanchez-Criado JE, Barreiro ML,

Nogueiras R, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C (2003) Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary *Endocrinology*. 144, 1594-602
Carew MA, Mason WT (1995) Control of Ca²⁺ entry into rat lactotrophs by thyrotrophin-releasing hormone. *J Physiol*. 486, 349-60.

Chahal HS, Drake WM (2007) The endocrine system and ageing. *J Pathol*. 211, 173-80.

Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS, Lobo RA (2006) A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril*. 86, 1669-75.

Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D (2004) Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 287, E297-304.

Dafopoulos K, Sourlas D, Kallitsaris A, Pournaras S, Messinis IE (2008) Blood ghrelin, resistin, and adiponectin concentrations during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2008 Sep 29. [Epub ahead of print].

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000) 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*. 141, 4255-61.

DelParigi A, Tschop M, Heiman ML, Salbe AD, Vozarova B, Sell SM, Bunt JC, Tataranni PA (2002) High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 87, 5461-4.

Di Carlo C, Tommaselli GA, Gargano V, Sammartino A, Bifulco G, Tauchmanova L, Colao A, Nappi C (2007) Effects of estrogen-progestin therapy on serum levels of RANKL, osteoprotegein, osteocalcin, leptin and ghrelin in postmenopausal women. *Menopause* 14, 1-7.

Du C, Xilingaowa, Cao G, Wang C, Li H, Zhao Y, Siqingaowa, Cao J (2009) Expression of the orexigenic peptide ghrelin in the sheep ovary. *Domest Anim Endocrinol*. 36, 89-98.

Fassino S, Daga GA, Mondelli V, Pierò A, Broglio F, Picu A, Giordano R, Baldi M, Arvat E, Ghigo E, Gianotti L (2005) Hormonal and metabolic responses to acute ghrelin administration in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 30, 534-40.

Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L (2004) Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci Lett.* 362, 103-7.

Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro VM, Barreiro ML, Castellano JM, Aguilar E and Pinilla L (2005) Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: in vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology* 82, 245-55.

Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Roa J, Castellano JM, Navarro VM, Aguilar E, Pinilla L (2007) Direct stimulatory effect of ghrelin on pituitary release of LH through a nitric oxide-dependent mechanism that is modulated by estrogen. *Reproduction.* 133, 1223-32.

Furuta M, Funabashi T, Kimura F (2001) Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 288, 780-85.

Gambineri A, Pagotto U, Tschöp M, Vicennati V, Manicardi E, Carcello A, Cacciari M, De Iasio R, Pasquali R (2003) Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 26, 629-34.

Garcia JM, Polvino WJ (2009) Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin, a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers. *Growth Horm IGF Res.* 19, 267-73.

Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M (2003) Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 879-87.

Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M (2005) Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives, and ovarian tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 90, 1798-804.

Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N (2004) Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol (Oxf).* 60, 382-8.

Greenman Y, Rouach V, Limor R, Gilad S, Stern N (2009) Testosterone is a strong correlate of ghrelin levels in men and postmenopausal women. *Neuroendocrinology.* 89, 79-85.

Grinspoon S, Miller KK, Herzog DB, Grieco KA, Klibanski (2004) Effects of estrogen and recombinant human insulin-like growth factor-I on ghrelin secretion in severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 3988-93.

Guido M, Romualdi D, De Marinis L, Porcelli T, Giuliani M, Costantini B, Lanzone A (2007) Administration of exogenous ghrelin in obese patients with polycystic ovary syndrome: effects on plasma levels of growth hormone, glucose, and insulin. *Fertil Steril.* 88, 125-30.

Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, Laviano A, Naruo T, Inui A (2008) Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 63, 245-7.

Harrison JL, Miller DW, Findlay PA, Adam CL (2008) Photoperiod influences the central effects of ghrelin on food intake, GH and LH secretion in sheep. *Neuroendocrinology.* 87, 182-92.

Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibasaki T, Hizuka N, Takano K (2004) Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 5707-12.

Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH (1996) A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 273, 974-7.

Iqbal J, Kurose Y, Canny B, Clarke IJ (2006) Effects of central infusion of ghrelin on food intake and plasma levels of growth hormone, luteinizing hormone, prolactin, and cortisol secretion in sheep. *Endocrinology.* 147, 510-9.

Kellokoski E, Poykko SM, Karjalainen AH, Ukkola O, Heikkinen J, Kesaniemi YA, Horkko S (2005) Estrogen replacement therapy increases plasma ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 90, 2954-63.

Kishimoto M, Okimura Y, Nakata H, Kudo T, Iguchi G, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K (2003) Cloning and characterization of the 5'(-)-flanking region of the human ghrelin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 305, 186-92.

Kluge M, Schussler P, Uhr M, Yassouridis A, Steiger A (2007) Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 92, 3202-5.

Kluge M, Uhr M, Bleninger P, Yassouridis A, Steiger A (2009) Ghrelin suppresses secretion of FSH in males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 70, 920-3.

131

Kojima M (2008) The discovery of ghrelin--a personal memory. *Regul Pept.* 145, 2-6.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 402, 656-60.

Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, Masuda A, Date Y, Ueno H, Nakazato M, Naruo T (2005) Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 62, 74-8.

Kok P, Paulo RC, Cosma M, Mielke KL, Miles JM, Bowers CY, Veldhuis JD (2008) Estrogen Supplementation Selectively Enhances Hypothalamo-Pituitary Sensitivity to Ghrelin in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 4020-6.

Kukul A (2008) The structure of ghrelin. *Vitam Horm.* 77, 1-12.
Labrinoudaki IV, Christodoulakos GE, Economou EV, Vlachou SA, Panoulis CP, Alexandrou AP, Kouskouni EE, Creatsas GC (2008) Circulating leptin and ghrelin are differentially influenced by estrogen/progestin therapy and raloxifene. *Maturitas* 50, 707-9.

Labrinoudaki IV, Christodoulakos GE, Economou EV, Vlachou SA, Panoulis CP, Alexandrou AP, Kouskouni EE, Creatsas GC (2008) Circulating leptin and ghrelin are differentially influenced by estrogen/progestin therapy and raloxifene. *Maturitas* 50, 707-9.

Lanfranco F, Bonelli L, Baldi M, Me E, Broglio F, Ghigo E (2008) Acylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 3633-9.

Lebenthal Y, Gat-Yablonski G, Shtai B, Padoa A, Phillip M, Lazar L (2006) Effect of sex hormone administration on circulating ghrelin levels in peripubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 91, 328-31.

Lebrethon MC, Aganina A, Fournier M, Gerard A, Parent AS, Bourguignon JP (2007) Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J Neuroendocrinol.* 19, 181-8.

Maffeis C, Franceschi R, Moghetti P, Camilot M, Lauriola S, Tato L (2007) Circulating ghrelin levels in girls with central precocious puberty are reduced during treatment with LHRH analog. *Eur J Endocrinol.* 156, 99-103.

Martini AC, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro VM, Vigo E, Vazquez

MJ, Davies JS, Thompson NM, Aguilar E, Pinilla L, Wells T, Dieguez C, Tena-Sempere M (2006) Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology*. 147, 2374-82.

Marzullo P, Caumo A, Savia G, Verti B, Walker GE, Maestrini S, Tagliaferri A, Di Blasio AM, Liuzzi A (2006) Predictors of postabsorptive ghrelin secretion after intake of different macronutrients. *J Clin Endocrinol Metab*. 91, 4124-30.

Matsubara M, Sakata I, Wada R, Yamazaki M, Inoue K, Sakai T (2004) Estrogen modulates ghrelin expression in the female rat stomach. *Peptides*. 25, 289-97.

McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH (1997) Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics*. 46, 426-34.

Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, Ghatei M, Popovic V (2006) Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 91, 1491-5.

Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, Herzog DB, Klibanski A (2005) Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 289, E347-56.

Monteleone P, Martiadis V, Fabrazzo M, Serritella C, Maj M (2003) Ghrelin and leptin responses to food ingestion in bulimia nervosa: implications for binge-eating and compensatory behaviours. *Psychol Med*. 33, 1387-94.

Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Maj M (2005) Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 30, 243-50.

Monteleone P, Serritella C, Scognamiglio P, Maj M (2009) Enhanced ghrelin secretion in the cephalic phase of food ingestion in women with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Jul 22. [Epub ahead of print].

Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y and Kangawa K (2001) Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280, R1483-7.

Nakahara T, Kojima S, Tanaka M, Yasuhara D, Harada T, Sagiya K, Muranaga T, Nagai N, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T, Inui A (2007) Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 41, 814-20.

Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K (2003) Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2003 Jul;149(1):R1-3. *Eur J Endocrinol.* 149, R1-3.

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 409, 194-8.

Nakazato M, Hashimoto K, Shiina A, Koizumi H, Mitsumoti M, Imai M, Shimizu E, Iyo M (2004) No changes in serum ghrelin levels in female patients with bulimia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28, 1181-4.

Nonogaki K (2008) Ghrelin and feedback systems. *Vitam Horm.* 77, 149-70. Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, Tauchmanova L, Cascella T, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G, De Feo P (2003) Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 942-5.

Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, Tauchmanova L, Cascella T, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G, De Feo P (2003) Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 942-5.

Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M (2001) Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 145, 669-73.

Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R (2002) Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 5625-9.

Panidis D, Farmakiotis D, Koliakos G, Rouso D, Kourtis A, Katsikis I, Asteriadis C, Karayannis V, Diamanti-Kandarakis E (2005) Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls. *Hum Reprod.* 20, 2127-32.

Patterson M, Murphy KG, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR (2005) Characterization of ghrelin-like immunoreactivity in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 90, 2205-11.

Paulo RC, Brundage R, Cosma M, Mielke KL, Bowers CY, Veldhuis JD (2008)

Estrogen elevates the peak overnight production rate of acylated ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 4440-7.

Pazos Y, Casanueva FF, Camina JP (2008) Basic aspects of ghrelin action. *Vitam Horm.* 77:89-119.

Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE (2003) 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.* 88, 5747-52.

Qi X, Reed J, Englander EW, Chandrashekar V, Bartke A, Greeley GH Jr (2003) Evidence that growth hormone exerts a feedback effect on stomach ghrelin production and secretion. *Exp Biol Med (Maywood).* 228, 1028-32.

Rak A, Gregoraszczuk EL (2008) Local feedback loop of ghrelin-GH in the pig ovary: action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis. *Growth Horm IGF Res.* 18, 221-7.

Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Raimondo F, Cocchi D, Solcia E (2002) Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol.* 117, 511-9.

Romon M, Gomila S, Hincker P, Soudan B, Dallongeville J (2006) Influence of weight loss on plasma ghrelin responses to high-fat and high-carbohydrate test meals in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 91, 1034-41.

Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R (2002) Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 3997-4000.

Sagsoz N, Orbak Z, Noyan V, Yucel A, Ucar B, Yildiz L (2009) The effects of oral contraceptives including low-dose estrogen and drospirenone on the concentration of leptin and ghrelin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 92, 660-6.

Shah, N., Evans, W.S., Bowers, C.Y. & Veldhuis, J.D. (2000) Oral estradiol administration modulates continuous intravenous growth hormone (GH)-releasing peptide-2-driven GH secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 85, 2649-59.

Sirotkin AV, Chrenek P, Darlak K, Valenzuela F, Kuklová Z (2008) Some endocrine traits of transgenic rabbits. II. Changes in hormone secretion and response of isolated ovarian tissue to FSH and ghrelin. *Physiol Res.* 57, 745-51.

Soares JB, Leite-Moreira AF (2008) Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides*. 29, 1255-70.

Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, Argente J (2004) Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr*. 144, 30-5.

St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, Malita F, Fontaine J, Mignault D, Brochu M, Bastard JP, Cianflone K, Doucet E, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R (2007) Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 92, 264-9.

Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2000) Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 85, 4908-11.

Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tatebe Y, Nagai N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S (2003) Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa *Psychoneuroendocrinology*. 28, 829-35.

Tropea A, Tiberi F, Minici F, Orlando M, Gangale MF, Romani F, Miceli F, Catino S, Mancuso S, Sanguinetti M, Lanzone A, Apa R (2007) Ghrelin affects the release of luteolytic and luteotropic factors in human luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 92, 3239-45.

Veldhuis JD, Keenan DM, Iranmanesh A, Mielke K, Miles JM, Bowers CY (2006) Estradiol potentiates ghrelin-stimulated pulsatile growth hormone secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 91, 3559-65.

Veldhuis JD, Reynolds GA, Iranmanesh A, Bowers CY (2008) Twenty-four hour continuous ghrelin infusion augments physiologically pulsatile, nycthemeral, and entropic (feedback-regulated) modes of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 93, 3597-603.

Viani I, Vottero A, Tassi F, Cremonini G, Sartori C, Bernasconi S, Ferrari B, Ghizzoni L (2008) Ghrelin inhibits steroid biosynthesis by cultured granulosa-lutein cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 93, 1476-81.

Villa P, Costantini B, Perri C, Suriano R, Ricciardi L, Lanzone A (2008) Estroprogestin supplementation enhances the growth hormone secretory responsiveness to ghrelin infusion in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 89, 398-403.

Wang K, Wang L, Zhao Y, Shi Y, Wang L, Chen ZJ (2009) No association of

the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 24, 485-90.

Wasko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A, Sowinski J (2004) Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.* 36, 170-3.

Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE (2003) Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents *Clin Endocrinol (Oxf)* 59, 649-54.

Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM (2003) Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology.* 144, 2765-67.

Zhang W, Lei Z, Su J, Chen S (2008) Expression of ghrelin in the porcine hypothalamo-pituitary-ovary axis during the estrous cycle. *Anim Reprod Sci.* 109, 356-67.