

Ghrelin ve Egzersiz İlişkisi

Şükran ARIKAN

Selçuk Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

Özet

Enerji homeostazi ve vücut ağırlığının düzenlenmesi, sinirsel ve hormonal kontrollerle elde edilen enerji alımı ve harcaması arasındaki karmaşık dengeye dayanır. Egzersizin genel sağlığı, iştah kontrolü, insülin duyarlılığı, obezite, tip II diyabet, kanser ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları korumada ve önlenmesinde birçok yararı bilinmektedir. Fakat egzersizin bu etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. İştah ve enerji alımının düzenlenmesinde çok sayıda hormon görev almaktadır. Egzersizin besin alımı ve iştah üzerindeki etkileri son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Enerji düzenlenmesinde görev aldığı düşünülen ghrelin hormonunun keşfi ile bu konu üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Ghrelin, yeme davranışı ve kilo dengesini düzenleyen insanlarda iştahı artırdığı saptanan 28 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur. Bu derlemenin amacı literatürde yapılan çalışmalar ışığında ghrelin hormonunun yapısı, etki mekanizması, diğer hormonlarla ve egzersizle ilişkisi hakkında güncel bilgileri biraraya getirerek bundan sonra yapılacak araştırmalara yol göstermektir.

Anahtar kelimeler: Ghrelin, İştah, Egzersiz

The Relationship of Ghrelin and Exercise

Abstract

Energy homeostasis and regulation of body weight are based on the complicated balance between energy intake and expenditure achieved by neural and hormonal controls. Exercise has many benefits in protecting and preventing chronic diseases such as general health, appetite control, insulin sensitivity, obesity, type II diabetes mellitus, cancer and hypertension. However, the molecular mechanisms mediating these effects of exercise are not fully understood. Many hormones are involved in the regulation of appetite and energy intake. The effects of exercise on food intake and appetite have attracted the attention of researchers in recent years. With the discovery of the hormone ghrelin, which is thought to be involved in energy regulation, studies on this subject gained momentum. Ghrelin is a peptide hormone consisting of 28 amino acids that have been found to increase appetite in humans, regulating eating behavior and weight balance. The aim of this review is to bring together the current information about the structure of ghrelin hormone, its mechanism of action, and its relationship with other hormones and exercise.

Keywords: Ghrelin, Appetite, Exercise

GİRİŞ

İştahın düzenlenmesi ve enerji homeostazında rol oynayan temel yapı hipotalamustur. Hipotalamus, enerji alımını ve enerji tüketimini düzenleyerek enerji dengesini kontrol etmek için nöronal, hormonal ve besin enerji durumu sinyallerini birleştiren bir beyin bölgesidir. Hipotalamik peptid sinyallenmesinin bozulması, düzensiz gıda alımına ve şişmanlığa neden olmaktadır (Daikoku vd., 1989). Ghrelin, büyüme hormonu (GH) salgılanmasını uyarmanın yanı sıra yeme, vücut ağırlığı ve kan şekeri düzenlemesi ile ilgili çeşitli süreçleri etkilemekte olan mide kaynaklı bir hormondur (Muller vd., 2015). Ghrelin diğer oreksijenik gastrointestinal hormonların tersine, yemeyi akut bir şekilde uyarır ve enerji harcamasını azaltarak vücut ağırlığının artmasını tetikler (Wren vd., 2001, Perez-Tilve vd., 2011). Keşfinin ilk yıllarında vücutta GH salınımını arttırıcı bir hormon olarak görülsede, son yıllarda iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmektedir (Kojima vd., 1999). Vücut ağırlığı ve adipozitenin sürdürülmesiyle ilişkili olan ghrelin'in kısa ve uzun süreli enerji dengesinin sağlanmasının başlangıç zincirini oluşturabileceği düşünülmektedir (Tschöp vd., 2001). Mideden beyne önemli bilgiler sağlayan, geniş bir spektrumda biyolojik aktivitesi olan ghrelin nöroendokrin bir sinyal olup halen bilinmeyen, araştırmaya açık birçok yönü bulunmaktadır (Gualillo vd., 2001).

Ghrelin'in Tarihçesi

Davis tarafından 1954 yılında midenin oksintik mukozasında yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A benzeri hücreler keşfedilmiş ve bu hücrelerin içindeki granüller ise ghrelin'in keşfine kadar gizemini korumuştur. Bowers vd., (1980) in vitro şartlarda met-enkefalin opiyatı olan bir sentetik peptid analogu tespit edilmiştir. Büyüme hormonu salınımına neden olan bu madde "Growth Hormone Secretary"(GHS) olarak adlandırılmış ve GH salınımını arttırdığı tespit edilmiştir (Date vd., 2000, Aydın vd., 2006). Ghrelin, hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında büyüme hormonu reseptörü (GHS-R) tanımlanmış ve bu reseptörün endojen ligandı olan ghrelin bulunmuştur (Petersenn, 2002). Ghrelin, 1999 yılında Japon araştırmacı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen 28 aminoasitten oluşan peptid yapısında büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanan, merkezi etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan peptid yapıda bir hormondur (Kojima vd., 1999). Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen "grow" sözcüğünün kökü olan "ghre" ile salgılatma anlamına gelen "relin" sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra iştah hormonu olarak da adlandırılmıştır (Kaiya vd., 2001).

Ghrelin'in Biyokimyasal Yapısı ve Salınımı

İnsan ghrelini, N-terminal ucundaki 3. aminoasit olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asidinin bağlanmasıyla ghrelin fizyolojik olarak aktif şekline dönüşmektedir. Oktanil grubu ghrelin'in aktif olması için gereklidir ve oktanil grubu içeren ghrelin aktif ghrelindir. Bünyesinde yağ asidi içermeyen ghrelin ise deasile ghrelindir. Deasile ghrelin sirkülasyonundaki toplam ghrelin'in % 80-90'ını oluşturmaktadır. Ghrelin, bir yağ asidi tarafından aktivitesi değiştirilen tek peptid hormondur (Kojima vd., 1999, Wren vd., 2001, Aydın vd.,2006). Vücutta ghrelin üretiminin yapıldığı iki önemli hücresel bölgeden en önemlisi midenin fundus bölgesinde yer alan ve plazma ghrelin'in köken aldığı A-like hücrelerinin

bulunduğu Oxyntic Gland'dır (Dornonville De La Car vd., 2001). Salınımının yapıldığı ikinci yer ise sinir hücre gruplarının ghrelin salgıladığı merkezi sinir sistemidir. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) nöronlarının yaygın olarak bulunduğu hipotalamusun nucleus arcuatus bölgesinde bol miktarda bulunmuş, merkezi sinir sisteminde de tespit edilmesine karşın düzeylerinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (Woods vd., 1998). Bununla birlikte hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, merkezi sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (Hosoda vd., 2000).

Ghrelin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Gıda alımı, açlık, glukoz, diyet, insülin direnci, tip 2 diyabet, yaş, cinsiyet, gebelik ve polikistik over sendromu gibi faktörler ghrelin düzeyini etkilemektedir. Ghrelin etkilerini GHSR'ler aracılığı ile gerçekleştirmekte ve sağlıklı bireylerde ghrelin uygulaması doza bağımlı GH salgısını artırarak somatostatin antogonisti gibi etki göstermektedir. Ghrelin düzeyi gıda alımından önce ve gece boyunca en yüksek seviyeye ulaşmakta gıda alımından hemen sonra ise yavaşça düşme göstermektedir (Cummings vd., 2001, Tschöp vd., 2001). Ghrelin'in etkileri pubertede döneminde artmakta, yaşla azalmaktadır (Wren vd., 2000). Ayrıca cinsiyet faktöründe ghrelin düzeyini etkilemekte ve kadınların erkeklere oranla daha yüksek ghrelin düzeylerine sahip olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni olarakta kadınlardaki yağ oranının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Ariyasu vd., 2001, Purnell vd., 2003).

İnsülin salgılatıcı olarak bilinen Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1) tokluk hissi veren önemli bir mediatördür ve düzeyleride aynı ghrelin gibi glukoz alımından bir süre sonra azalmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda glukoz seviyesinin yükselmesinden 10 dakika sonra insülinin sabit olduğu ama ghrelin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (Tschöp vd., 2001). Hansen vd., (2002) temel üretim yeri mide olan, iştah açıcı ghrelin kan düzeylerinin diyet ve egzersiz gibi uzun süreli enerji yetmezliğinde yükseldiğini tespit etmişlerdir. Katsuki vd., (2004)'de intravenöz yolla 50 g glukoz verilerek hiperglisemi oluşturulan insanlarda serum glikoz düzeylerinin normale dönmesinden 30 dakika sonra ghrelin düzeylerinde de azalma olduğunu saptanmışlardır.

Ghrelin'in İştah Üzerine Etkisi ve Obezite

Yemek eylemi, yaşam için vazgeçilmez bir gereksinimdir. İştah, beyin tarafından kontrol edilerek merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki karmaşık mekanizmalarca düzenlendiği bilinmektedir (Druce ve Bloom, 2003). Ghrelin, perifer yoldan verilmesiyle insanlarda iştahı arttırdığı saptanan ilk ve tek hormondur. Açlık hormonu olmasının yanı sıra, yeme davranışı ile kilo dengesini düzenleyen bir hormondur (Otto vd., 2001). Ghrelin'in yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin GH üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu, leptin'inde aracı olduğu merkezi sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlenerek enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olarak ghrelin'in iştahı uyardığı düşünülmektedir (Morton ve Schwart, 2001). Gıda alımı sinirsel kontrolün yanısıra hormonal olarakta kontrol edilmektedir. Gıda alımının ilerlemesiyle salınmaya başlayan kolesistokinin ve obestatin etkisiyle doyumluk hissine ulaşırken, açlık hallerinde salınmaya başlanan ghrelin'in tükrük ve kan konsantrasyonlarının %70-80 oranında yükseldiği tespit edilmiştir. Ghrelin iştahı uyarırken

obestatin'in iştahı baskıladığı, kolesistokin'in ise yemeği sonlandırdığı öne sürülmüştür (Zhang vd., 2005).

Gelişmiş dünya ülkelerinde ölüm ve hastalık sebeplerinin başında obezite ve onunla ilgili hastalıklar gelmektedir. Obezitenin altında yatan metabolik hastalıkların fizyopatolojik yapısını anlamak için bütün dikkatler enerji dengesinin merkezi düzenlemeyle olan ilişkisine yoğunlaşmıştır. Söz konusu bu merkezin düzenlenmesinin temelini de gıda alımı ve gıda harcanması mekanizmalarının düzenlenmesi oluşturmaktadır (Hosoda vd., 2000). Ghrelin'in obezitenin patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Wren vd., (2001) ghrelin'in gıda alımını artırarak obeziteye neden olduğu ve ghrelin'in obezlerde daha düşük olduğunu tespit etmeleriyle bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. Obezlerde ghrelin'in düşük olmasının nedeni, pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımının artması olduğu düşünülmektedir (Ariyasu vd., 2001). Ayrıca obez bireylerde insülin ve leptin'in yüksek, ghrelin'in düşük olması açlık plazma ghrelin düzeylerinin insülin ve leptin ile negatif bir ilişki içinde olduklarını göstermektedir (Bellone vd., 2002). Ukkoki vd., (2001) obezlerle zayıf bireyleri karşılaştırmışlar ve obez olanlarda gıda alımı sonrası ghrelin düzeylerinin hızlı bir düşüş göstermediği ama salgılanmasının düzensiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Fakat obez hastalara diyet tedavisi uygulandığında kilo kaybı ile birlikte plazma ghrelin düzeylerinde de artış olduğu bildirilmiştir (Cummings vd., 2002). Obez bayanlara düzenli olarak uygulanan diyet programı ve uygulanan uzun süreli egzersizlerin ghrelin düzeylerini arttırdığı, bunun nedeninin de vücut ağırlığının düşmesinden kaynaklandığı söylenmiştir (Foster-Schubert vd., 2005). Bu çalışmaya benzer şekilde obez bireylere egzersiz ve besin kısıtlaması sonrası ağırlık kaybı ile birlikte ghrelin'in yükseldiği bildirilmektedir (Zahorska-Markiewicz vd., 2004, Yuki vd., 2007, Santosa vd., 2007). Schutte vd., (2007)'de genç ve yaşlı bayanların zayıf, normal ve obez gruplarında plazma ghrelin düzeylerini incelemişler, zayıf genç bayanların ghrelin düzeylerinin normal kilolu ve obez genç bayanlardan daha yüksek ($P<0,05$), yaşlı bayanlarda ise önemli bir farklılığın olmadığını gözlemlemişlerdir. Obezite, ghrelin'in besleme ve enerji metabolizmasındaki işlevlerini olumsuz etkileyerek ghrelin direnci denilen bir duruma yol açtığıda bildirilmiştir (Cui vd., 2017, Zigman vd., 2016).

Ghrelin'in Biyokimyasal ve Fizyolojik Etkileri

Birçok hormon üzerinde baskılayıcı veya uyarıcı etkileri bulunan ghrelin'in etkilerinden ilk keşfedilen GH salınımını uyarmasıdır. Kojima vd., (1999) intravenöz ghrelin enjeksiyonlarının insan ve sıçanlarda GH salınımını arttırdığını, sıçanlarda 12.0 ± 5.4 ng/ml olan plazma GH düzeylerinin ghrelin enjeksiyonu sonrasında 129.7 ± 11.3 ng/ml.'ye yükseldiğini saptamalarından sonra ghrelin daha yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Sağlıklı insanlarda ghrelin uygulamasının GH salınımı yanı sıra adenokortik hormon (ACTH), kortizol, prolaktin ve iştah düzeylerinde de bir miktar yükseldiğini saptamışlardır (Aydın vd., 2006).

Beslenme davranışlarındaki etkilerine göre peptidler oreksijenik ve anoreksijenik olarak sınıflandırılırlar. Oreksijenik açlık hissinin başlatılmasıyla gıda alımını uyarırken, anoreksijenik peptidler ise doyma hissinin oluşturulmasıyla gıda alımını durdurur (Li vd., 2003). Oreksijenik peptidler sınıfında yer alan ghrelin beyine besin alımını arttırıcı nitelikte bilgiler iletirken, yağ dokusu kökenli leptin ise beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltmaktadır (Schwart vd., 2000). Ghrelin ve leptin arasında negatif bir etkileşim söz konusudur (Christ vd., 2006). Mideden salgılanan ghrelin beyne ulaştığında kan-beyin bariyerini aşarak

ventro medial hipotalamustaki oreksijenik görev yapan nöropeptid Y (NPY) ve agouti-related protein (AGRP) üretimini artırarak gıda alımını uyarmaktadır. Bu etki leptin tarafından inhibe edilir ve leptin etkisiyle NPY ve AGRP sentezi baskılanır ve leptin nükleus arkuatusun nöronlarındaki proopiomelanokortin (POMC) ekspresyonunu yükseltir ve reseptörüne bağlanarak gıda alımını engeller (Druce ve Bloom, 2003). Ghrelin'in, GH, ACTH, aldosteron, glukagan ve mide asidi salgılamasını olumlu yönde etkilediği ancak insülin, leptin, interlökin1-b ve somatostatin salınımını baskıladığı gösterilmiştir (Cummings vd., 2001). Ghrelin hormonu ile aynı genden olan obestatin hormonu ise besin alımını baskılayarak ghrelin ile zıt etkiler göstermektedir (Zhang vd., 2005). Obez çocukların normal çocuklara göre obestatin ve leptin konsantrasyonları yüksek iken ghrelin konsantrasyonları anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve bu durumun muhtemelen vücut ağırlığından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Çünkü ghrelin ağırlık kazancını stimüle ederken obestatin ghrelinin bu etkilerini antagonize etmektedir. (Reinehr vd., 2008).

Ghrelin'in karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerinde de birçok etkileri bulunmaktadır. Normal ve obez insanlara ghrelin uygulanması sonucunda insülin salınımını durdurarak, GH salınımını uyardığı ve kan glukoz düzeylerini yükselttiğini bildirmişlerdir (Lee vd., 2002, Yanagi vd., 2018). Ghrelin'in karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin de incelediği Ott vd., (2002) kemirgenlerde ghrelin enjeksiyonlarının vücut yağ miktarını ve leptin düzeylerini arttırdığını, insülin direncinde ve obezitenin oluşumunda etkili olduğu bildirilen adinopeptini baskılandığını tespit etmeleri ghrelin'in adipogenezde ve enerji metabolizmasında önemli rol oynadığının kanıtları olarak göstermişlerdir. Ghrelin'in lipogenezde rol oynayan genlerin ekspresyonunu uyardığı birçok çalışma tarafından da desteklenmektedir (Theander-Carrillo vd., 2006, Sangiao-Alvarellos vd., 2009 Perez-Tilve vd., 2011)

Ayrıca Ghrelin'in yukarıdaki biyokimyasal ve fizyolojik etkilerinin yanısıra vücut ısısını arttırarak enerji tüketimini etkilediği (Kaiya vd., 2001), hücre proliferasyonu ve testosteron salınımını regüle ettiği (Muccioli vd., 2004), otonom sinir sistemi (Date vd., 2000) ve nervus vagus (Ruter vd., 2003) üzerine de etkili olduğu bildirilmektedir.

Ghrelin ve Egzersiz

Enerji homeostazında kontrol merkezi olarak görev yapan hipotalamustaki ghrelin etkilerini kan yoluyla nucleus arcuatus'a ulaştırarak nervus vagus üzerinden GHSR ekspresyonunu uyararak gerçekleştirmekte ve nucleus tractus üzerinden de hipotalamusun uyarılması ile lokal olarak sentezlenen ghrelin'in NYP / AGRP üreten hücreler ve diğer hipotalamik hücrelerle etkileşime girmesiyle sağlamaktadır (Kojima vd., 1999). İnsanlarda ghrelin'in enerji dengesi üzerine etkisi belirsizdir fakat ghrelin, kronik olarak pozitif enerji dengesindeki seviye azaltıcı düzenlemelerle enerji dengesindeki seviyeyi etkilemektedir (Tschöp vd., 2001). Egzersiz, obezitenin tedavisinde ve vücut ağırlığının kontrolünde iştahı düzenleyen hormonlarla birlikte kullanılan bir yöntemdir. Bu nedenlerden dolayı fiziksel aktivitenin, obezitenin tedavisi ve ağırlık kontrolü üzerindeki etkisi klinik çalışmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Fakat egzersizin besin alımı ve iştah üzerindeki etkilerinin altında yatan nedenler henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (Erdmann vd., 2007). Son yıllarda adipoz dokudan ve bağırsaklardan salgılanan ve enerji düzenlenmesinde görev aldığı tespit edilen ghrelin hormonunun keşfi ile bu konu üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Ghrelin, güncel periferik beslenme durumunu hipotalamusla iletme ve enerji telafisi yapma yetenekleri dahil, enerji homeostazisinin

düzenlenmesinde benzersiz işlevlere sahiptir (Muller vd., 2015). Egzersiz sırasında egzersizin şiddetine ve süresine bağlı olarak negatif enerji dengesi oluşmakta ve bu denge iştahı, yeme davranışını ve besin alımını önemli ölçüde etkilemektedir (Özen, 2012).

Ghrelinin sisteminin egzersiz kapasitesine aracılık etmedeki potansiyel rolü ve egzersizin gıda alımı, vücut ağırlığı ve kan glukozu üzerindeki etkileri göz önüne alındığında ghrelinin-egzersiz ilişkisi araştırmacıların ilgisini çekmiştir (Muller vd., 2015, Mani ve Zigman, 2017). Egzersizin plazma ghrelinin düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla insan ve kemirgenler üzerinde pek çok çalışma yapılmış fakat sonuçlarının çelişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmaların bazılarında egzersiz sonrası ghrelinin düzeyinin azaldığı (Stokes vd., 2005, Broom vd., 2007, Ebal vd., 2007, King vd., 2010, Hsu vd., 2011, Broom vd., 2017, Cho vd., 2017, Holiday ve Blannin, 2017, King vd., 2017) bazı çalışmalarda yükseldiği (Christ vd., 2006, Leidy Heather vd., 2007, Erdman vd., 2007, Jürimae ve Jürimae, 2007a, Fathi vd., 2010, Bilski vd., 2013, Moraes vd., 2015, Mani vd., 2018) yada değişmediğini (Kraemer vd., 2004a, Kramer vd., 2004b, Schmitz vd., 2004, Takono vd., 2005, Pomerant vd., 2006, Benso vd., 2007, Burns vd., 2007, Jürimae vd., 2007b, Sartorio vd., 2008, Laursen vd., 2017,) bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çelişkili sonuçların egzersizin tipi, yoğunluğu, süresi, çalışma deneklerinin metabolik ve yaş profilleri, kan alım zamanları yada farklı analiz yöntemlerinin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Stokes vd., (2005) bisiklet ergometresinde yapılan 30 saniye sprint egzersizi sonrasında erkeklerin büyüme hormonları ile birlikte serum ghrelinin düzeylerinin egzersiz öncesine ve kontrol değerlerine göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Broom vd., (2007)'de 19-25 yaş arası erkek bireyleri rastgele yöntemle egzersiz ve kontrol grubu olarak ikiye ayırmışlar ve egzersiz grubuna gece açlığı takiben oksijen alımının %72'sinde 60 dakika boyunca koşu egzersizi uygulanmıştır. Egzersiz sonrası tüm deneklerin belirlenmiş test yemeğini yemeleri ve 8 saat dinlenmeleri istenmiştir. Tüm katılımcıların çalışma başlangıcında alınan kan örnekleriyle çalışma sonucunda dinlenik olarak alınan kan numuneleri karşılaştırıldığında egzersizin ghrelinin düzeylerini ve iştahı baskıladığını tespit etmişlerdir. Akut egzersizlerin ghrelinin hormonu ve iştah üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir başka çalışmada ise 9 sağlıklı erkek ve kontrol grubunun 24 saat boyunca iştah dereceleri belirlenmiş ve egzersiz grubuna tek seferlik koşu bandı testi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda uygulanan egzersizin kontrollerine göre ghrelinin ve iştah düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (King vd., 2010). Aynı yazar diğer bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşmış 192 genç sağlıklı erkek katılımcıya uygulanan orta ve yüksek şiddette aerobik egzersizlerin açlığı geçici süre bastırdığı fakat enerji alımını etkilemediğini belirtmiştir. Ayrıca egzersiz sırasında ve sonrasında egzersiz grubunun ghrelinin düzeylerinin kontrollerine göre düşük olduğunu tespit etmiştir (King vd., 2017). Holiday ve Blannin (2017) 8 kilolu bireye uygulanan 4x30 saniye wingate testi sonucunda yüksek yoğunluklu egzersizlerin ghrelinin düzeylerini baskıladığını, Cho vd., (2017)'de kore harp okulundaki 8 haftalık eğitim kursuna katılan kadınların 4 hafta aralıkla toplanan kan numunelerinde ghrelinin hormon düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda da yukarıdaki çalışmaların sonuçlarına uyumlu olarak 5 hafta süresince, haftada 5 gün ve 2 saat uygulanan egzersizlerle vücut ağırlığının, iştahın ve ghrelinin düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır (Ebal vd., 2007). Benzer şekilde Hsu vd., (2011)'de 3 ve 12 aylık ratlarda 20 dakikalık yüzme egzersizlerinin kan ghrelinin düzeylerini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü tespit etmişlerdir.

Ghreltin düzeylerinin egzersiz sonrası azaldığını belirten yukarıdaki çalışmaların aksine düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Leidy Heather vd., (2007) uygulanan kronik egzersizlerin sağlıklı sedanter genç bayanlarda vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi değerlerindeki azalmaya bağlı olarak ghreltin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğini bildirilmişler ve çalışma sonucunda ghreltin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında önemli negatif bir korelasyonun varlığını saptamışlardır. Christ vd., (2006) ise yüksek ve düşük yağ içerikli 4 gün boyunca uygulanan diyet programı sonrasında erkek sporcuların 3 saatlik tek seferlik aerobik egzersiz testi boyunca düzenli olarak kan örneklerini almışlar ve ghreltin düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiğini leptin düzeylerinin ise azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda diyetle birlikte egzersizle indüklenen akut negatif enerji dengesinin ghreltin ve leptin zıt değişkenlerine karşı hormonal bir tepki ortaya çıkardığı söylemişlerdir. Farklı süre ve şiddette yapılan bisiklet egzersizinin bayan ve erkeklerde ghreltin üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla yapılan bir başka çalışmada ise sadece anaerobik eşiğin altında 30 dakika boyunca yapılan egzersizin ghreltin arttırdığını rapor etmişlerdir (Erdmann vd., 2007). Elit kürekçiler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada da yoğun bir kürek egzersizi sonrası ghreltin'in bazal değerinden daha yüksek bir değere ulaştığını gözlemlemişlerdir (Jürimae vd., 2007a). Bilski vd., (2013)'de sağlıklı genç erkeklerde farklı yoğunlukta uygulanan egzersizlerin enerji alımı ve iştah üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, orta derecede eforla yapılan egzersizlerin ghreltin düzeylerini kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı fakat kısa süreli artışlar sağladığını fakat yoğun efor sonrası bu durumun gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda orta derecede fakat yoğun olmayan fiziksel eforların ghreltin salgılamasını uyardığını söylemişlerdir. Kemirgen modellerinde ve insanlarda kalori kısıtlama ve psikososyal stres gibi stresli koşullarla mücadele edildiğinde plazma ghreltin'in arttığı ve bunun sebebi olarak insülin seviyelerindeki düşüşün ve egzersizin etkili olduğu vurgulanmıştır (Lutter vd., 2008, Zhao vd., 2010, Chuang vd., 2011, Li vd., 2012, McFarlane vd., 2014, Mani vd., 2016). Fathi vd., (2010) kemirgenlerde egzersiz ve beslenme durumunun ghreltin etkisini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 8 haftalık 32 erkek wister sıçanını rastgele yüksek, orta, düşük yoğunluklu ve kontrol grubu olarak 4 gruba ayırmışlardır. Kontrol grubu hariç diğer gruplara 12 hafta boyunca haftada 5 gün 1 saat koşu bandı egzersizi uygulanmış ve program sonrası tüm gruplar 12 saat aç bırakılmıştır. Çalışma sonucunda kronik koşu bandı egzersizlerinin açlık plazma ghreltin düzeyini arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Benzer bir çalışmada Mani vd., (2018) tarafından gerçekleştirilmiş ve farelerde yüksek yoğunluklu aralıklı koşu bandı egzersizlerinin ghreltin düzeylerini kontrollerine oranla arttırdığı fakat egzersizden 2 saat sonra ghreltin'in eski düzeyine döndüğünü tespit etmişlerdir.

Yukarıdaki ghreltin düzeylerinin egzersiz sonrası artması ve azalmasının gösteren çalışmaların aksine egzersizlerin ghreltin düzeylerini etkilemediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur. Kraemer vd., (2004a) antrenmanlı 6 sporcuyu maksimal oksijen kapasitelerinin sırasıyla % 60, % 75, % 90 ve % 100'ünde farklı sürelerde treadmill koşusuna tabi tutmuşlar ve test sonucunda GH ve insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) konsantrasyonları artarken ghreltin düzeylerinin değişmediğini tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacı bir başka çalışmada da benzer sonuçlara ulaşmış ve farklı günlerde yapılan ekzantrik ve konantrik direnç egzersizlerinin ghreltin düzeyine bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşmıştır (Kramer vd., 2004b). Bu çalışmalara benzer şekilde farklı günlerde ve farklı şiddetlerde yapılan egzersizlerin GH ve IGF1'i arttırdığını ve ghreltin'in egzersizin hiçbir şiddette değişmediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (Schmidt vd., 2004, Takono vd., 2005 Pomerant vd., 2006, Sartorio vd., 2008).

Anaerobik eşik altında ve üstünde yapılan 30 dakikalık egzersiz sonrasında elit kürekçilerin total ghrelin konsantrasyonunun değişmediği bildirilirken (Jürimae vd., 2007b), elit dağcılarında da 7 haftalık Everest tırmanışı sonrasında benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür (Benso vd., 2007). Burns vd., (2007) 18 sağlıklı erkek ve kadın deneklerine uygulanan 1 saatlik treadmill egzersizi esnasında ve 2 saat sonrasında plazma ghrelin düzeyinin kontrol ve egzersiz grupları arasında farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir. Arıkan ve Serpek (2016) ise Beden eğitimi ve spor yüksek okulunda okuyan düzenli egzersiz yapmayan 18-24 yaş aralığında bayan ve erken toplam 35 gönüllü öğrencinin katıldığı çalışmalarında, egzersiz grubuna 8 hafta boyunca haftada 4 gün 60 dakika hedef kalp atım sayılarının % 50-70 şiddetinde bisiklet egzersizi uygulanmıştır. Tüm katılımcıların çalışma başlangıcında ve sonunda kan örnekleri alınarak ghrelin ve leptin hormon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda bayan ve erkeklere uygulanan dayanıklılık antrenmanlarının kontrollerine göre leptin ve ghrelin düzeylerinin etkilenmediği fakat bu hormonlara cinsiyet etkisinin çok önemli olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Laursen vd., (2017) ise farklı çevresel koşullarda egzersizin leptin, adiponektin ve ghrelin konsantrasyonları üzerine etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada rekreasyonel olarak eğitilmiş 11 erkek katılımcı sıcak (33°C), soğuk (7°C) ve oda sıcaklığı (20°C) koşullarında 1 saat bisiklet egzersizine tabi tutulmuşlardır. Egzersiz öncesi ve sonrası kan örnekleri alınan katılımcıların sıcaklığın akut bir dayanıklılık egzersizi sonrasında iştah düzenleyici hormon düzeylerini değiştirmediği belirtilmiştir.

SONUÇ

Bu derlemede enerji homeostazisinde ve besin alımında çok önemli rolleri olan ve üzerinde geniş araştırmalar yapılan ghrelin hormonunun salınımı, etki mekanizması, diğer hormonlarla ilişkisi, iştah, obezite ve egzersiz ilişkisi konusunda literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurularak özetlenmeye çalışılmıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde daha çok ghrelin enjeksiyonu verilerek GH seviyesi, iştah, gıda alımı, vücut ağırlığı, kan glukoz seviyesi, insülinle ilgili çalışmaların yoğun olarak araştırıldığı ayrıca denek gruplarının daha çok obez veya hasta (tip 2 diyabet, aoreksiya nevroza, bulimia vb.) bireylerden oluştuğu gözlenmiştir. Sporcular ve sağlıklı bireylerde ghrelin düzeylerini belirleyen çalışmaların ise oldukça sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Bu sebepten dolayı bu derlemede ghrelin enjeksiyonu uygulanmadan sporcu ve sağlıklı bireylere uygulanan akut ve kronik egzersizlerin ghrelin hormon düzeylerine etkilerini gösteren çalışmalar incelenerek ghrelin'in etki mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak bu alanda yapılabilecek çok daha kapsamlı ve yoğun çalışmaların sürdürülmesinin gerekli olduğu söylenebilir. Bu anlamda bundan sonra yapılacak araştırmalara ve konuyla yakından ilgilenen araştırmacılara bu derlemenin faydalı olacağı düşünülmektedir.

REFERANSLAR

- Arıkan, Ş. ve Serpek, B. (2016). The effects of endurance training on the relationships body composition plasma ghrelin and leptin levels. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 1:119-126.
- Ariyasu, H. vd. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86: 4753-4758.
- Aydın, S. vd. (2006). Ghrelin ve biyokimyasal fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri dergisi*, 26:272-283.
- Bellone, S. vd. (2002). Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest*, 25: 13-15.

- Benso, A. vd. (2007). Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol*, 157(6): 733-740.
- Bilski, J. vd. (2013). Effects of exercise of different intensity on gut peptides, energy intake and appetite in young males. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 20 (4); 787-793.
- Bowers, C.Y. vd. (1980). Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone in vitro. *Endocrinol*, 106:663-667.
- Broom, D.R. vd. (2007). Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *Journal of Applied Physiology*, 102 (6); 2165-2171.
- Broom, D.R.vd. (2017). Acute effect of exercise intensity and duration on acylated ghrelin and hunger in men. *Journal of Endocrinology*, 232 (3); 411-422.
- Burns, S.F. vd. (2007). A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci*. 25(6): 635-642.
- Cho, G.J. vd. (2017). Effects of intensive training on menstrual function and certain serum hormones and peptides related to the female reproductive system. *Medicine (Baltimore)*, 96 (21); e6876.
- Christ, E.R. vd. (2006). The effect of increased lipid intake on hormonal responses during aerobic exercise in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol*, 154:397-403.
- Chuang, J.C. vd. (2011). Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 121 (7); 2684-2692.
- Cui, H. López, M. ve Rahmouni, K. (2017). The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol*, 13;338-351.
- Cummings, D.E. vd. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50: 1714-1719.
- Cummings, D.E. vd. (2002). Plasma ghrelin levels after diet-induced bone. *Miner Res*, 20 (5): 790-798.
- Daikoku, S. vd. (1989). Immuno histochemical approach to the functional morphology of the hypothalamic-hypophysial system, *Brain Dev*, 11: 73-79.
- Date, Y. vd. (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: 4255-4261.
- Dornonville De La Cour, C. vd. (2001). A like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin. *Control Regul Pept*, 99:141-150.
- Druce, M. ve Bloom, S.R. (2003). Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6: 361-367.
- Ebal, E. vd. (2007). Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite*, 49 (2); 521-524.
- Erdmann, J. vd. (2007). Plasma ghrelin levels during exercise effects of intensity and duration. *Regul Pept*, 143(1-3);127-135.
- Fathi, R. vd. (2010). The effect of exercise intensity on plasma and tissue acyl ghrelin concentrations in fasted rats. *Regulatory Peptides*, 165 (2-3);133-137.
- Foster-Schubert, K.E. vd. (2005). Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *J Clin End Metab*, 90: 820- 825.
- Gualillo, O. vd. (2001). Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*, 142: 788-794.
- Hansen, T.K. vd. (2002). Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *J Clin End Metab*, 56: 203-206.
- Holliday, A ve Blannin, AK. (2017). Very low volume sprint interval exercise suppresses subjective appetite, lowers acylated ghrelin, and elevates GLP-1 in overweight individuals: a pilot study. *Nutrients*, 9 (4); E362.
- Hosoda, H. vd. (2000). Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*, 29: 1995- 2000.
- Hsu, Y.W. vd. (2011). Aging effects on exercise-induced alternations in plasma acylated ghrelin and leptin in male rats. *European Journal of Applied Physiology*, 111 (5) (2011); 809-817.
- Jürimäe, J. Jürimäe, T ve Purge, P. (2007a). Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Experimental Biology and Medicine*, 232(7): 904-909.
- Jürimäe, J. vd. (2007b). Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol*, 99(5): 467-474.
- Kaiya, H. vd. (2001). Bullfrog ghrelin is modified by n-octanoic acid at its third threonine residue. *J Biol Chem*, 276 (44): 40441-40448.

- Katsuki, A. vd. (2004). Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 151: 573-7.
- King, J.A. vd. (2010). Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite*, 54 (3); 492-498.
- King, J.A. vd. (2017). Individual variation in hunger, energy intake, and ghrelin responses to acute exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 49 (6); 1219-1228.
- Kojima, M. Hosoda, H. ve Date, Y. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402: 656- 660.
- Kraemer, R.R. vd. (2004a). Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 without altering ghrelin. *Exp Biol Med*, 229: 240-246.
- Kraemer, R.R. vd. (2004b). Ghrelin and other glucoregulatory hormone responses to eccentric and concentric muscle contractions. *Endocrine*, 24: 93-98.
- Laursen, T.L. vd. (2017). Leptin, adiponectin, and ghrelin responses to endurance exercise in different ambient conditions. *Temperature (Austin)*, 4 (2); 166-175.
- Lee, H.M. vd. (2002). Ghrelin, A new Gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations. *Endocrinology*, 143:185-190.
- Leidy Heather, J. vd. (2007). Twentyfour-hour ghrelin is elevated after calorie restriction and exercise training in non-obese women. *Obesity*, 15: 446-455.
- Li, G. Mobbs, C.V. ve Scarpace, P.J. (2003). Central pro-opiomelanocortin gene delivery results in hypophagia, reduced visceral adiposity, and improved insulin sensitivity in genetically obese Zucker rats. *Diabetes*, 52, 1951-1957.
- Li, R.L. vd. (2012). Profound hypoglycemia in starved, ghrelin-deficient mice is caused by decreased gluconeogenesis and reversed by lactate or fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*, 287 (22); 17942-17950.
- Lutter, M. vd. (2008). The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience*, 11 (7); 752-753.
- Mani, B.K. vd. (2016). β 1-Adrenergic receptor deficiency in ghrelin-expressing cells causes hypoglycemia in susceptible individuals. *Journal of Clinical Investigation*, 126 (9); 3467-3478.
- Mani, B.K. vd. (2018). Ghrelin mediates exercise endurance and the feeding response post-exercise. *Mol Metab*. 9: 114-130.
- Mani, B.K. ve Zigman, J.M. (2017). Ghrelin as a survival hormone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 28 (12); 843-854.
- McFarlane, M.R. vd. (2014). Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet. *Cell Metabolism*, 20 (1); 54-60.
- Moraes, C. vd. (2015). Effects of acute resistance exercise on acyl-ghrelin and obestatin levels in hemodialysis patients: a pilot study. *Renal Failure*, 37 (10); 338-342.
- Morton, G.J. ve Schwartz, M.W. (2001). The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord*, 25: 56-62.
- Muccioli, G. vd. (2004). Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol*, 498: 27-35.
- Muller, T.D. vd. (2015). Ghrelin. *Molecular Metabolism*, 4 (6): 437-460.
- Ott, V. vd. (2002). Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res*, 34: 640-645.
- Otto, B. vd. (2001). Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 145: 669-673.
- Özen, Ş. (2012). Exercise, appetite, food intake and ghrelin: Review. *Türkiye Klinikleri J Sports Sci*, 4(1):43-54.
- Perez-Tilve, D. vd. (2011). Ghrelin-induced adiposity is independent of orexigenic effects. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25(8); 2814-2822.
- Petersenn, S. (2002). Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. *Minerva Endocrinol*, 27: 243-256.
- Pomerants, T. vd. (2006). Ghrelin response to acute aerobic exercise in boys at different stages of puberty, *Horm Metab Res*, 38:752-757.

- Purnell, J.Q. vd. (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: 5747-5752.
- Reinehr, T. De Sousa, G. ve Roth, C.L (2008). Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin. Endocrinol*, 68:304-310.
- Ruter, J. vd. (2003). Intraperitoneal injektion of ghrelin induces fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res*, 991: 26-33.
- Sangiao-Alvarellos, S. vd. (2009). Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion. *Endocrinology*, 150: 4562-4574.
- Santosa, S. vd. (2007). An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *J Am Coll Nutr*, 26(3): 250-258.
- Sartorio, A. vd. (2008). Exercise-induced effects on growth hormone levels are associated with ghrelin changes only in presence of prolonged exercise bouts in male athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 48: 97-101.
- Schmidt, A. vd. (2004). Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res*, 36: 174-177.
- Schutte, A.E. vd. (2007). Aging influences the level and functions of fasting plasma ghrelin levels: The Powrirs-Study. *Regulatory Peptides*, 139: 65-71.
- Schwartz, M.W. vd. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404:661-671.
- Stokes, K.A. vd. (2005). Growth hormone responses to very intence exercise in humans. *Endocrine*, 10-62.
- Takano, H. vd. (2005). Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur. J. Appl. Physiol.* 95 (1): 65-73.
- Theander-Carrillo, C. vd. (2006). Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J. Clin. Invest*, 116:1983-1993.
- Tschöp, M. vd. (2001). Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*, 24: 19-21.
- Ukkoki, O. vd. (2001). Mutations in the preproghrelin, ghrelin gene associated with obesity in humans. *J.Clin. Endocrinol Metab*, 86:3996-9.
- Woods, S.C. vd. (1998). Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*, 280:1378-1383.
- Wren, A.M. Small, C.J. ve Ward, H.L. (2000). The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 141: 4325-4328.
- Wren, A.M. vd. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5992-5995.
- Yanagi, S. vd. (2018). The homeostatic force of ghrelin. *Cell Metabolism, Elsevier Inc.* 786-805.
- Yuki, K. vd. (2007). Influence of a weight reduction program based on a combination of diet and exercise therapy for obese children on serum ghrelin, Gh and Igf-1.12 Annual Congress of the ECSS, 11-14 July, Jyväskylä, Finland.
- Zahorska-Markiewicz, B. vd. (2004). Effect of weight reduction on serum ghrelin and tnfa concentrations in obese women. *Eur J Intern Med*, 15: 172-175.
- Zhang, J.V. vd. (2005). Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes grelin's effects on food intake. *Science*, 310 (5750): 996-999.
- Zhao, T.J. vd. (2010). Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 (16); 7467-7472.
- Zigman, J.M. Bouret, S.G. ve Andrews Z.B. (2016). Obesity impairs the action of the neuroendocrine ghrelin system. *Trends Endocrinol. Metab*, 27;54-63.