

GHRELİN HORMONU VE EGZERSİZ

Şerife ÖZEN *

Gül TIRYAKI SÖNMEZ **

ÖZET

Ghrelın, büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü aktive ederek büyüme hormonu (BH) salımını uyaran yeni bir hormondur. Ghrelın ayrıca iştah, açlık hissi ve besin alımını uyarak enerji homeostazisinde rol oynamaktadır. Bu derleme akut ve kronik egzersizin ghrelın konsantrasyonu üzerindeki etkileri ve ghrelının vücut ağırlığı düzenlenmesi üzerindeki güncel bilgileri içermektedir. İnsan denekleri üzerinde yapılan çalışmalarda egzersiz esnasındaki ghrelın konsantrasyonu verileri oldukça çelişkilidir. Sonuç olarak fiziksel egzersiz ile plazma ghrelın konsantrasyonu arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bunun temel nedeni yapılmış olan araştırmalarda kullanılan egzersiz şiddeti, sıklığı ve süresindeki farklılıklar olabilir.

Anahtar Kelimeler : Ghrelın, egzersiz, enerji homeostazisi, açlık kontrolü

Geliş tarihi: 10.09.2008; Yayına kabul tarihi: 03.11.2008

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Antrenörlük Eğitimi Bölümü, BOLU

** Lehman College, The City University of New York, Sağlık Bilimleri Bölümü, New York, ABD

GHRELIN HORMON AND EXERCISE

ABSTRACT

Ghrelin is a recently discovered hormone that has been shown to stimulate growth hormone (GH) release via activation of the GH secretagogue reseptor. Ghrelin plays a role in energy homeostasis via appetite, hunger sensation and food intake stimulation. This review will attempt to update the knowledge of ghrelin on the body weight regulation and the effect of exercise training on ghrelin concentration. Controversial data on ghrelin concentration during exercise in human subjects have been published. It can be concluded that the relationship between physical exercise and the plasma concentration of ghrelin is not clear. The reasons for discrepancies among studies could be the differences in duration, intensity and frequency of the exercise employed in each study.

Key words: Ghrelin, exercise, energy homeostasis, weight control

GİRİŞ

Ghrelin, 1999 yılında Kojima ve ark. tarafından keşfedilen, güçlü bir büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alınımının düzenlenmesinde rol oynayan 28 aminoasitli oreksijenik bir hormondur. Başlıca midenin oksintik bezlerinde bulunan özelleşmiş X/A benzeri hücreler (ghrelin hücreleri) tarafından kan akımına salınmakta ve dolaşımında açıl ve des-açıl olmak üzere iki formda bulunmaktadır^(1,2,3). Hayvan ve insan deneylerinde merkezi veya periferik olarak devamlı veya tekrarlayan periyotlarda ghrelin verilmesi, yiyecek alımında artışa ve enerji harcamasında azalmaya neden olarak ağırlık artışına sebep olmaktadır⁽⁴⁻⁷⁾. Çeşitli yöntemlerle endojen ghrelin uyarısının engellenmesi ise yiyecek ve kilo alımını azaltmaktadır^(6,8-11). Ghrelin, vücut ağırlığı artışı üzerindeki etkisini sadece iştahı arttırarak gerçekleştirmemektedir. Bunun yanında enerji harcanımını ve yağların kullanımını azaltarak ve karbonhidratların kullanımını arttırarak da ağırlık artışına katkıda bulunmaktadır⁽¹²⁾. Merkezi olarak direkt beyin damarlarına kronik ghrelin infüze edilmesi yağ oksidasyonunu inhibe ederken lipogenezis ve beyaz yağ hücrelerine trigliserid girişini arttırmaktadır⁽¹³⁻¹⁴⁾. Düşük kalorili diyet, kanser, anoreksia nervoza ve kronik kalp, böbrek ve akciğer yetmezliği sonucunda oluşan kilo kaybında plazma ghrelin düzeyi artarken, obezlerde ghrelin düzeyi düşmektedir⁽¹⁵⁻²⁴⁾. Açlık ghrelin düzeyi anoreksia nervoza ve kaseksialı bireylerde ağırlık kazancı ile normale dönerken, obez bireylerde ağırlık kaybı sonrası artmaktadır⁽¹⁴⁾. [Kaseksia, özellikle kanser olmak üzere olan kişilerde oluşan metabolik asidoz (protein sentezinin azalarak protein katabolizmasının artması), veya belirli infeksiyonel hastalıklar (tüberküloz, AIDS gibi), veya bazı oto-immun hastalıklar veya uyuşturucu kullanımı gibi bazı hastalıklar sonucu ortaya çıkan ve kendini vücut ağırlığında azalma, kas atrofisi, yorgunluk, güçsüzlük ve anlamlı iştah kaybı ile belli eden bir durumdur. Bu durumda vücut proteinleri "glukoneogenez" işlemiyle glukozaya dönüştürülür. Farelerde kanser sebebi ile azalan vücut ağırlığının ghrelin tedavisi ile arttığı ve ghrelinin yağsız vücut kütlelerinin korunmasında etkili olduğu görülmektedir⁽²⁵⁾. Son yıllarda besin alınımını uyardığı ve pozitif enerji dengesine yol açtığı düşüncesiyle obezite ile ilişkilendirilen ghrelinin egzersizden nasıl etkileneceği merak konusu

olmuş, ghrelin ve egzersiz arasındaki muhtemel ilişkinin aydınlatılması amacıyla son birkaç yılda birçok akut ve kronik egzersiz çalışması yapılmıştır. Bu derlemede ghrelinin yapısı, salınımı ve fizyolojik etkileri özetlenerek akut ve kronik egzersizin ghreline etkileri tartışılacaktır.

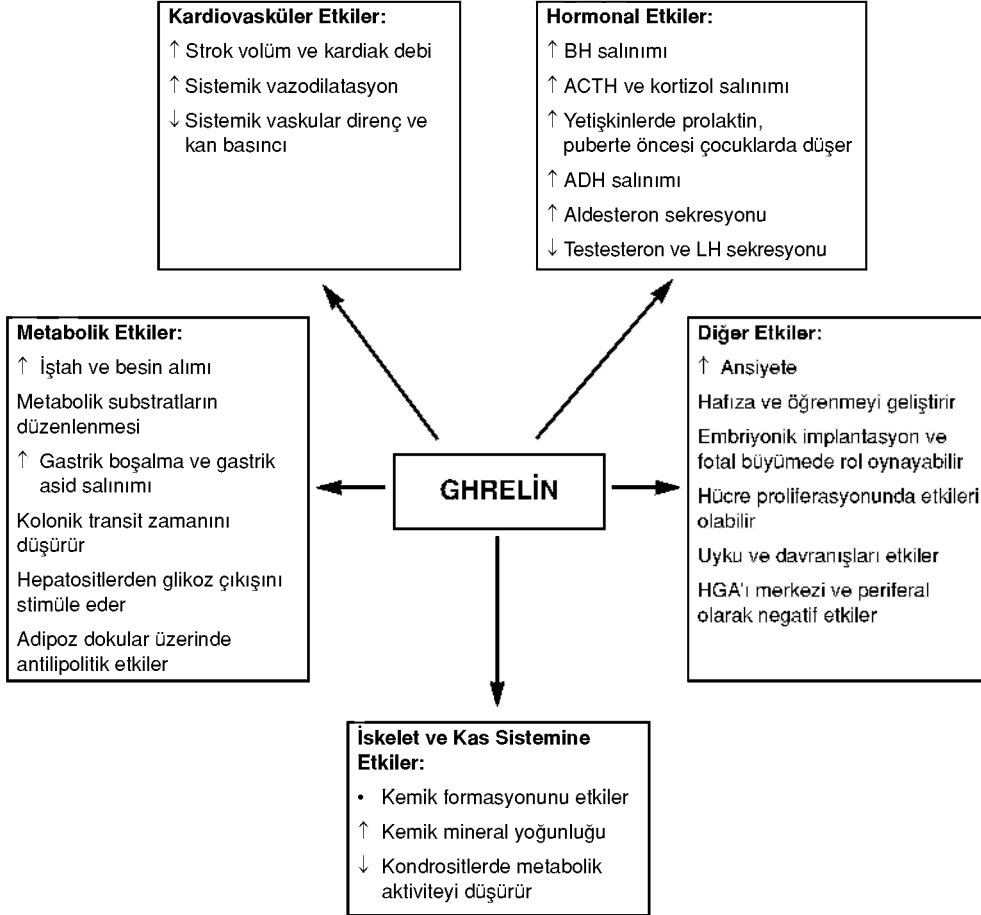
Ghrelinin Yapısı ve Salınımı

Ghrelin dolaşımında açıl ve des-açıl olmak üzere iki formda bulunmaktadır⁽⁹⁾. Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasit'den oluşur ve salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemden geçerek, açıl ghrelin (aktif ghrelin) oluşturulması için üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ve bu da ghrelin'in büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R) tip 1'e bağlanması ve besin alımı üzerindeki etkisi için gereklidir⁽⁴⁾. Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçişine imkân sağlamaktadır. İnsanlara ve sıçanlara aktif ghrelin verilmesi besin alımını arttırırken, GHS-R olmayan farelerde beslenme davranışını değiştirmemektedir. Bu da ghrelinin besin alımı üzerindeki etkisini GHS-R aracılığı ile düzenlediğini göstermektedir⁽²⁶⁾. Des-açıl ghrelin, açıl ghrelininden daha yaygın olarak bulunmasına rağmen, GHS-R 1a'yı aktive edememekte ve bu nedenle inaktif olarak adlandırılmaktadır⁽²⁷⁾. Des-açıl ghrelin inaktif olarak adlandırılmasına rağmen son çalışmalar des-açıl ghrelinin farklı tanımlanmamış reseptörleri aktive edebileceğini ve farklı fizyolojik ve metabolik etkileri uyardığını göstermektedir^(26,28,29). Des-açıl ghrelinin besin alımını azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek negatif enerji dengesini uyardığına ilişkin deliller mevcuttur⁽²⁹⁾.

Ghrelin başlıca mideden salınmasına rağmen hipotalamusta lateral, arkuat, ventromedial, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik çekirdekler arasında bulunan bir takım nöronlardan da salınmaktadır⁽³⁰⁾. Ayrıca ghrelin mRNA'sı ekspresyonunun az miktarda plasenta, testis, böbrek, hipofiz, prostat, ince barsak, pankreas, beyin ve diğer birçok organda gösterilmiş olması, ghrelinin birçok biyolojik aktivitede düzenleyici rol oynadığını göstermektedir^(24,31-33). Ghrelin pozitif hücreler kapillere yakın yerleşimlidir ve salınımı gastrointestinal kanala değil gastrik damarlara yapmaktadırlar ve böylece ghrelin tüm vücudu dolaşmaktadır⁽²⁷⁾.

Ghrelinin Fizyolojik Etkileri

Ön hipofizden büyüme hormonu (BH) salınımı ghrelinin ilk tanımlanmış etkisidir. Son yıllarda bu etkisine ek olarak ghrelinin daha birçok biyolojik olayda düzenleyici rol oynadığı kanıtlanmıştır. Ghrelinin bazı biyolojik etkileri Şekil 1'de özetlenmiştir^(14,35-36).



Şekil 1: Ghrelinin bazı biyolojiksel etkileri; BH, büyüme hormonu; ACTH, adrenokortikotropik hormon; ADH, antidiüretik hormon; HGA, hipofizer gonadal aks; LH, lüteinleştirici hormon.

Metabolik Etkiler

Ghrelinin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) için endojen bir ligant olarak keşfedildiyse de daha sonraki çalışmalar besin alımını ve vücut ağırlığını güçlü bir şekilde uyardığını göstermiştir. Bu etkileri sebebi ile daha sonraki araştırmalar ghrelinin enerji homeostazındaki rolü üzerine yoğunlaşmıştır^(1,4,7). Kemirgenlerde yapılan çalışmalar, ghrelinin yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azalttığını, gıda alınımında ve beslenmede artışa neden olduğunu göstermektedir⁽⁴⁾. Bununla birlikte endojen ghrelinin uyarısının çeşitli yöntemlerle engellenmesi

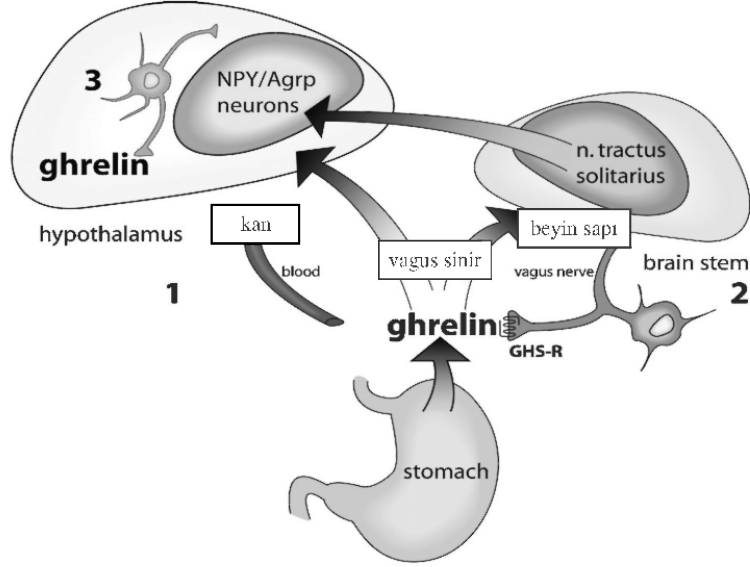
yiyecek ve kilo alımını azaltmaktadır^(6,6,8,9,11). Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Yaşlılarda iştaha bağlı yağ kütlesi azalmasında ghrelinin artışı görülmez iken iskelet kası kütlesinin azalmasıyla ghrelinin artışı gerçekleşmektedir⁽³⁶⁾.

Ghrelinin ve Merkezi Etkiler

Enerji homeostazisinin düzenlenmesinde hipotalamus nükleoları ve beyin sapı bölgeleri önemlidir. Hipotalamustaki arkuat nükleus (ARC) periferden uyarı alabilir ve bu uyarılar iki farklı nöronal bölgede etki ederler. Birinci bölge, oreksijenik agouti-related peptid (AgRP) ve nöropeptid Y (NPY) salgılayan nöronlardan oluşurken, ikinci bölge yemeği inhibe eden kokain ve amfetamin regulated transcript (CART) ve proopiomelanocortin (POMC) salgılayan nöronlardan oluşmaktadır. Arkuat nükleusda bulunan nöronların salgıları enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan paraventricüler nükleus (PVN) ve diğer nükleusları etkilerler^(5,37,38). Besin alımını uyaran diğer peptitler melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinler olup, lateral hipotalamusun perifornikal bölgesinde üretilmektedirler⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

Ghrelinin merkezi olarak enjekte edilmesi NPY/AgRP nöronlarını aktive ederken, NPY ve AgRP antibadileri ve NPY antagonistleri ghrelinin oreksijenik etkisini bloke etmektedir^(6,37). NPY ve AgRP noksanlığı yaratılan farelerde ghrelinin besin alımını uyardığı görülmektedir^(37,41). Ancak son yıllarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin iştah üzerinde düzenleyici etkilerinin devam etmesi, ghrelinin enerji dengeleri üzerine etkilerinin düzenlenmesinde AgRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir⁽⁴⁾. Obezite ile ilgili bir diğer hormon olan Leptin, anoreksijenik etkilerini hipotalamusta açlık merkezleri olan NPY ve AgRP nöronlarını inhibe ederek ve proopiomelanocortin (POMC) nöronlarını uyarak gerçekleştirir. Ghrelinin arkuat nükleusta nöropeptid Y (NPY) ve agouti gene-related peptid (AgRP) nöronlarının disinhibisyonu yolu ile leptinin bu nöronlar üzerindeki inhibisyonunu engellemektedir^(6,42).

Dolaşımdaki periferel ghrelinin, gastrointestinal alandan salınmakta ve beyni üç farklı mekanizma ile uyarır (Şekil 2): 1) doğrudan kan yolu ile ön hipofiz bezine ve beyin kan bariyeri (KBB) tarafından korunmayan diğer alanlarına girerek, 2) saturable transport sistemi ile doğrudan KBB'ye geçerek, 3) indirekt olarak vagus sinir yolu ile uyarır^(30,43,44).



Şekil 2. Ghrelin hipotalamusu 3 farklı yolla uyarmaktadır.

Ghrelin ve Egzersiz

Egzersiz esnasında negatif enerji dengesi oluşmakta ve bu enerji açığı egzersizin süresine ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle egzersiz, besin kısıtlamasıyla ortaklaşa veya tek başına obezitenin tedavisinde ve vücut ağırlığının kontrolünde kullanılan farmakolojik olmayan etkin bir yöntemdir⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾. Akut submaksimal ve maksimal egzersiz ile uzun süreli egzersizin hipotalamik - hipofiz adrenokortikal sistemdeki hormonları uyardığı ve çeşitli değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Aşağıda akut kısa süreli (<60 dk.), akut uzun süreli (60 dk.<) ve kronik egzersizin (3 ay <) ghrelini nasıl etkilediği tartışılacaktır.

Akut Egzersizin Ghreline Etkisi

Birçok akut egzersiz araştırmasına egzersizin ghrelin konsantrasyonunu azaltacağı hipotezi ile başlanmıştır. Bunun birinci nedeni, egzersiz anında kanın dağılımının değişmesidir. Egzersiz anında splantik dolaşım azalır ve kan akımı çalışan kaslara yönlendirilir. Ghrelinin başlıca mideden salınması ve egzersiz anında midedeki kan akımının azalması nedeni ile dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonunun egzersizle azalacağı varsayılmıştır. İkinci neden ise egzersiz anında büyüme hormonu salımının artışı ve bununla ghrelin salınımını azaltacağı varsayımdır. Fakat araştırmaların birçoğunda egzersiz ile BH artışı görülmesine rağmen ghrelin düzeyi değişmemiştir.

Akut Kısa Süreli Egzersizin Ghrelina Etkisi

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda akut kısa süreli egzersizin ghrelina üzerindeki etkisi oldukça çelişkilidir. Araştırmaların büyük çoğunluğunda ghrelina düzeyinin egzersiz ile değişiklik göstermediği belirtilirken, arttığını veya azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Jürimae ve ark. 9 elit kürekçi anaerobik eşik altında ve üstünde yapılan 30 dk. egzersiz sonrasında BH artışı görülmesine rağmen total ghrelina konsantrasyonunun hiçbir şiddette değişmediğini bildirmişlerdir⁽⁶⁰⁾. Pomerant ve ark. farklı pubertal gelişime sahip olan erkek çocuklarda orta şiddette yapılan 30 dk. egzersizin hiçbir pubertal dönemde ghrelina etkilemediğini rapor etmişlerdir⁽⁶¹⁾. Schmidt ve ark. farklı günlerde ve farklı şiddetlerde yapılan egzersizler esnasında maksimal oksijen kullanım kapasitesinin (Max.VO₂'nin) %50'inde yapılan 40 dakikalık egzersiz sonrasında, Max.VO₂'nin %70 ve %90'ında yapılan 20 dakikalık egzersiz sonrasında BH'un arttığını ve ghrelinin hiçbir şiddette değişmediğini bildirmişlerdir⁽⁶²⁾. Yukarıdaki çalışmalara benzer olarak 6 iyi antrenmanlı sporcuda, Max.VO₂'nin % 60'ında 10 dk., Max.VO₂'nin %75'inde 10 dk., Max.VO₂'nin %90'ında 5 dk. ve Max.VO₂'nin %100'de 2 dakika boyunca yapılan treadmill koşusunda BH ve Insulin benzeri büyüme hormonu (IGF-1, Insulin like growth factor-1) konsantrasyonu artarken ghrelina değişmemiştir⁽⁴⁹⁾. Sartorio ve ark. farklı zamanlarda Max. VO₂'nin %80'inde 2 tane 30 dakikalık aralıklı bisiklet egzersizi yapan erkeklerde, büyüme hormonunun artmasına rağmen ghrelina düzeyinin değişmediğini rapor etmişlerdir⁽⁶³⁾. Yukarıdaki çalışmalar egzersiz esnasındaki BH salınımında total ghrelinin etkili olmadığını göstermektedir.

Erdmann ve ark. 14 kişilik bir grup üzerinde (4 kız, 10 erkek) farklı süre ve şiddette yapılan bisiklet egzersizin (1.grup: anaerobik eşik altında 30, 60 ve 120 dk; 2. grup: anaerobik eşik az üstünde 30 dk.) ghrelina üzerindeki etkilerini incelemişler ve sadece anaerobik eşik altında (60 rpm., 50 Watt) 30 dakika boyunca yapılan egzersizin ghrelina arttırdığını rapor etmişlerdir⁽⁴⁶⁾. Jürimae ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 9 elit kürekçi 6000 m. (ort: 19 dk. 52 sn.) kürek egzersizi sonrasında ghrelina'nın bazal değerden %24.4 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir⁽⁵⁴⁾.

Ghrelina artışı görülen çalışmalar olduğu gibi düşüş bildiren çalışma da mevcuttur. Stokes ve arkadaşları 7 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada bisiklet ergometresinde yapılan 30 sn. sprint egzersizi sonrasında BH artışı ile birlikte serum ghrelinin egzersiz öncesine ve kontrol değerlerine göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁶⁵⁾. Bilindiği kadarıyla Stokes ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma egzersiz sonrasında ghrelinin düştüğünü rapor eden tek çalışmadır. Aynı zamanda alaktasit anaerobik enerji sisteminin kullanıldığı tek çalışmadır.

Akut Uzun Süreli Egzersizin Ghrelina Etkisi

Akut uzun süreli egzersizin ghrelina etkisi de kısa süreli egzersizde olduğu gibi tartışmalıdır. Burns ve arkadaşları 18 sağlıklı erkek ve kadın katılımcıda Max. VO₂'nin %73.5'inde koşulan 1 saatlik treadmill egzersizi esnasında ve 2 saat sonrasında total plazma ghrelina düzeyinin kontrol

ve egzersiz grupları arasında farklılık göstermediğini rapor etmişlerdir⁽⁶⁶⁾. Martin ve arkadaşları 12 denekte maksimal kalp atım hızının (Max. KAH'ın) %65'inde yapılan 60 dakikalık bisiklet egzersizinin, açlık hissi ve besin alımı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucuna göre orta şiddette yapılan akut egzersiz, açlık hissini geçici olarak azaltmakta ve bu geçici azalma kısa süreli negatif enerji dengesini sağlamada katkıda bulunmaktadır. Fakat iştah üzerindeki bu geçici etki ghrelin düzeyindeki değişiklik ile açıklanamamaktadır⁽⁶⁷⁾. Christ ve arkadaşları, bisiklet ergometresinde Max. VO₂'nin %50'sinde yapılan 3 saatlik uzun süreli egzersiz sonrasında ghrelinin anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir⁽⁶⁸⁾. Sartorio ve arkadaşları bayan ve erkek sporcularda Max. VO₂'nin %80'inde yapılan 60-90 dk. devamlı egzersizin, egzersiz sonrasında büyüme hormonunu hem bayanlarda hem de erkeklerde arttırdığını fakat ghrelin hormonun sadece erkek sporcularda artış gösterdiğini bildirmişlerdir⁽⁶⁹⁾. Bu da bize egzersiz esnasında ghrelin salımının erkeklerde ve bayanlarda farklı olduğunu göstermektedir.

Direnç Egzersizinin Ghrelinin Etkisi

Direnç egzersizleri esnasında ghrelin ve BH ilişkisini inceleyen sadece birkaç tane araştırma mevcuttur. Kramer ve arkadaşları 9 erkekte, farklı günlerde yapılan ekzantrik ve konsantrik (10 RM %80, 12 tekrar, 4 set, 90 sn. dinlenme) egzersizin glikoz ve insülin seviyelerini arttığını fakat ghrelin seviyesini değiştirmediklerini rapor etmişlerdir⁽⁶⁹⁾. Takono ve arkadaşları 11 antrenmansız erkek ile yapmış oldukları çalışmada kısa süreli ve düşük şiddetli direnç egzersizlerinin BH ve IGF-1'i arttırmasına rağmen ghrelini etkilemediğini bildirmişlerdir⁽⁶⁰⁾. Chanbari ve Niaki akut dairesel direnç egzersizi sonrasında (1 RM %60, 10 egzersiz, 3 set) BH artışıyla ghrelinin azaldığını ve egzersizden 24 saat sonra BH'nin normal seviyesine dönmesiyle ghrelinin yükseldiğini bildirmişlerdir⁽⁶¹⁾.

Uzun Süreli Kronik Egzersizin Ghrelinin Etkisi

Egzersiz ağırlık kontrolü yönteminin vazgeçilmez bir parçasıdır ve besin kısıtlaması ile ortaklaşa kullanılmaktadır. Obez ve sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalarda egzersiz ve besin kısıtlaması sonrası ağırlık kaybı ile ghrelin seviyesinin yükseldiği bildirilmektedir.

Yuki ve arkadaşları 25 obez çocukta (17 erkek, 8 kız) diyet ve egzersizden (aerobik ve direnç egzersizi) oluşan 3 aylık bir zayıflama programı sonrasında vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesinin azaldığını, BH ve IGF-1'in değişmediğini ve serum ghrelinin arttığını rapor etmişlerdir⁽⁶²⁾. Sontoso ve arkadaşları 35 hiperlipidemik bayanda diyet ve egzersizi kapsayan 6 aylık zayıflama programı sonrasında vücut ağırlığının düştüğünü ve ghrelinin %21.2 arttığını rapor etmişlerdir⁽⁶³⁾. Zahorska ve arkadaşları obez bayanlarda 3 aylık bir zayıflama programı (diyet + egzersiz) sonrasında ortalama 8.7 kg. ağırlık kaybı, beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut yağ yüzdesinde azalma ile birlikte ghrelin artışı rapor etmişlerdir⁽⁶⁴⁾. Maestu ve arkadaşları ulusal şampiyonaya katılmadan 13 hafta önce vücut yağ yüzdesini düşürmek amacıyla antrenman volümünü arttıran ve besin alımını azaltan 14 vücut geliştirme sporcusunda (7 yarışma, 7 kontrol) 13. hafta sonrasında vücut

ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde anlamlı azalma rapor etmişlerdir. Bununla birlikte yarışmadan 5 hafta (%20.4) ve 3 (%6) gün önce plazma ghrelin düzeyi artışı bildirilmiştir⁽⁶⁵⁾. Ayrıca Obez olmayan sedanter bayanlarda 3 aylık diyet ve egzersiz programı sonucunda vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve tokluk hissi azalırken serum total ghrelin düzeyi artmaktadır⁽⁶⁶⁾. Bu bulgular, ghrelinin enerji açığı olduğunu gösteren sistemde anahtar rol oynayan metabolik bir uyarıcı olduğunu ve bu sistemde muhtemelen enerji açığının kapatılmasında rol oynadığını göstermektedir. Yukarıdaki bulgulara karşın Benso ve arkadaşları 7 haftalık Everest tırmanışı sonrasında 9 elit dağcının vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olmasına rağmen leptin ve ghrelinin değişmediğini bildirmişlerdir. Buna karşın yüksek irtifa tırmanışı sonrası BH ve IGF-1 ve Insulin benzeri büyüme hormonu bağlayan protein [Insulin like growth factor binding protein (IGFBP-3)] artmıştır⁽⁶⁷⁾.

Son yıllarda yetişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelin miktarını arttırdığını göstermektedirler. Ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelini arttırma mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen pozitif enerji dengesinin 3 mekanizma sayesinde uyarıldığı sanılmaktadır. Birincisi BH'den bağımsız olarak yağ kullanımının azalması ve karbonhidrat kullanımının artması. İkincisi BH ve IGF-1 üretiminin artışı ile ortaya çıkan anabolik etki. Üçüncüsü ise muhtemelen nöropeptid Y (NPY) yolu ile gerçekleşen uzun süreli besin alımının uyarılmasıdır⁽⁶⁴⁾. Nitsche ve arkadaşları obez çocuklarda ve adolesanlarda 10 günlük kalori kısıtlaması ve egzersiz sonrasında BKİ'nin azaldığını ve solunumsal değişim oranı (RQ) ile ghrelinin arttığını ve ikisi arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁶⁸⁾. Bu da bize ghrelinin, substrat oksidasyonu değişiminin hassas bir göstergesi olduğunu göstermektedir. RQ değeri arttıkça yağ kullanımı azalmakta ve karbonhidrat kullanımı artmaktadır. Diğer bir ifade ile vücut ağırlığı azaldıkça ghrelin düzeyi yükselmekte ve yağ depolarını korumak amacıyla yakıt olarak karbonhidratların kullanımını arttırmaktadır. Buna ilaveten ghrelin arkuat nükleusta NPY/AgRP nöronları aktive ederek besin alımını uyarılmaktadır^(6,37). Obez kişilerde ağırlık kaybı sonrası ghrelin artışı muhtemelen kaybedilen kiloların (negatif enerji dengesi) pozitif enerji dengesi ile geriye alınması için gerçekleşen fizyolojik bir koruma mekanizmasıdır.

Egzersiz Açıl ve Des-Açıl Ghreline Etkisi

Şiddetli egzersizler iştahı baskılamaktadır fakat bu baskılanmanın total ghrelin konsantrasyonunun baskılanmasıyla ilişkili olmadığı görünmektedir⁽⁶⁹⁾. Günümüze kadar ghrelin ile ilgili yapılan birçok çalışmada, o zamana kadar piyasada sadece total ghrelin kitlerinin bulunması sebebi ile sadece total ghreline bakılmıştır. Biyolojik olarak GHSR-1a'ya bağlanabilme yeteneği olduğundan dolayı aktif ghrelin olarak adlandırılan açıl ghrelin (AG) ve GHSR-1a'ya bağlanabilme özelliği olmadığı için inaktif olarak adlandırılan des-açıl ghrelin (DG) ölçümleri ve egzersizin farklı yapıdaki ghrelin formlarına etkisi henüz çalışılmaktadır. Bu nedenden dolayı şu ana kadar yapılan egzersiz çalışmalarının çoğu egzersizin total ghrelini nasıl etkilediğini incelemektedir. Günümüze kadar egzersizin açıl ve des-açıl ghreline etkilerini inceleyen sadece birkaç tane çalışma mevcuttur^(3,69-71). Ghrelinin açılzasyonu iştah düzenlenmesi için gereklidir. Ardışık 5 gün boyunca 1 saatlik aerobik

egzersiz sonrasında normal ağırlıklı ve aşırı şişman adoloslarda total ghrelin değişmediği halde AG ve iştah artmıştır⁽⁶⁹⁾. Buna karşın Brom ve arkadaşları 19-25 yaşlarında 9 sağlıklı erkek üzerinde yapmış oldukları araştırmada Max. VO₂'nin %72'sinde 60 dakikalık egzersizin plazma AG ve açlığı bastırıldığını göstermişlerdir⁽⁶⁹⁾. Bu da bize egzersizin ghrelini yetişkinlerde ve adoloslarda farklı olarak etkilediğini göstermektedir.

Besin alımı ve iştahın düzenlenmesinde GHSR-1a'ya bağlanabilme özelliğinden dolayı sadece AG etkili olduğu sanılmaktadır. Fakat güncel çalışmalar AG tersine (DG) de farklı tanımlanmamış reseptörleri aktive edebileceğini ve farklı fizyolojik ve metabolik etkileri uyurabileceğini göstermektedir^(26,28,29). Yapılan bir çalışmada DG'nin besin alımını azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek negatif enerji dengesini uyardığı rapor edilmiştir⁽²⁹⁾. Kim ve arkadaşları 12 haftalık direnç ve aerobik egzersiz sonrasında obez çocuklarda vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde azalma ile birlikte total ghrelinin %30.4, DG'nin %31.9 arttığını ve bunun yanında AG'nin değişmediğini rapor etmişlerdir⁽⁷⁰⁾. Aşırı şişman çocuklarda egzersiz sonrası meydana gelen vücut ağırlığında ve vücut yağlarındaki azalma ile plazma DG de meydana gelen artış arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur⁽⁷⁰⁾. Sonuç olarak ghrelin formlarının rollerini ayrı ayrı olarak daha iyi anlayabilmek için açıl ve des-açıl ghrelin seviyelerinin ayrı olarak ölçülmesi gerekmektedir.

SONUÇ

İnsan deneklerin kullanıldığı çalışmalarda egzersiz esnasındaki ghrelin raporları birbirleri ile çelişmektedir. Birçok araştırmada kısa veya uzun süreli akut egzersizin dolaşımdaki ghrelin düzeyini etkilemediği rapor edilmesine rağmen uzun süreli kronik egzersiz sonucunda oluşan vücut ağırlığı kaybında ghrelinin arttığı bildirilmiştir. Bu farklılıkların bazıları egzersizin şiddet, süre ve tipindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi çalışmadaki deneklerin özelliklerinden veya çalışma dizaynından da kaynaklanabilir. Bu alanda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalar ile ghrelin ve ghrelin formlarının rolleri muhtemelen daha iyi aydınlatılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., and Kangawa K. Ghrelin is a Growth-Hormone-Releasing Acylated Peptide From Stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
2. Korbonits M., Bustin S.A., Kojima M. The Expression of the Growth Hormone Secretagogue Receptor Ligand Ghrelin in Normal and Abnormal Human Pituitary and Other Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
3. Mackelvie Kerry J., Graydon S. Meneilly, Dariush Elahi, Alfred C. K. Wong, Susan I. Barr and Jean-Pierre. Chanoine Regulation of Appetite in Lean and Obese Adolescents after Exercise: Role of Acylated and Desacyl Ghrelin *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 648-654.

4. Tschop M., Smiley D.L., Heimman M.L., Ghrelin Induces Adiposity in Rodents. *Nature* 2000; 407: 908–913.
5. Nakazato M., Murakami N., Date Y., Kojima M., Matsuo H., Kangawa K., Matsukura S. Arole for Ghrelin in the Central Regulation of Feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198.
6. Asakawa A., Inui A., Kaga T., Yuzuriha H., Nagata T., Ueno N., Makino S., Fujimiya M., Niiijima A., Fujino M.A., Kasuga M. Ghrelin is an Appetite- Stimulatory Signal From Stomach With Structural Resemblance to Motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337–345.
7. Wren A.M., Seal L.J., Cohen J.A., Brynes A.E., Frost G.S., Murphy K.G., Dhillo W.S., Ghatei M.A. Bloom S.R., Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5992–5995.
8. Shuto Y., Shibasaki T., Otagiri A., Kuriyama H., Ohata H., Tamura H., Kamegai J., Sugihara H., Oikawa S., Wakabayashi I. Hypothalamic Growth Hormone Secretagogue Receptor Regulates Growth Hormone Secretion, Feeding, and Adiposity. *J Clin Invest* 2002; 109: 1429–1436.
9. Murakami, N., Hayashida, T., Kuroiwa, T., Nakahara, K., Ida, T., Mondal, M. S., Nakazato, M., Kojima, M. And Kangawa, K. Role for Central Ghrelin in Food Intake and Secretion Profile of Stomach Ghrelin in Rats. *Journal of Endocrinology* 2002; 174: 283-288.
10. Bagnasco M., Tulipano G., Melis M.R., Argiolas A., Cocchi D., Muller E.E. Endogenous Ghrelin is an Orexigenic Peptide Acting in the Arcuate Nucleus in Response to Fasting. *Regul Pept.* 2003; 111: 161-167.
11. Asakawa A., Inui A., Kaga T., Katsuura G., Fujimiya M., Fujino M.A., Kasuga M. Antagonism of Ghrelin Receptor Reduces Food Intake and Body Weight Gain in Mice. *Gut* 2003; 52: 947–952.
12. Wortley K.E., Anderson K.D., Garcia K., et al. Genetic Deletion of Ghrelin Does Not Decrease Food Intake But Influences Metabolic Fuel Preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8227–8232.
13. Theander-Carrillo C., Wiedmer P., Cettour-Rose P., Nogueiras R., Perez-Tilve D., Pfluger P., Castaneda T.R., Muzzin P., Schürmann A., Szanto I., Tschöp M.H., Rohner-Jeanrenaud F. Ghrelin Action in the Brain Controls Adipocyte Metabolism. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1983-93.
14. Vriese De, C., Delporte, C., Ghrelin: A New Peptide Regulating Growth Hormone Release and Food Intake, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2008; 40: 1420-4.
15. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S., Breen P.A., Ma M.K., Dellinger E.P., Purnell J.Q. Human plasma Ghrelin Levels After Diet-Induced Weight Loss and Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623–1630.
16. Hansen T.K., Dall R., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Christiansen J.S., Jorgensen J.O. Weight loss Increases Circulating Levels of Ghrelin in Human Obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 203–206.
17. Wisse B.E., Frayo R.S., Schwartz M.W., Cummings D.E. Reversal of Cancer Anorexia by Blockade of Central Melanocortin Receptors in Rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3292–3301.
18. Shimizu Y., Noritoshi N., Isobe T., Michinori I., Okumura H., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Kohnon Increased Plasma Ghrelin Levels in Lung Cancer Cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9:774–778.
19. Otto B., Cuntz U., Fruehauf E., Wawarta R., Folwaczny C., Riepl R.L., Heiman M.L., Lehnert P., Fichter M., Tschop M. Weight Gain Decreases Elevated Plasma Ghrelin Concentrations of Patients With Anorexia Nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669–673.
20. Nagaya N., Uematsu M., Kojima M., Date Y., Nakazato M., Okumura J., Hosoda H., Shimizu W., Yamagishi M., Oya H., Koh H., Yutani C., Kangawa K. Elevated Circulating Level of Ghrelin in Cachexia Associated With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2001; 104: 2034–2038.
21. Yoshimoto A., Mori K., Sugawara A., Mukoyama M., Yahata K., Suganami T., Takaya K., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Nakao K. Plasma Ghrelin and Desacyl Ghrelin Concentrations in Renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748–2752.

22. Tacke F, Brabant G., Kruck E., Horn R., Schoffski P., Hecker H., Manns M.P., Trautwein C. Ghrelin in Chronic Liver Disease. *J Hepatol* 2003; 38: 447–454.
23. Cummings D.E., Overduin J. Circulating Ghrelin Levels in Pathophysiological Conditions. In: Ghigo E, ed. *Ghrelin*. Boston: Kluwer 2004; 207–223.
24. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T., Ogawa Y., Hosoda K., Akamizu T. et al: Stomach is a Major Source of Circulating Ghrelin and Feding State Determines Plasma Ghrelin-Like Immuno Reactivity Levels in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 4753- 4758.
25. Deboer M.D., Zhu XX., Lévasseur P., et al. Ghrelin Treatment Causes Increased Food Intake and Retention of Lean Body Mass in a Rat Model of Cancer Cachexia. *Endocrinology* 2007; 148: 3004–3012.
26. Toshinai K., Yamaguchi H., Sun Y., Smith R.G., Yamanaka A., Sakurai T., Date Y., Mondal M.S., Shimbara T., Kawagoe T., Murakami N., Miyazato M., Kangawa K. & Nakazato M. Des-acyl Ghrelin Induces Food Intake by a Mechanism Independent of the Growth Hormone Secretagogue Receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 2306–2314.
27. Hosoda H., Kojima M. & Kangawa K. Ghrelin and the Regulation of Food Intake and Energy Balance. *Molecular Interventions* 2002; 2: 494–503.
28. Broglio F., Gottero C., Prodham F., Gauna C., Muccioli G., Papotti M., Aribat T., Van Der Lely A.J., Ghigo E. Non-Acylated Ghrelin Counteracts the Metabolic But Not the Neuroendocrine Response to Acylated Ghrelin in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 3062-3065.
29. Asakawa A., Inui A., Fujimiya M., Sakamaki R., Shinfuku N., Ueta Y., Meguid M. M. & Kasuga M. Stomach Regulates Energy Balance Via Acylated Ghrelin and Desacyl Ghrelin. *Gut* 2005; 54: 18–24.
30. Horvath T.L., Diano S., Sotonyi P., Heiman M., Tschöp M. Minireview: Ghrelin and the Regulation of Energy Balance—a Hypothalamic Perspective. *Endocrinology* 2001; 142: 4163.
31. Barreiro M.L., Gaytan F., Caminos J.E., Pinilla L., Casanueva F.F., Aguilar E., Dieguez C., Tena-Sempere M. Cellular Location and Hormonal Regulation of Ghrelin Expression in Rat Testis. *Biol Reprod.* 2002 Dec; 67(6): 1768-1776.
32. Tanaka M., Hayashida Y., Nakao N., Nakai N., Nakashima K.: Testis-Specific and Developmentally Induced Expression of a Ghrelin Gene-Derived Transcript That Encodes a Novel Polypeptide in the Mouse. *Biochem Biophys Acta*, 2001; 1522: 62- 65.
33. Volante M., Allia E., Gugliotta P., Funaro A., Broglio F., Deghenghi R., Muccioli G., Ghigo E., Papotti M. Expression of Ghrelin and of the GH Secretagogue Receptor by Pancreatic Islet Cells and Related Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1300–1308.
34. Higgins Susie C., Gueorguiev Maria & Korbonits Marta Ghrelin. The Peripheral Hunger Hormone *Annals Of Medicine.* 2007; 39: 116–136.
35. Chrysanthia A., Leontiou, Giulia Franchi ve Marta Korbonits Ghrelin in Neuroendocrine Organs and Tumours Pituitary; 2007; 10: 213-225.
36. Bertoli S., Magni P., Krogh V., et al. Is Ghrelin a Signal of Decreased Fat-Free Mass in Elderly Subjects? *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 321–330.
37. Kevin G., Murphy, Waljit S. Dhillon, Stephen R. Bloom 'Gut peptides in the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis. *Endocrine Society* 2006; 27 (7): 719-727.
38. Druce M and S R Bloom. The Regulation of Appetite Archives of Disease in Childhood 2006; 91: 183-187.
39. Qu D., Ludwig D.S., Gammeltoft S., et al. A Role for Melanin-Concentrating Hormone in the Central Regulation Feeding Behavior. *Nature* 1996; 380: 243-247.

40. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H. et al. Orexins and Orexin Receptors: a Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors That Regulate Feeding Behavior. *Cell* 1998; 92: 573–585.
41. Chen H.Y., Trumbauer M.E., Chen A.S., Weingarh D.T., Adams J.R., Frazier E.G., Shen Z., Marsh D.J., Feighner S.D., Guan X.M., Ye Z., Nargund R.P., Smith R.G., Van der Ploeg L.H., Howard A.D., Macneil D.J. and Qian S., Orexigenic Action of Peripheral Ghrelin is Mediated by Neuropeptide Y and Agouti-Related Protein, *Endocrinology* 2004; 145: 2607–2612.
42. Näslund Erik and Per M. Hellström Appetite signaling: From Gut Peptides and Enteric Nerves to Brain Physiology and Behavior, 2007 May; (Article in pres, Available online).
43. Banks W.A., Tschop M., Robinson S.M., Heiman M.L.. Extent and Direction of Ghrelin Transport Across the Blood-Brain Barrier is Determined by its Unique Primary Structure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302: 822-827.
44. Date Y., Murakami N., Toshinai K., Matsukura S., Nijima A., Matsuo H., et al. The Role of the Gastric Afferent Vagal Nerve in Ghrelin-Induced Feeding and Growth Hormone Secretion Inrats. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1120–1128.
45. Mota G.R., Zanesco A. Leptin., Ghrelin, and Physical Exercise *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 51: 25-33.
46. Erdmann J., Tahbaz R., Lippel F., Wagenpfeil S., Schusdziarra V. Plasma Ghrelin Levels During Exercise - Effects of Intensity and Duration. *Regul Pept.* 2007 May 10; (Epub ahead of print).
47. Bobbert T., Brechte L., Mai K., Otto B., Maser-Gluth C., Pfeivera F.H., Spranger J., Dietrich S. Adaptation of the Hypothalamic- Pituitary Hormones During Intensive Endurance Training. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 530–536.
48. Jürimäe J., Purge P., Jürimäe T. Adiponectin and Stress Hormone Responses to Maximal Sculling After Volume-Extended Training Season in Elite Rowers. *Metabolism* 2006; 55:13-19.
49. Kraemer R.R., Durand R.J., Acevedo E.O., Johnson L.G., Kraemer G.R., Hebert E.P. and Castracane V.D., Rigorous Running Increases Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Without Altering Ghrelin, *Exp Biol Med* 2004 a; 229: 240–246.
50. Jürimäe J., Hofmann P., Jürimäe T., Palm R., Mäestu J., Purge P., Sudi K., Rom K., von Duvillard S.P. Plasma Ghrelin Responses to Acute Sculling Exercises in Elite Male Rowers. *Eur J Appl Physiol.* 2007b Mar; 99(5): 467-474.
51. Pomerants T., Tillmann V., Karelson K., Jürimäe J., Jürimäe T. Ghrelin Response to Acute Aerobic Exercise in Boys at Different Stages of Puberty *Horm Metab Res.* 2006;38:752-757.
52. Schmidt A., Maier C., Schaller G., Nowotny P., Bayerle-Eder M., Buranyi B., Luger A. and Wolzt M., Acute Exercise has no Effect on Ghrelin Plasma Concentrations, *Horm Metab Res* 2004; 36: 174–177.
53. Sartorio A., Morigo P., Cappiello V., Agosti F., Marazzi N., Giordani C., Rigamonti A.E., Muller E.E., Spada A. 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.* 2008; 48: 97-101.
54. Jürimäe Jaak, Toivo Jürimäe and Priit Purge. Plasma Ghrelin Is Altered After Maximal Exercise in Elite Male Rowers *Experimental Biology and Medicine* 2007a ; 232: 904-909.
55. Stokes K.A., D. Sykes, K.L. Gilbert, J. Frystyk. Growth Hormone Responses to Very Intense Exercise in Humans *Endocrine Abstracts* 2005; 10-62.
56. Burns S.F., Broom D.R., Miyashita M., Mundy C., Stensel D.J. A Single Session of Treadmill Running has no Effect on Plasma Total Ghrelin Concentrations. *J Sports Sci.* 2007; 25(6): 635-642.
57. Martins Catia, Linda M. Morgan, Stephen R. Bloom and M. Denise Robertson. Effects of Exercise on Gut Peptides, Energy Intake and Appetite *Journal of Endocrinology* 2007; 193: 251-258.

58. Christ E.R., Zehnder M., Boesch C., Trepp R., Mullis P.E., Diem P., Decombaz J. The Effect of Increased Lipid Intake on Hormonal Responses During Aerobic Exercise in Endurance-Trained Men. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:397–403.
59. Kraemer R.R., Durand R.J., Hollander D.B., Tryniecki J.L., Hebert E.P. and Castracane V.D, Ghrelin and Other Glucoregulatory Hormone Responses to Eccentric and Concentric Muscle Contractions, *Endocrine* 2004b; 24: 93–98.
60. Takano H., Morita T., Iida H. and Asada K. et al., Hemodynamic and Hormonal Responses to a Short-term Low-Intensity Resistance Exercise With the Reduction of Muscle Blood Flow, *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005; 95 (1): 65–73.
61. Ghanbari-Niaki A. Ghrelin and Glucoregulatory Hormone Responses to a Single Circuit Resistance Exercise in Male College Students *Clin Biochem.* 2006 Oct; 39(10): 966-970.
62. Yuki K., Kenji T., Hidenari M., Hideaki S., Akira K., Yoshiharu O., Yasuhiro S., Mitsumasa I., 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 2007 Jyväskylä, Finland.
63. Santosa S., Demonty I., Lichtenstein A.H., Cianflone K., Jones P.J. An Investigation of Hormone and Lipid Associations After Weight Loss in Women. *J Am Coll Nutr.* 2007 Jun; 26(3): 250-258.
64. Zahorska-Markiewicz, B., Mizia-Stec, K., Olszanecka-Glinianowicz, M., and Janowska, J. Effect of Weight Reduction on Serum Ghrelin and Tnf α Concentrations in Obese Women. *Eur. J. Intern. Med.* 2004; 15: 172-175.
65. Maestu Jarek, Jurimae Jaak, Valter Ivo, Jurimae Toivo Increases in Ghrelin and Decreases in Leptin Without Altering Adiponectin during Extreme Weight Loss in Male Competitive Bodybuilders *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 221–225.
66. Leidy, Heather J., Kelly A. Dougherty, Brian R. Frye, Kristin M. Duke, And Nancy I. Williams. Twenty-Four-Hour Ghrelin is Elevated After Calorie Restriction and Exercise Training in Non-Obese Women. *Obesity.* 2007; 15: 446–455.
- 67- Benso A., Broglio F., Aimaretti G., Lucatello B., Lanfranco F., Ghigo E., Grottoli S.. Endocrine and Metabolic Responses to Extreme Altitude and Physical Exercise in Climbers. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec; 157(6): 733-740.
68. Nitsche H., Nitsche M., Sudi K., Tschop M., Zotter H., Weinhand G., Froehlich-Reiterer E., Gallistl S., Pirker M., Borkenstein M. Ghrelin--an Indicator for Fat Oxidation in Obese Children and Adolescents During a Weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20(6): 719-723.
69. Broom D.R., Stensel D.J., Bishop N.C., Burns S.F., Miyashita M. Exercise-Induced Suppression of Acylated Ghrelin in Humans. *J Appl Physiol.* 2007; 102(6): 2165-2171.
70. Kim H.J., Lee S., Kim T.W., Kim H.H., Jeon T.Y., Yoon Y.S., Oh S.W., Kwak H., Lee J.G. Effects of Exercise-Induced Weight Loss on Acylated and Unacylated Ghrelin in Overweight Children. *Clin Endocrinol.* 2008 Mar; 68(3): 416-422.
71. Marzullo P., Salvadori A., Brunani A., Verti B., Walker G.E., Fanari P., Tovaglieri I., De Medici C., Savia G., Liuzzi A. Acylated Ghrelin Decreases During Acute Exercise in the Lean and Obese State. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Apr 14. [Epub ahead of print].