

Joanna Dytfeld, Magdalena Kujawska-Łuczak, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Grelina i jej związek z insulinemią w trakcie doustnego testu obciążenia glukozą u osób zdrowych

Ghrelin and its relationship with insulinemia during OGTT in healthy people

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2007, tom 3, nr 1, s. 9–14

STRESZCZENIE

WSTĘP. Grelina jest nowoodkrytym białkiem produkowanym w żołądku, regulującym szeroko pojętą równowagę energetyczną oraz wiele innych procesów zachodzących w organizmie człowieka. Jej wpływ na łaknienie jest wywierany prawdopodobnie w sposób pośredni, poprzez interakcje greliny z okołoposiłkową glikemią i insulinemią. Celem pracy była ocena stężenia greliny całkowitej oraz poszukiwanie związku między insulinemią a grelinemią w odpowiedzi na doustne podanie glukozy u osób zdrowych. **MATERIAŁ I METODY.** W badaniu udział wzięło 25 zdrowych ochotników (16 K/9 M), w średnim wieku $40,9 \pm 14,3$ roku. Wykonano u nich doustny test obciążenia glukozą, podczas którego w 0., 60. i 120. minucie pobierano krew w celu oznaczenia glikemii, grelinemii oraz insulinemii. Stężenia greliny w osoczu krwi żyłnej oznaczono metodą radioimmunologiczną, podobnie jak stężenia insuliny. **WYNIKI.** Stężenie greliny obniżyło się po 60 minutach o 23,1%, istotnie różniąc się od stężenia wyjściowego. Całkowite obniżenie grelinemii wyniosło 29,4%. Nie stwierdzono korelacji między glikemią a stężeniem greliny. Wykazano istnienie kilku istotnych korelacji między

duży insulinemią a grelinemią w poszczególnych etapach OGTT.

WNIOSEK. O obniżeniu stężenia greliny po podaniu glukozy oraz — prawdopodobnie — poposiłkowo u osób zdrowych najprawdopodobniej decyduje insulinemia.

Słowa kluczowe: grelina, insulina

ABSTRACT

INTRODUCTION. Ghrelin is a newly discovered gastric-derived hormon-peptide, regulating energy homeostasis and numerous processes in human organism. Its influence on appetite is indirect, resulting probably from interactions between ghrelin, prandial glycemia and insulinaemia. The aim of the study was to establish concentration of total ghrelin and influence of orally ingested glucose on ghrelin and insulin levels in healthy people.

MATERIALS AND METHODS. The study group comprised 25 healthy volunteers (16 F/9 M), mean age 40.9 ± 14.3 years. During OGTT (in 0, 60th, and 120th minute) blood was collected in order to evaluate glycemia, ghrelinemia and insulinaemia. Plasma ghrelin was established by means of RIA, as well as insulin.

RESULTS. Ghrelin level fell after 60. minutes of OGTT by 23.1%, being significantly different from initial concentration. Total reduction on ghrelin concentration during OGTT was 29.4%. Correlations between glycemia and ghrelinemia were proven to be not statistically significant. However, few significant correlations between insulin and ghrelin in particular stages of OGTT were proven.

Adres do korespondencji: dr med. Joanna Dytfeld
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (061) 854 93 77, faks: (061) 847 85 29
e-mail: dytfeld@poczta.onet.pl
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 23.03.2007 Przyjęto do druku: 15.05.2007

CONCLUSION. In healthy people insulin is probably the most important factor contributing to lowering ghrelin levels after glucose intake and also — most probably — postprandially.

Key words: ghrelin, insulin

Wstęp

Obecna wiedza na temat fizjologii łaknienia oraz regulacji bilansu energetycznego stale i systematycznie zwiększa się. Wiadomo, że szeroko pojęta kontrola poboru pożywienia odbywa się przy czynnym udziale neuropeptydów podwzgórzowych, produktów tkanki tłuszczowej, insuliny oraz hormonów przewodu pokarmowego. Do tej ostatniej grupy należą peptyd YY, peptyd glukagonopodobny-1, cholecystokina czy apolipoproteina A-IV [1]. Ich rolą jest informowanie o energii dostarczonej z ostatnim posiłkiem, dostępnej „od zaraz”. W przeważającej większości jest to sygnał osiągnięcia stanu nasycenia, co powoduje przerwanie jedzenia. Związki te, pochodzące głównie z żołądka i jelit, nazywa się więc „sygnałami sytości” (*satiety signals*) [1, 2]. Jedynym wyjątkiem jest grelina, posiadająca działanie oreksygenne. Jej nazwa pochodzi od słów „gre” — przedrostka, który w rodzinie języków indoeuropejskich oznacza „rosnąć” i „relin” — „stymulować wydzielanie”. Grelina należy do grupy cząsteczek określanych w piśmiennictwie akronimem GHS (*growth hormone secretagogues*). Są to związki syntetyczne, znane od lat jako stymulatory sekrecji hormonu wzrostu.

Grelina pobudza łaknienie. U ludzi wykazano przedposiłkowy wzrost stężenia greliny, co przypuszczalnie wpływa na inicjację jedzenia [3]. Natomiast najniższe stężenia greliny notuje się mniej więcej w końcu pierwszej godziny spożywanego posiłku. Fakt pobudzania łaknienia przez wysokie stężenia greliny potwierdzono również u gryzoni, u których grelina podawana doustnie i dożylnie stymulowała przyjmowanie pokarmu i przyrost masy ciała [4]. Jej ciągła podaż egzogenna spowodowała u szczurów przyrost tkanki tłuszczowej i w rezultacie wzrost masy ciała [5]. Wskazuje to na fakt, że sekrecja greliny jest dla organizmu sygnałem do zachowania energii.

Oprócz stymulacji apetytu grelinie przypisuje się wiele różnorodnych działań. Jej podanie stymuluje sekrecję soku żołądkowego, poprawia motorykę żołądka i perystaltykę jelit, obniża ciśnienie, nie wpływając na czynność pracy serca, *in vitro* hamuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna, reguluje sekrecję hormonu wzrostu, hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) i ACTH oraz wpływa na prolifera-

cję komórek nowotworowych [6].

Grelina bierze również udział w bezpośredniej regulacji glikemii. Ponieważ stężenie greliny rośnie tuż przed i zmniejsza się krótko po posiłku można powiedzieć, że bodźcem do jej wydzielania może być hipoglikemia. Wiele prac eksperymentalnych pozwoliło na wysnucie tezy, że u ludzi za posiłkowe obniżenie stężenia greliny odpowiada poposiłkowa hiperinsulinemia [7]. Nie jest to jednak kwestia jednoznaczna, ponieważ sprzecznych wniosków dostarczyły zarówno badania u zdrowych ochotników, jak i eksperymentalne prowadzone na zwierzętach [8].

Celem pracy była ocena stężenia greliny oraz poszukiwanie związku między insulinemią a grelinemią w odpowiedzi na doustne podanie glukozy u osób zdrowych.

Materiały i metody

Do badań włączono 25 zdrowych, szczupłych osób — 16 kobiet i 9 mężczyzn w średnim wieku $40,9 \pm 14,3$ roku. Badani wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. W celu oceny wpływu bodźca glukozowego na stężenie greliny wykonano próbę doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). W jej trakcie, czyli na czczo, w 60. i 120. minucie pobierano krew w celu oznaczenia stężenia greliny całkowitej (GRE 0, GRE 60, GRE 120). Wyznaczano zmianę wartości jej stężeń jako:

Δ GRE1 — różnica w stężeniu greliny między 60. a 0. minutą OGTT (GRE 60–GRE 0)

Δ GRE2 — różnica w stężeniu greliny między 120. a 60. minutą OGTT (GRE 120–GRE 60)

Δ GRE3 — różnica w stężeniu greliny między 120. a 0. minutą OGTT (GRE 120–GRE 0)

Oznaczeń greliny całkowitej w osoczu krwi żyłnej dokonano przy użyciu komercyjnego zestawu firmy Linco Research, opierającego się na metodach radioimmunologicznych.

Analogicznie, stężenie insuliny w osoczu oznaczano w 0. 60. i 120. minucie OGTT (INS 0, INS 60, INS 120). Podobnie jak w przypadku greliny wyznaczano zmianę wartości jej stężeń jako:

Δ INS1 — różnica w stężeniu insuliny między 60. a 0. minutą OGTT (INS 60–INS 0)

Δ INS2 — różnica w stężeniu insuliny między 120. a 60. minutą OGTT (INS 120–INS 60)

Δ INS3 — różnica w stężeniu insuliny między 120. a 0. minutą OGTT (INS 120–INS 0)

Oznaczeń insulinemii dokonywano przy użyciu metody radioimmunologicznej za pomocą zestawu RIA–INS produkcji Centralnego Ośrodka Badawczo-

-Rozwojowego Izotopów-Świerk k/Otwocka. Pomiaru aktywności dokonywano za pomocą licznika Scaler A-224.

Oznaczenia stężeń glukozy w krwi żyłnej dokonano przy użyciu testu komercyjnego.

Wszystkie badania radioimmunometryczne wykonano w Pracowni Izotopowej Państwowego Samodzielnego Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu.

Obliczenia statystyczne wykonywano, stosując program Statistica firmy Stat-Soft Inc. Otrzymane wyniki podano w postaci średniej \pm odchylenie standardowe. Ze względu na nieliniowy rozkład wartości stężeń greliny i insuliny otrzymane dane zlogarytmowano (LN INSULINA, LN GRELINA), uzyskując rozkłady normalne. Wszystkie wykazane różnice i wyznaczone współczynniki korelacji przyjęto za statystycznie istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W trakcie przeprowadzonego OGTT stężenie greliny obniżyło się w ciągu pierwszej godziny średnio o 23,1% ($GRE_2 = 1415,1 \pm 994,1$ pg/ml) w stosunku do stężenia wyjściowego. Dalszy spadek postępował w ciągu następnej godziny testu, choć wartości grelinemii między 60. a 120. minutą nie różniły się istotnie — stężenie greliny obniżyło się ostatecznie po 120 minutach o 29,4% ($GRE_3 = 1299,2 \pm 761,1$ pg/ml). W tym czasie zmieniała się także insulinemia — wzrosła do wartości maksymalnej w 60. minucie OGTT, po czym jej wartości zaczęły obniżać się. Zmiany te przedstawiono w tabeli 1, 2 i na rycinie 1.

Nie stwierdzono korelacji między glikemią lub zmianami jej wartości w trakcie OGTT a stężeniem greliny.

Następnie przeprowadzono analizę korelacji między wartością osiągniętego podczas OGTT zmniejszenia stężenia greliny a stężeniem insuliny i jego zmianami w trakcie OGTT. Przedstawiono je w tabeli 3, a przykładową korelację między zmianą stężenia greliny między 60. a 0. minutą a insulinemią na czczo na rycinie 2.

Powyższe dane oznaczają, że:

— im wyższa była insulinemia na czczo, tym większe było obniżenie stężenia greliny w 1. godzinie OGTT;

— im wyższe było stężenie insuliny w 120. minucie OGTT, tym większe było zmniejszenie stężenia greliny w 2. godzinie OGTT;

— im bardziej rosła insulinemia między 0. a 60. minutą OGTT, tym bardziej obniżało się stężenie greliny w następnej godzinie, czyli między 60. a 120. minutą OGTT

— im większa była całkowita zmiana stężenia insuliny w trakcie testu, tym bardziej zmniejszała się grelinemia w jego 2. godzinie.

Tabela 1. Średnie stężenia glukozy (GLU), insuliny (INS) i greliny (GRE) całkowitej w 0., 60., i 120. minucie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, oral glucose tolerance test)

	Średnia	\pm SD
GLU 0 [mmol/l]	4,9	0,62
GLU 60	7,07 (144,2)*	1,8
GLU 120	5,9 (120,4)*	1,22
INS 0 [μ jm./ml]	11,84	4,17
INS 60	42,7 (360,6)*	18,4
INS 120	27,1 (183,2)*	16,5
GRE 0 [pg/ml]	1841,1	1274,7
GRE 60	1415,1 (76,8)*	994,1
GRE 120	1299,2 (70,5)*	761,1

*% wartości początkowej określonej jako 100%; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 2. Średnie wartości zmiany stężeń greliny i insuliny podczas doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, oral glucose tolerance test)

	Średnia	\pm SD
ΔGRE_1 (GRE 60–GRE 0) [pg/ml]	-426,0	617,3
ΔGRE_2 (GRE 120–GRE 60)	-115,8	397,0
ΔGRE_3 (GRE 120–GRE 0)	-541,9	748,8
ΔINS_1 (INS 60–INS 0) (μ jm./ml)	30,9	18,1
ΔINS_2 (INS 120–INS 60)	-15,8	22,7
ΔINS_3 (INS 120–INS 0)	15,2	15,1

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

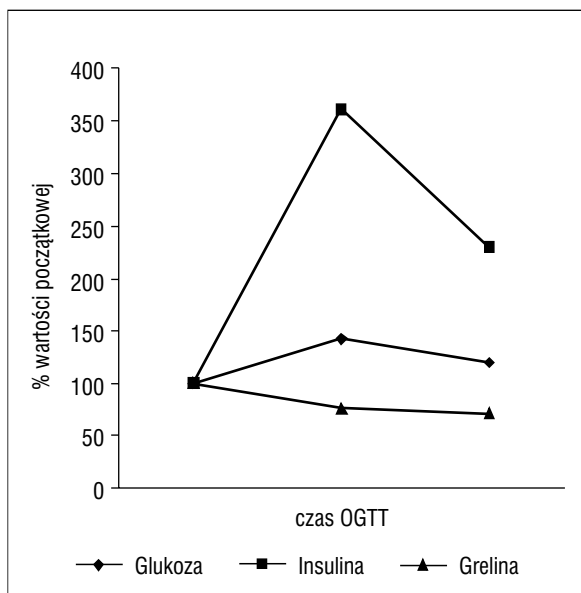
Dyskusja

Niniejsza praca potwierdziła zmniejszenie stężenia greliny u osób zdrowych w trakcie OGTT. Najbardziej była ona zaznaczona w 120. minucie testu (osiągnęła 72,7% stężenia greliny wyjściowej). Zaobserwowano ujemną korelację między insulinemią a spadkiem stężenia greliny oznaczającą, że im wyższa była insulinemia, tym bardziej obniżyło się stężenie greliny na skutek działania bodźca węglowodanowego. Zmniejszenie insuliny wzrosło w porównaniu z wartościami spoczynkowymi ponad 4-krotnie w 60. minucie testu, a następnie wykazywał tendencję do normalizacji.

Nie stwierdzono natomiast zależności między grelinemią a glikemią mierzoną w osoczu krwi żyłnej w tej grupie chorych.

Wyniki te — w odniesieniu do obniżenia grelinemii po doustnym podaniu glukozy — są zgodne z obser-

wacjami innych autorów. Nakagawa i wsp. [9] odnotowali zmniejszenie stężeń greliny po doustnym, jak i dożylnym podaniu 50 g glukozy zdrowym ochotnikom. Podaż doustna spowodowała spadek stężenia greliny w 30. minucie i trwała przez następne 2 godziny. Dożylna — spowodowała zmniejszenie grelinemii już po kwadransie i trwała 105 minut. Podobnie Erdmann



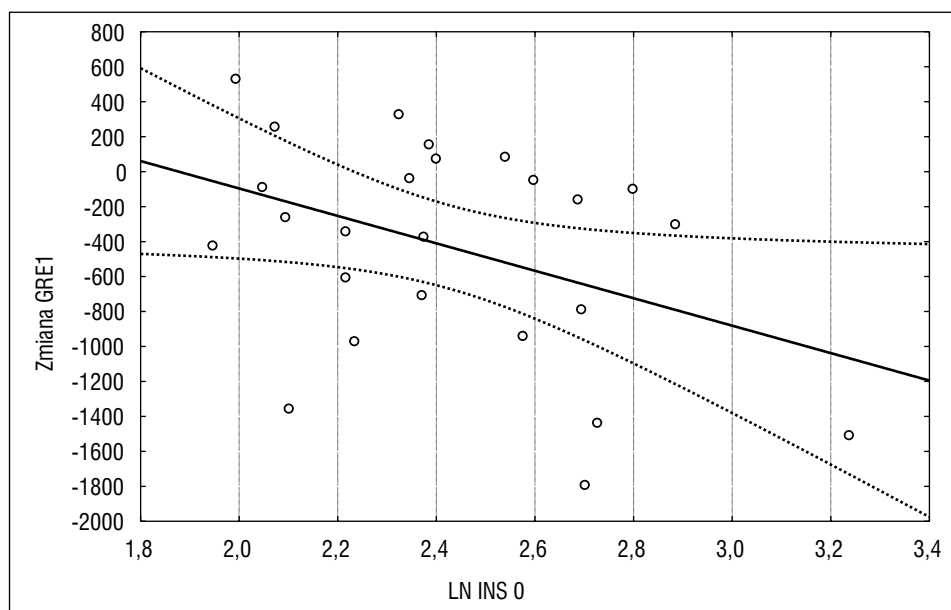
Rycina 1. Schematyczne przedstawienie względnych wartości glikemii, grelinemii i insulinemii podczas doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Wartości początkowe wszystkich parametrów określono jako 100%

i wsp. [10] zaobserwowali obniżenie stężeń greliny u zdrowych osób po doustnym wypiciu glukozy trwające 180 minut.

Wiadomo, że spośród wszystkich składników odżywczych glukoza najsilniej obniża stężenie greliny. Powyższe dane upoważniają jednak do zabrania głosu w dyskusji, która ciągle toczy się na łamach literatury — czy to hiperglikemia czy hiperinsulinemia odpowiada za zmniejszenie wydzielania greliny zarówno po podaniu glukozy czy spożyciu pokarmu wysokowęglowodanowego. Kwestia dotyczy właściwie szeroko pojętej okołoposiłkowej regulacji wydzielania greliny — wiemy, że jej stężenie maleje po spożyciu pokarmu, natomiast rośnie tuż przed posiłkiem. Otwarte pozostaje pytanie, jaki czynnik powoduje poposiłkowe obniżenie ekspresji i sekrecji greliny w głównym miejscu produkcji greliny — w komórkach X/A w żołądku. Ponieważ pozostają one w ścisłej łączności z naczyniami

Tabela 3. Istotne statystycznie korelacje między grelinemią a insulinemią podczas doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*)

	Współczynnik korelacji r Pearsona	Poziom p
$\Delta\text{GRE1 vs. LN INS 0}$	-0,40	< 0,05
$\Delta\text{GRE2 vs. LN INS 120}$	-0,40	< 0,05
$\Delta\text{GRE2 vs. } \Delta\text{INS1}$	-0,45	< 0,05
$\Delta\text{GRE2 vs. } \Delta\text{INS3}$	-0,44	< 0,05



Rycina 2. Korelacja między zmianą stężenia greliny między 60. a 0. minutą doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) (ΔGRE1) a insulinemią na czczo (LN INS 0) ($r = -0,4$, $p < 0,05$)

krwionośnymi błony śluzowej i podśluzowej, mogą podlegać wielorakim wpływom hormonalnym. Literatura nie dysponuje jednak danymi potwierdzającymi obecność receptorów dla insuliny na komórkach X/A.

Analiza przedstawionych danych skłania do przyjęcia stanowiska, że za zmniejszenie grelinemii podczas doustnej podaży glukozy w dużym stopniu jest odpowiedzialna hiperinsulinemia obserwowana po podaniu glukozy. Zdania naukowców na ten temat są podzielone. Saad i wsp., podając zdrowym ochotnikom wlew insuliny równoległe z 20-procentową glukozą dożylnie w celu utrzymania euglikemii, zaobserwowali zmniejszenie stężeń greliny. Po przerwaniu wlewu insuliny, stężenie greliny zwiększyło się [11], co było podstawą stwierdzenia, że insulina w sposób bezpośredni lub pośredni reguluje sekrecję greliny. W pewnym stopniu wyjaśnia to wyższą grelinemii na czczo, kiedy stężenie insuliny jest niskie i niższą grelinemii poposiłkową, kiedy następuje wydzielanie insuliny. Także otyli z niską grelinemii mają wysokie stężenia insuliny, co może być dowodem na poparcie prezentowanej hipotezy. Interesujący wydaje się wpływ leptyny na omawiane zjawisko. Bagnasco i wsp. [12] wykazali u szczurów intensyfikację pulsacyjnego wydzielania greliny oraz zmniejszenie amplitudy pulsów leptyny podczas głodzenia. Biorąc pod uwagę powyższe dane można przypuszczać, że także w tym aspekcie zaznacza się wpływ insuliny — wzrost insulinemii po spożyciu pożywienia może powodować wzrost leptynemii, obniżenie grelinemii, a ostatecznie zmniejszenie apetytu i uczucie sytości powodujące zakończenie jedzenia. Wyjaśnia to fakt, że u osób otyłych nie obserwuje się zmniejszenia poposiłkowej grelinemii [13], a w związku z tym osoby te nie jedzą mniej.

Pośrednim dowodem świadczącym o istotnej roli insuliny w regulowaniu stężeń greliny może być także aktywacja receptorów dla insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Metodami immunohistochemicznymi stwierdzono ich obecność w jądrze łukowatym podwzgórza, miejscu ekspresji greliny oraz innych neuro mediatorów. W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych wykazano, że insulina jest hormonem anoreksygenym. Jej przewlekłe podanie dokomorowe powoduje spadek apetytu i zmniejszenie tłuszczowej masy ciała oraz obniżenie ekspresji NPY, najsilniejszego związku stymulującego apetyt [14]. Aktywacja receptorów dla insuliny po posiłku może być zatem czynnikiem przeciwstawnym do działania greliny także na poziomie ośrodkowym przez hamujący wpływ na NPY.

Dowodem na regulujące działanie insuliny jest także brak poposiłkowego spadku grelinemii u chorych na cukrzycę typu 1. Murdolo i wsp. [15] udowodnili, że

nastąpił on dopiero po podaniu insuliny. Brakiem poposiłkowego zmniejszenia grelinemii tłumaczyli oni ponadto wzmożony apetyt u chorych z nieleczoną, zdekomensowaną cukrzycą typu 1. Także modele zwierzęce potwierdziły powyższe spostrzeżenia — szczury z cukrzycą indukowaną streptozocyną prezentowały wysokie stężenia greliny [16].

Są jednak prace dostarczające innych danych. Caxias i wsp. [8], chcąc naśladować okołoposiłkowe wahania glikemii i insulinemii, podali zdrowym ochotnikom 20-procentową glukozę dożylnie, a następnie bolus insuliny krótkodziałającej lispro podskórnie. Nie zaobserwowano zmniejszenia stężenia greliny, w przeciwieństwie do podania doustnego posiłku zawierającego 64% węglowodanów. W obu przypadkach stężenia insuliny i glukozy nie różniły się istotnie. Autorzy wykluczyli więc wpływ „odpowiedzi metabolicznej”, czyli fizjologicznej hiperinsulinemii czy hiperglikemii na obniżenie grelinemii po posiłku. Pojawiła się sugestia, że o zmniejszeniu stężenia greliny decyduje raczej obecność składników pokarmowych w świetle przewodu pokarmowego, co wtórnie powoduje sekrecję innych, nieznanych jeszcze substancji pośredniczących w zmniejszeniu grelinemii. Sugerował to także wcześniej wspomniany Cummings i wsp. [17]. Badacze niemieccy zaobserwowali na izolowanym szczurzym żołądku, że GLP-1, gastryna, somatostatyna i — najsilniej — insulina, hamują wydzielanie greliny. Odpowiedź tą hamowało podanie żołądkowego peptydu hamującego (GIP, *gastric inhibitory peptide*), co tłumaczy wzrost wydzielania greliny po podaniu pokarmów o wysokiej zawartości białka, które nie stymulują ekspresji GIP [18].

Brak zależności między grelinemii a glikemii w trakcie OGTT wydaje się potwierdzać hipotezę, że to nie glukoza *per se* reguluje sekrecję greliny. Co więcej, zaobserwowano, że także podaż dożylna glukagonu nie powoduje zmniejszenia grelinemii, mimo jego działania hiperglikemizującego [19, 20].

Wydaje się więc, że o zmniejszeniu stężenia greliny po posiłku wysokowęglowodanowym decyduje fizjologiczna poposiłkowa hiperinsulinemia. Ekstrapolacja tego spostrzeżenia na generalne, okołoposiłkowe stężenia greliny może być początkiem dyskusji na temat fizjologicznych regulatorów wydzielania tego hormonu u ludzi.

Wniosek

O zmniejszeniu stężenia greliny po podaniu glukozy oraz — prawdopodobnie — poposiłkowo u osób zdrowych najprawdopodobniej decyduje insulinemia.

P i ś m i e n n i c t w o

1. Strader A.D., Woods S.C.: Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005; 128: 175–191.
2. Dytfeld J., Pupek-Musialik D.: Hormony przewodu pokarmowego regulujące łaknienie — oś jelito–mózg. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; 1: 24–30.
3. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E., Weigle D.S.: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.
4. Tschöp M., Smiley D.L., Heiman M.L.: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–913.
5. Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. i wsp.: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5992–5995.
6. van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E.: Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 426–457.
7. Lucidi P., Murdolo G., Di Loreto C. i wsp.: Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counterregulation of insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2002; 51: 2911–2914.
8. Caixas A., Bashore C., Nash W., Pi-Sunyer F., Laferrere B.: Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1902–1906.
9. Nakagawa E., Nagaya N., Okumura H. i wsp.: Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin. Sci. (Lond)* 2002; 103: 325–328.
10. Erdmann J., Tropsch R., Lippel F., Gussmann P., Schusdziarra V.: Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3048–3054.
11. Saad M.F., Bernaba B., Hwu C.M. i wsp.: Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3997–4000.
12. Bagnasco M., Kalra P.S., Kalra S.P.: Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002; 143: 726–729.
13. English P.J., Ghatei M.A., Malik I.A., Bloom S.R., Wilding J.P.: Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2984–2987.
14. Sipols A.J., Baskin D.G., Schwartz M.W.: Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 1995; 44: 147–151.
15. Murdolo G., Lucidi P., Di Loreto C. i wsp.: Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes* 2003; 52: 2923–2927.
16. Ishii S., Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Sugihara H., Oikawa S.: Role of ghrelin in streptozotocin — induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 2002; 143: 4934–4937.
17. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. i wsp.: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1623–1630.
18. Lippel F., Kircher F., Erdmann J., Allescher H.D., Schusdziarra V.: Effect of GIP, GLP-1, insulin and gastrin on ghrelin release in the isolated rat stomach. *Regul. Pept.* 2004; 119: 93–98.
19. Broglio F., Gottero C., Prodam F. i wsp.: Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2004; 61: 503–509.
20. Soule S., Pemberton C., Hunt P., Cole D., Raudsepp S., Inder W.: Prandial regulation of ghrelin secretion in humans: does glucagon contribute to the preprandial increase in circulating ghrelin? *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2005; 63: 412–417.