

Zoran Janković

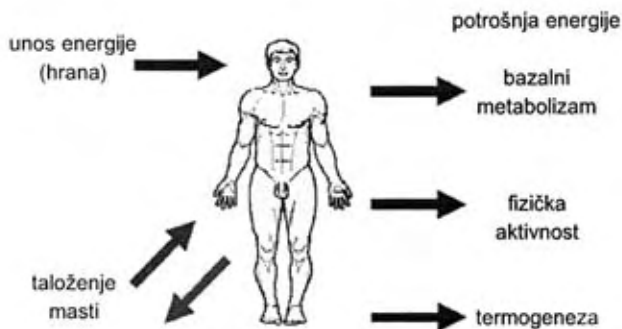
Mira Janković

Dom zdravlja Lebane

Adipozni signali

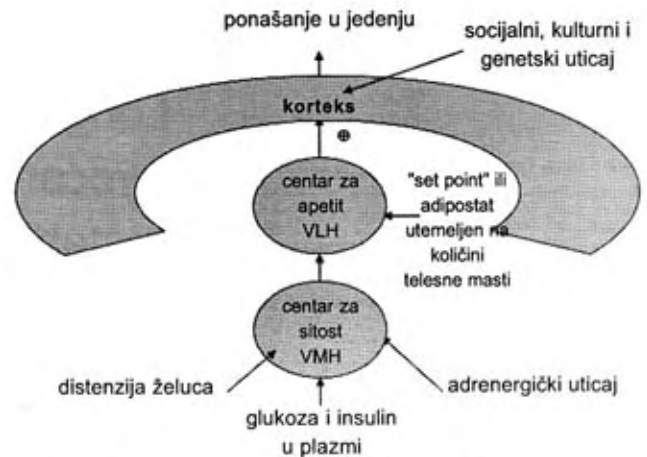
Gojaznost predstavlja hroničnu multifaktorsku bolest u čijoj osnovi leži pozitivan energetske bilans tokom dužeg perioda, nastao usled povećanog energetskeg unosa, smanjene energetske potrošnje ili kombinacijom oba ova mehanizma. Posledica je - nagomilavanje masnog tkiva u organizmu. Na veličinu tog energetskeg bilansa utiču unos hrane i njegova potrošnja na bazalni metabolizam, termogenezu i svakodnevnu fizičku aktivnost (slika 1). Deponovanje viška energije (taloženje masti) je u direktnoj vezi ali i dinamičkoj ravnoteži s prethodnim procesima, uz učešće brojnih mehanizama koji ih regulišu.

Oko 55-75% unete energije troši se za potrebe bazalnog metabolizma, 6-10% ukupne energije troši se na termogenezu koja u stvari predstavlja specifični termički učinak hrane povezan sa konsumiranjem same hrane, dok se otprilike jedna trećina energetskeg bilansa koristi za fizičku aktivnost, tj. mišićni rad. Ove potrebe zavise od vrste, težine i dužine rada (sedenje, laki, umereni i teški rad).



Slika 1. Metabolizam energetskih materija (unos, potrošnja, deponovanje)

Unos energije, njeno deponovanje i odavanje regulisani su finim mehanizmima osećaja gladi i sitosti. Kontrolni signali u ovom procesu potiču od centralnog i perifernog nervnog sistema, adipoznih signala, gastrointestinalnog trakta i endokrinog sistema a sve se odvija putem promene koncentracije glukoze, slobodnih masnih kiselina, glicerola, ketonskih tela i aminokiselina.



Slika 2. Centri za regulaciju apetita i sitosti

U ventromedijalnim jedrima hipotalamusa (VMH) nalazi se centar za sitost i, budući da su bogata insulinskim receptori, glukoza i insulin svojim dejstvom izazivaju osećaj sitosti (slika 2). Takođe, i distanzija želuca i adrenergični uticaji inhibitorno deluju na apetit. S druge strane, signali iz ventrolateralnih jedara hipotalamusa (VLH) bude osećaj gladi i preko vagusa i neurohumoralnih mehanizama stimulišu sekreciju insulina. Na ovom nivou ukupna količina masnog tkiva u organizmu može da utiče zahvaljujući postojanju relativno fiksne tačke, tzv. *set point*, za telesni adipozitet. Povećani *set point* je odgovoran za česte recidive kod gojaznih koji su izgubili težinu. Kako se *set point* određuje i kako hipotalamus prepoznaje količinu masti u telu još nije dovoljno jasno. Smatra se da glicerol iz masnih ćelija, ascendentni neuralni impulsi i/ili cirkulišući peptidi iz adipocita i tzv. adipozni signali mogu predstavljati prenosioce informacija o veličini adipoznog tkiva¹.

Adipozni signali predstavljaju u stvari informacije o veličini masnog tkiva koje se prenose u centralni nervni sistem. Da bi pojedini hormoni stekli uslove i postali nosioci adipoznih signala, moraju da ispunjavaju tri uslova:

- da cirkulišu u krvi i koreliraju sa količinom masnog tkiva,
- da ti hormoni u višku ili manjku mogu da utiču na telesni sastav organizma,
- da imaju svoje mesto dejstva u centralnom nervnom sistemu (*target cells*) gde vrše obaveštavanje.

Na osnovu toga, za sada četiri hormona zadovoljavaju ove kriterijume: insulin, leptin, ghrelin i PYY.

Insulin

Kod gojaznih osoba je dokazana povećana koncentracija insulina. Njegovo centralno dejstvo se ostvaruje na nivou ventromedijalnog jedra hipotalamusa, gde dovodi do osećaja sitosti. Na periferiji koži aktivaciju hormon-senzitivne lipaze i time smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina u plazmi i stimuliše lipogenezu. Zbog postojanja negativne povratne sprege kod gojaznih osoba dolazi, u hiperinsulinemiji, do smanjenja insulinskih receptora, posledične insulinske rezistencije i intolerancije glukoze^{2,3}.

Leptin

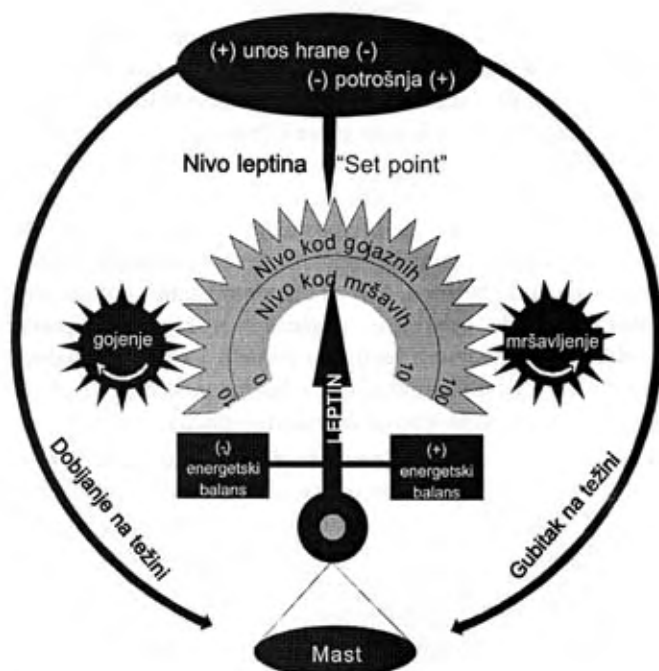
Saznanje da masno tkivo nije samo energetska rezervoar nego i važna endokrina žlezda, proširilo je horizonte istraživanja regulacije telesne gojaznosti i energetskog balansa. U prvi plan je izbio leptin kao produkt OB gena, hormon kojeg proizvodi samo masno tkivo. On prenosi ka centralnom nervnom sistemu poruku o veličini energetskog depoa i aktivira hipotalamusne centre koji regulišu unos i potrošnju energije. Većina dosadašnjih istraživanja odnosila su se na gojazne mišve, pa se dobijeni rezultati ne mogu uvek primeniti i na humanu populaciju⁴. Tako je dokazano da dve mutacije na mišem genu za leptin dovode do pojave ekstremne gojaznosti: jedna mutacija sprečava sintezu leptina, a druga vodi ka produkciji inaktivnog proteina. Međutim, studije rađene na humanoj populaciji nisu uspele da dokažu postojanje mutacija gena za leptin, ali je kod ekstremno gojaznih dokazan polimorfizam jedne sekvence tog gena. Najverovatnije da hipoleptinemija nije uzrok gojaznosti kod ljudi jer kod najvećeg broja gojaznih postoji povećanje nivoa leptina u serumu, a to navodi na zaključak postojanja leptinske rezistencije kao uzroka povećanja telesne mase.

Najnoviji podaci ukazuju da je sekrecija leptina iz masnog tkiva u cirkulaciju pulsativna i da sledi cirkadijalni ritam, s najvišim nivoom tokom noći. Prilikom povećanog kalorijskog unosa dolazi do porasta nivoa leptina približno 40% iznad bazalnog nivoa, ali u toku 12 sati, što dokazuje da leptin nije brzo reagujući faktor sitosti koji bi bio odgovoran za smanjenje unosa hrane koje prati sitost. S druge strane, gladovanje dovodi do naglog pada leptinske koncentracije, što može biti razlog smanjenog energetskog prometa ali i pojave kliničkih tegoba na koje se žale gojazni u početnim periodima dijetetskih terapija (drhtavica, razdražljivost, nervoza)^{5,6}. Izgleda da je zadatak leptina da posluži kao odbrambeni mehanizam, čiji je cilj da održi *status quo* u smislu energetskog bilansa i održanja telesne mase. Sve ove opservacije sugerišu da bi leptin mogao zaista biti ona signalna supstancija koja dostavlja informaciju hipotalamusu o veličini energetske rezerve. Na taj način leptin obezbeđuje CNS-u povratnu informaciju, koja je neophodna za preciznu regulaciju dugoročnog energetskog bilansa^{5,7,8}.

Veliko dostignuće u proučavanju leptina postignuto je identifikovanjem leptinskih receptora, pri čemu je na animalnim modelima dokazano postojanje 5 njegovih varijanti. Najduža izoforma leptinskog receptora je najjače izražena u hipotalamusu, što potvrđuje zapažanja da je to najvažnije mesto delovanja leptina. Struktura te receptorske izoforme sadrži veliki ekstracelularni domen, kratki, hidrofobni transmembranski domen i kratki intracelularni deo koji ima dva mesta za vezivanje Janus kinaze (JAK). JAK, koja pripada grupi tirozin kinaza, omogućava vezivanje jednog od signalnih transdjusera i aktivatora transkripcionog proteina - STAT. Vezani STAT protein biva potom fosforilisan od strane JAK-a, posle čega oni mogu da aktiviraju transkripciju specifičnih gena. Na osnovu svih dosadašnjih istraživanja, smatra se da je ta duga izoforma receptora neophodna za prenos leptinskih signala. Međutim, iako se smatra da je gojaznost kod ljudi leptin-rezistentno stanje⁹, do sada nisu utvrđene mutacije u dugoj izoformi leptinskog receptora. Preostale četiri izoforme izgleda da nisu sposobne da aktiviraju JAK-STAT kaskadu. Ekspresija ovih oblika receptora je posebno izražena u horoidnom pleksusu, pa se pretpostavlja da bi oni mogli da učestvuju u preuzimanju leptina kroz krvno-moždanu i krvno-cerebrospinalnu barijeru. Oni su takođe prisutni i u plućima i bubrezima, gde verovatno posreduju u klirensu leptina. Razlike u koncentraciji leptina u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti se i dalje ispituju kao eventualna posledica ili uzrok oštećenog transporta leptina kroz krvno-moždanu barijeru^{8,10}. Dejstvo leptina na hipotalamus se definiše kao *set point*, tj. faktor sitosti koji zaustavlja osećaj gladi (slika 3). Ovo dejstvo je posredovano smanjenjem nivoa i ekspresije oreksiogeničnog neuropeptida Y (NPY), ali i nekim drugim još nerazjašnjenim mehanizmima. Naime, dokazano je da davanje NPY glodarima dovodi do inhibicije simpatičkog nervnog sistema, smanjene energetske potrošnje i povećanog deponovanja energije u obliku masnog tkiva. S druge strane, prilikom gladovanja, ekspresija hipotalamusnog NPY se povećava kao odgovor na snižene nivoe leptina i insulina^{5,11}.

Slika 4 shematski prikazuje neke od uloga leptina u mehanizmima regulacije energetskog balansa i telesne mase. Ukoliko je unos hrane pozitivan (u kalorijskom smislu) i/ili je potrošnja energije smanjena, tj. negativna (veliki krug), dolazi do povećanja telesne mase i deponovanja viška energije u obliku masti, što pomera skalu nivoa leptina udesno, odnosno beleži se njegovo povećanje. Nasuprot tome, smanjeni unos hrane i/ili povećani zahtevi za velikom potrošnjom energije dovode vremenom do gubitka na težini, smanjenja deponovanih masti i pomeranja skale leptinskog nivoa ulevo. Skala na velikom zupčaniku označava nivo leptina u leptinskim jedinicama i njen je rang kod gojaznih od 10-100 a kod mršavih od 0-10. Ovo znači da se pomeranje skale leptina mnogo više odražava na nivo leptina kod gojaznih nego kod mršavih, jer je činjenica da je *set point* kod gojaznih na većem nivou. Kada posmatramo ravnotežu energetskog balansa na leptinskoj skali, uviđamo da će negativan balans dovesti do

pomeranja skale leptina ulevo, dok će pozitivan balans povećati nivo leptina. Dugoročno posmatrajući, proces gojenja dovešće do pomeranja malog zupčanika udesno, što će pomeriti veliki zupčanik ulevo a to znači podešavanje *set pointa* da radi na višem nivou. Proces mršavljenja okreće mali zupčanik ulevo a veliki udesno, što označava niži stepen *set pointa*. Zbog nabrojanih dejstava leptina na regulaciju gladi i sitosti, ali i na neuroendokrine mehanizme i periferne organe, jednom postavljen *set point* se teško vraća na prethodni nivo zbog težnje leptina da da održi već postignuti energetski bilans.¹²



Slika 3. Mehanizmi regulacije energetskog balansa i telesne mase - uloga leptina

Leptin ublažava neuroendokrini odgovor koji je tipičan za gladovanje, kao što je smanjena aktivnost gonadalne¹³ i tireoidne osovine i pojačana aktivnost adrenalne osovine. Pretpostavlja se da smanjenje ekspresije gena za leptin i smanjenje njegove koncentracije pri gladovanju predstavlja adaptivni mehanizam koji vodi ka očuvanju, tj. konzervaciji energije tako što se smanjuje termogeneza (izazvana tireoidnim hormonom), izbegavaju energetske potrebe trudnoće i laktacije, dok se istovremeno sekrecija glikokortikoida povećava. Na osnovu dosadašnjih istraživanja zaključeno je da deksametazon povećava sekreciju leptina^{5,14} i da su, prema tome, leptin i glikokortikoidi u negativnoj *feed back* vezi. Leptin takođe može da modulira sekreciju insulina i insulinom posredovane odgovore¹⁵. Budući da insulin stimuliše sekreciju leptina, ovakvi nalazi sugerišu na postojanje negativne povratne sprege i između insulina i leptina. Noviji

podaci ukazuju da leptin poboljšava insulinsku senzitivnost i da može imati određenu ulogu i u nastanku insulinske rezistencije^{16,17}. Skoro dokazan pik koncentracije serumskog leptina, koji prethodi početku puberteta kod dečaka navodi na pomisao da bi leptin mogao da bude taj dugo iščekivani signal koji pokreće proces puberteta, ali tek kada se dostigne kritična količina masnog tkiva u telu.

Dokazane su znatno više vrednosti leptina kod žena u odnosu na muškarce, što je odraz genskih varijacija u telesnom rasporedu masnog tkiva i leptinskoj ekspresiji^{5,18}. Takođe, takva koncentracija leptina u serumu žena može da posluži i kao marker kritične količine masnog tkiva neophodnog za reprodukciju i energetske potrebe laktacije. Poznato je i da kod žena dominira supkutani oblik taloženja masti a dosadašnja istraživanja su dokazala značajnu korelaciju leptina sa takvim načinom distribucije masnog tkiva. Navodi se da zbog izrazitije ekspresije OB gena, supkutano adipozno tkivo produkuje 1,6 puta više leptina od visceralnog^{19,20}. Pored toga što je leptin kod ljudi otkriven u adipocitima, CNS-u, plućima i bubrežima njega nalazimo takođe i u jetri, placenti, ćelijama horiokarcinoma i hidatidne mole.

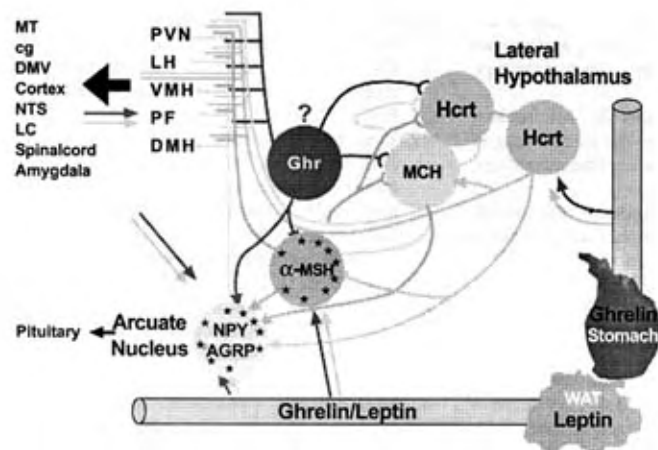
Ghrelin

Ghrelin je hormon koji je otkriven 1999. godine i luči se od strane ćelija želuca odakle se sekretuje u cirkulaciju. U manjim koncentracijama se luči i u hipofizi, bubregu, placenti i hipotalamusu. Radi se o endogenom ligandu hormona rasta (GH sekretagog, GH-rilizing peptid)²¹ i po svojoj strukturi predstavlja 28-aminokiselinski peptid²². Jedna od značajnijih njegovih uloga je da dejstvom na centre gladi u hipotalamusu povećava apetit, dok periferno stimuliše gastrointestinalni motilitet i sekreciju HCL²³. Ghrelin oslobađa hormon rasta na nivou nukleus arkuatusa hipotalamusa (dejstvom preko GHRH)²⁴ gde se nalazi centar za energetske homeostazu, pa tako obezbeđuje potrebne kalorije neophodne za rast, zarastanje rana, obnovu tkiva itd. Ghrelin stimuliše ekspresiju NPY (preko odgovarajuće mRNK), za razliku od leptina koji blokira dejstvo ovog neuropeptida pa zato ghrelin u stvari predstavlja hormon gladi. Na taj način, pomenuta dva hormona regulišu i akutni i hronični energetski bilans organizma^{21,25}. Kod gojaznih osoba, međutim, ovaj sistem ghrelin-leptin ne funkcioniše ispravno, što onemogućava da se zadovolji centar sitosti²⁶. Pored toga, ghrelin pokazuje značajan stimulativan uticaj na lučenje insulina, pa se promene njegove koncentracije mogu involvirati i u patogenetske mehanizme insulinske rezistencije a time i prevalencije dijabetes melitusa tip 2^{27,28}. Ghrelin značajno modulira sekreciju, tj. nivo pro-laktina, ACTH, kortizola, LH, FSH, TSH^{29,30}. S druge strane, i koncentracija insulina u plazmi dovodi do smanjivanja nivoa ghrelina, pa i na taj način posreduje u regulaciji energetskog bilansa³¹. Gubitak na telesnoj masi (tokom dijeta) dovodi do promena koncentracija hormona gladi: snižava se nivo leptina a povećava nivo ghrelina, što zajedno dovodi do povećanja apetita³². Kod anoreksije nervose, međutim, zbog snižene

osetljivosti centra gladi na dejstvo navedenih hormona, povećanje apetita ne postoji³³. Normalno, nivo ghrelina raste posle gladovanja a pada posle uzimanja obroka. Kod gojaznih koncentracija ghrelina ne pokazuje očekivano sniženje posle hranjenja, što ukazuje na značajnu korelaciju s telesnom masom i ulogu u patofiziologiji gojaznosti^{34,35}.

Kao i leptin, ghrelin takođe svoja dejstva ostvaruje preko receptora, tj. hipotalamusnih neurona (slika 4). Appetit je stimulisan neuropeptidima MCH (*melanin concentrating hormone*) i AGRP (*agouti-related protein*), tj. NPY u neuronima nukleus arkuatusa, dok njegovu supresiju proizvode POMC derivati, tj. alfa-MSH (takođe produkt nukleus arkuatusa).

Oba pomenuta puta NPY/AGRP i POMC su ciljevi direktnog dejstva ghrelina preko stimulacije sekrecije GH hormona. Od lateralnog hipotalamusa integrišu se signali preko NPY neurona modulirajući mehanizme jedenja, uz uključivanje i ostalih struktura mozga: paraventrikularni nukleus (PVN), ventromedijalni nukleus (VMH), dorzomedijalni nukleus (DMH) i dr. Neki od ovih regiona primaju direktno impulse od lateralnog hipotalamusa (inervacija od alfa-MSH), odakle se dalje prenose i integrišu s medijalnim talamusnim nukleusom (MT), jedrima vagusa (DMV), korteksom, amigdalnim jedrima, kičmenom moždinom i dr. Dejstvo ghrelina na target ćelije u nukleus arkuatusu dovodi do efekata na neuroendokrine ćelije, koje su odgovorne za regulaciju sekrecije pituitarnih hormona²¹.



Slika 4. Interakcija centralnih i perifernih dejstava - uticaj na energetske homeostazu

U novije vreme zbog dejstva na GH sekreciju, infuzija egzogenog ghrelina pokazuje i određene hemodinamske efekte (vazodilatacija), indukuje rast miokardnih ćelija (preko

IGF-I) i povećava miokardnu kontraktilnost, što može biti značajno u hroničnoj srčanoj insuficijenciji³⁶. U toku su proučavanja značaja ghrelina i u ostalim oboljenjima kod kojih je gojaznost čest prateći ili posledični fenomen, kao npr. kod Sindroma policističnih ovarijuma, insulinske rezistencije i dijabetes melitusa tip 2 i dr.^{37,38}

PYY

Peptid YY se luči u tankom crevu, tj. od strane endokrinih L ćelija distalnog digestivnog trakta. Postoje dve endogene forme: PYY (1-36) i PYY (3-36) zadužene za prenos informacija u mozak o tome da je u organizam uneta dovoljna količina energenata (masnih kiselina), što dovodi do prekida uzimanja hrane. PYY daje informacije trenutnog stanja kalorija u organizmu. Ovo je stoga **hormon sitosti**, koji se nalazi u tesnoj povezanosti s ghrelinom. Centralno dejstvo ostvaruje preko tri receptor suptipova: Y₁, Y₂ i Y₅ najverovatnije u arei postremi, tj. dorzalnom vagalnom kompleksu odakle se inhibicijom holinergičkih eferentnih neurona ostvaruju efekti na periferiji. PYY je potentni inhibitor pankreasne egzokrine, kao i gastrične i insulinske sekrecije, a takođe inhibiše i gastrointestinalni motilitet^{39,40,41,42}. Kod gojaznih osoba postoje sniženi nivoi PYY, što je dovelo i do ideje o primeni sintetskih PYY formi u tretmanu gojaznosti⁴³. PYY je u stvari antagonist NPY neuropeptida. Infuzija PYY dovodi do pada NPY i porasta aktivnosti POMC neurona (regulatora nivoa leptina) redukujući tako unos hrane^{44,45}. Pri tom se kao najveći kandidati za medijatore dejstva PYY ubrajaju gastrin, holecistokinin i vagalni nerv⁴⁶. Pojedina oboljenja digestivnog trakta kao dijabetesna gastroenteropatija, zapaljenjske bolesti creva, celiakija, sistemska skleroza, resekcija intestinuma mogu dovesti do pada nivoa PYY i posledičnih efekata na regulaciju energetskog bilansa⁴⁷. Takođe je zapaženo da PYY/NPY receptori postoje i u bubrezima. Kontrolisana infuzija PYY dovela je do smanjivanja glomerularne filtracije za 10%, plazma renin aktivnosti za 30%, uz povećano izlučivanje soli za oko 30%. Ovo može biti važno u pojedinim oboljenjima a PYY postaje ujedno i jedan od medijatora postprandijalnog natriuretskog odgovora⁴⁸.

Dotok svih navedenih adipoznih signala u centralni nervni sistem, posebno u talamus i hipotalamus, dovodi do integracije prispelih informacija, što dalje proizvodi određeni rezulta, tj. preko autonomnog nervnog sistema se sprovodi naredba šta će biti sa unetim kalorijama. Na nivou korteksa svoj uticaj na ponašanje u jedenju ostvaruju socijalni, kulturni i genetski faktori, pa je tako zapaženo da kod pojedinih gojaznih osoba upravo ti faktori preovlađuju. Uticaj ostalih delova centralnog nervnog sistema se na ovom nivou ostvaruje tako što se remeti dotur određenih signala (npr. kod anoreksije nervoze)²¹.

Literatura

- Harrison. *Principi interne medicine*. Placebo, Split, 1997.
- Lapčević M, Ilić D, Ivanković D, Žigić D. *Diabetes melitus u radu porodičnog lekara*, Sekcija opšte medicine SLD, Beograd, 1999.
- T. Kovač i L. Lepšanić. *Patološka ishranjenost u Endokrinologiji*, III izmenjeno i dopunjeno izdanje, Savremena administracija Beograd, 1996;str. 299-312.
- Davitkov M. *Gojaznost kao faktor rizika*. U: Dane Žigić i sar. *Faktori rizika i hronična nezarazna oboljenja - metodološke smernice*, Katedra opšte medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva, Beograd 1998;str. 107-121.
- Tritos NA, Mantzoros CS. *Leptin, uloga kod gojaznosti i inače*. Opšta medicina, Beograd, 2000;(3-4):239-268.
- Wing RR, Sinha MK, Considine RV et al. *Relationship between weight loss maintenance and changes in serum leptin levels*. *Horm Metab Res*, 1996;28:698-703.
- Levine AS and Billington Ch. J. *Do circulating leptin concentrations reflect body adiposity or energy flux?* *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;68:761-2.
- Takahashi M, T. Funahashi T, Shimomura I et al. *Plasma leptin levels and body fat distribution*. *Horm Metab Res*, 1996;28:751-752.
- van Rossum CTM, Hoebe B, van Baak MA et al. *Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young dutch adults*. *Obesity Research*, 2003; 11:377-386.
- Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A et al. *Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation*. *The new England Journal of Medicine*, 1998;339:953-9.
- Nam S, Kratzsch J, Kim KW et al. *Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY and α -MSH in obese women and their relationship to negative energy balance*. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;10:4849-4853.
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW et al. *Leptin: the tale of an obesity gene*. *Diabetes*, Vol 45, Nov 1996;1455-1462.
- Isidor AM, Caprio M, Strollo F et al. *Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels*. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol 84, 1999;10:3673-3680.
- Kiess W, Englaro P, Hanitsch S et al. *High leptin concentrations in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone*. *Horm. Metab. Res.* 1996;28:708-710.
- Kaplan LM. *Leptin, obesity and liver disease*. *Gastroenterology*, 1998;115:997-1001.
- Kennedy A, Gettsy Th. W, Watson P et al. *The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure*. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997; 4: 1293-1300.
- Bray GA and York DA. *Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity*. *The Journal of Clin Endoc & Metab*, 1997;9:2771-2776.
- Lindroos AK, Lissner L, Carlsson B et al. *Familial predisposition for obesity may modify the predictive value of serum leptin concentrations for long-term weight change in obese women*. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67: 1119-23.
- Xavier F, Sunyer P and Laferrere B. *Metabolic abnormalities and the role of leptin in human obesity*. *Journal of Clin Endoc & Metab* 1999;13:7.
- Russell CD, Ricci MR, Brodin RE et al. *Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue*. *AJP - Endocrinology and Metabolism* Vol 280, Issue 3, E399-E404, March 2001.
- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P and al. *Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance - a hypothalamic perspective*. *Endocrinology*, Vol 142. 2001;10:4163-4169.
- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M and al. *Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001; 280: R1483-1487.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS and al. *A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggest a Role in Meal Initiation in Humans*. *Diabetes*, 2001;50:1714-1719.
- Le Roith D, Bondy C, Yakar Sh and al. *The Somatomedin Hypothesis*. *Endocrine Reviews*, 2001;22(1):53-74.
- Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM-H and Luckman SM. *Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers*. *Endocrinology*, 2002;1:155-162.
- Zigman JM and Elmquist JK. *Minireview: From anorexia to obesity - the yin and yang of body weight control*. *Endocrinology*, 2003;9:3749-3756.
- Lee HM, Wang G, Englander EW and al. *Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations*. *Endocrinology*, 2002;1:185-190.
- Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S and al. *Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2003;52:2546-2553.
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N and al. *Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000;12:4908-4911.
- Broglio F, Benso A, Castiglioni C and al. *The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003;4:1537-42.
- Saad MF, Bernaba B, Hwu ChM and al. *Insulin regulates plasma ghrelin concentration*. *Journal of Clin Endoc & Metab*, 2002;8:3997-4000.
- Weigle DS, Cummings DE, Newby PD and al. *Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet*. *Journal of Clin Endoc & Metab*, 2003;4:1577-1586.
- Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT and al. *Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women*. *J Clin Endoc & Metab*, 2003;1:109-116.
- Shiiba T, Nakazato M, Mizuta M and al. *Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and effect of glucose on ghrelin secretion*. *Journal of Clin Endoc & Metab*, 2002;1:240-244.
- Labib M. *The investigation and management of obesity*. *Journal of Clin Path*, 2003;56:17-25.
- Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M and al. *Hemodynamic, renal and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure*. *J Clin Endoc & Metab*, 2001;12:5854-5859.
- Schoffl Ch, Horn R, Schill Th and al. *Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome*. *Journal of Clin Endoc & Metab*, 2002;10:4607-4610.
- Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V and al. *Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels*. *Journal of Clin Endoc & Metab*, 2002;12:5625-5629.
- Yang H. *Central and peripheral regulation of gastric acid secretion by peptide YY*. *Peptides*, 2002;2:349-358.
- Hagan MM. *Peptide YY: a key mediator of orexigenic behavior*. *Peptides*, 2002;2:377-382.
- Keire DA, Mannon P, Kobayashi M and al. *Primary structure of PYY (Pro 34), and PYY (3-36) confer different conformations and receptor selectivity*. *AJP - Gastroint and Liver Physiol* 2000; 1:G126-G131.
- Yang H, Kawakubo K, Wong H and al. *Peripheral PYY inhibits intracisternal TRH-induced gastric acid secretion by acting in the brain*. *AJP - Gastroint and Liver Physiol*, 2000;3:G575-G581.
- Mayor S. *Infusing hormone fragment reduces appetite*. *BMJ*, 2003;327:578.
- Korner J and Aronne LJ. *The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment*. *J. Clin Investig.* 2003;111:565-570.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM and al. *Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36*. *New England J of Med*, 2003;Vol 349:941-948.
- Onaga T, Zabielski R and Kato S. *Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract*. *Peptides*, 2002;Vol23: Issue 2:279-290.
- El-Salhy M, Suhr O and Danielsson A. *Peptide PYY in gastrointestinal disorders*. *Peptides*, 2002; Vol:23:2:397-402.
- Playford RJ, Mehta S, Upton P and al. *Effect of peptide YY on human renal function*. *AM J Physiol Renal Physiol*, 1995;268:F754-F759.