

# Rola przewodu pokarmowego w regulacji stężenia hormonu głodu – greliny – u pacjentów żywionych pozajelitowo i dojelitowo

The role of the digestive tract in the regulation of hunger hormone (ghrelin) concentration in patients nourished parenterally and enterally

Marlena Jakubczyk<sup>1</sup>, Krzysztof Kusza<sup>1,2</sup>, Stanisław Dąbrowiecki<sup>3</sup>, Alicja Rzepka<sup>1</sup>, Przemysław Baranowski<sup>1,4</sup>, Kinga Lis<sup>5</sup>, Agnieszka Pater<sup>5</sup>, Zbigniew Szkulmowski<sup>1</sup>, Grażyna Odrowąż-Sypniewska<sup>5</sup>, Przemysław Paciorek<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (5): 323–327

DOI: 10.5114/pg.2011.25383

**Słowa kluczowe:** grelina, żywienie pozajelitowe, żywienie dojelitowe.

**Key words:** ghrelin, parenteral nutrition, enteral nutrition.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Marlena Jakubczyk, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.: +48 52 585 47 50, faks: +48 52 585 40 22, e-mail: kikanest@cm.umk.pl

## Streszczenie

**Wstęp:** Grelina jest hormonem peptydowym wydzielanym głównie w żołądku. Jej stężenie zwiększa się w okresie głodu, natomiast zmniejsza się po przyjęciu pokarmu.

**Cel:** Ocena wpływu żywienia poprzez przewód pokarmowy i żywienia dożylnego na stężenie greliny w surowicy oraz wpływu parametrów antropometrycznych, biochemicznych i realizowanej podaży kalorycznej na stężenie tego hormonu.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 124 pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1 w Bydgoszczy, żywionych pozajelitowo (grupa I;  $n = 78$ ) lub dojelitowo (grupa II;  $n = 46$ ). U pacjentów oceniono masę ciała, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), obliczono należną masę ciała (*ideal body weight* – IBW), zapotrzebowanie energetyczne metodą Harissa-Benedicta zarówno dla obecnej masy ciała, jak i IBW, podaż kaloryczną, stosunek podaży kalorycznej do oszacowanego zapotrzebowania, podaż glukozy, lipidów, białka oraz obecne stężenia glukozy, triglicerydów i albumin w surowicy. Stężenie greliny oznaczono testem Elisa.

## Abstract

**Introduction:** Ghrelin is a peptide hormone secreted mostly in the stomach. Its concentration increases at the time of hunger and decreases after eating.

**Aim:** To evaluate the influence of nutrition through the alimentary canal and intravenously on the ghrelin concentration in blood serum and to evaluate the effect of anthropometric and biochemical parameters and caloric supply on the concentration of the above-mentioned hormone.

**Material and methods:** The research involved 124 patients hospitalized in Bydgoszcz at University Hospital no. 1, nourished parenterally (group I;  $n = 78$ ) or intestinally (group II;  $n = 46$ ). The patients were weighed and the following were determined: body mass index (BMI), ideal body weight (IBW), energetic demand by means of the Harris-Benedict method both for the present weight and for IBW, caloric supply, the ratio of caloric supply to the assessed demand, supply of glucose, lipid and protein as well as the present level of glucose, triglycerides and albumin in blood serum. The level of ghrelin was measured by means of the Elisa test.

**Wyniki:** Średnie stężenie greliny w grupie I wynosiło 194,277 pg/dl (mediana 159,776 pg/dl, zakres wartości 12,1–925,310 pg/dl), natomiast w grupie II – 219,978 pg/dl (mediana 272,19 pg/dl, zakres wartości 35,0–790,8 pg/dl). Różnice były nieistotne statystycznie ( $p = 0,5547$ ). Wykazano istotną statystycznie odwrotną zależność stężenia greliny od podaży glukozy oraz stężenia w surowicy triglicerydów i białka całkowitego. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie korelacji w stosunku do podaży kalorycznej, podaży białka, lipidów oraz stężenia glukozy w surowicy.

**Wnioski:** Żywnienie poprzez przewód pokarmowy i dożylne powoduje analogiczną stymulację wydzielania greliny w przewodzie pokarmowym. Stężenie tego hormonu w surowicy ujemnie koreluje z masą ciała i BMI. Zmniejszone stężenie greliny (uczucie sytości) wiąże się z podażą glukozy oraz dużymi stężeniami białka i lipidów w surowicy, nie stwierdzono natomiast zależności stężenia hormonu od realizowanej podaży kalorycznej.

## Wstęp

Grelina jest hormonem przewodu pokarmowego odkrytym w 1999 r. przez grupę japońskich badaczy pod kierunkiem Kojimy [1]. Na podstawie badań stwierdzono, że jest ona fizjologicznym inicjatorem posiłku – obserwowano bardzo wyraźne przedposiłkowe zwiększenie i poposiłkowe zmniejszenie stężenia krążącej greliny [2, 3]. Jest to hormon polipeptydowy składający się z 28 aminokwasów o masie cząsteczkowej 3314 kD. Grelina aktywna biologicznie, zawiera n-oktaacelową grupę seryny, występuje w postaci acylowanej i nieacylowanej. Pierwsza ma działanie endokrynnie, druga natomiast wpływa na układ krążenia i proliferację komórek. W 80% obie postacie wydzielane są w przewodzie pokarmowym, głównie przez komórki warstwy okładzinowej żołądka (*X/A-like cells*), oraz w jelicie cienkim [1, 4]. Wydzielana jest w sposób pulsacyjny, w rytmie dobowym z nadierem przypadającym pomiędzy 9.00 a 10.00 rano i szczytem między północą a godziną 2.00, z łączną liczbą pulsów 22 na dobę [5]. Poza przewodem pokarmowym mniejsze ilości greliny są syntezowane przez neurony jądra łukowatego podwzgórza, przysadkę, nerki, trzustkę, łożysko, serce i komórki układu immunologicznego. Receptory dla greliny znajdują się w podwzgórzu, pniu mózgu, przysadce mózgowej, sercu, przewodzie pokarmowym i adipocytach [6]. Grelina stymuluje pobór pokarmu przez aktywację neuronów NPY/AgRP w jądrze łukowatym i neurony w części bocznej podwzgórza produkujące oreksyny [7]. Wykazano, że pobudzenie apetytu oraz wydzielanie hormonu wzrostu odbywa się przez działanie na nerw błędny. Zablockowanie gałązek żołądkowych nerwu błędnego znosi działanie greliny [8]. W okresie głodu stężenie greliny w osoczu wzrasta, powodując narastające uczucie głodu. Po

**Results:** Average concentration of ghrelin in group I was 194.277 pg/dl (median 159.776 pg/dl, range 12.1–925.310 pg/dl). In group II the average concentration was 219.978 pg/dl (median 272.19 pg/dl, range 35.0–790.8 pg/dl). The differences were not statistically significant ( $p = 0.5547$ ). A statistically significant inverse dependence of ghrelin concentration on glucose supply and concentration of triglycerides and protein in blood serum was found. However, the correlations compared to the caloric supply, protein and lipid supply and glucose concentration in blood serum were not evaluated.

**Conclusions:** Nutrition by means of the alimentary canal and intravenously causes analogical stimulation of ghrelin secretion in the digestive tract. The concentration of ghrelin in blood serum correlates negatively with body weight and BMI. Decreased ghrelin concentration (a feeling of satiety) correlates with glucose supply and high protein and lipid concentration in blood serum; however, there is a lack of dependence of hormone concentration on the caloric supply.

przyjęciu pokarmu szybko się zmniejsza [9]. Dożylne podanie greliny u ludzi wpływa na zwiększenie apetytu i poboru pożywienia o ok. 28%, nie zmieniając poziomu sytości [10]. Stężenie greliny w surowicy zwiększa się w stanach niedożywienia, anoreksji, głodzenia, a zmniejsza się w stanach równowagi energetycznej, takich jak: przyjmowanie pokarmu, hiperglikemia i otyłość [5, 11, 12]. Niewiele jest publikacji na temat stężenia greliny u pacjentów żywionych klinicznie, zwłaszcza dożylnie, dotyczą one głównie badań doświadczalnych na zwierzętach, kliniczne natomiast przeprowadzane były w nielicznych grupach pacjentów.

## Cel

Celem pracy były ocena wpływu żywienia poprzez przewód pokarmowy i żywienia dożylnego na stężenie greliny w surowicy oraz ocena wpływu parametrów antropometrycznych, biochemicznych oraz realizowanej podaży kalorycznej na stężenie tego hormonu.

## Materiał i metody

Do badania włączono 124 pacjentów hospitalizowanych w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1 w Bydgoszczy, żywionych pozajelitowo lub dojelitowo. W badanej grupie było 48 kobiet i 76 mężczyzn w wieku 13–94 lat. Czas ich hospitalizacji, do momentu włączenia do badania, wynosił 13–180 dni. Leczeniu operacyjnemu poddano 63 pacjentów (do badania włączono chorych w 1–52. dobie po zabiegu). W tabeli I przedstawiono choroby podstawowe pacjentów. Chorych podzielono na 2 grupy w zależności od drogi żywienia. Grupę I stanowili pacjenci żywieni pozajelitowo ( $n_1 = 78$  chorych), grupę II natomiast pacjenci żywieni dojelitowo dietami przemysłowymi w systemie 20-godzinnych wlewow ( $n_2 = 46$  chorych).

U pacjentów oceniono masę ciała, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), należną masę ciała (*ideal body weight* – IBV), zapotrzebowanie energetyczne metodą Harissa-Benedicta zarówno dla obecnej masy ciała, jak i IBV, podaż kaloryczną, stosunek realizowanej podaży kalorycznej do oszacowanego zapotrzebowania, podaż glukozy, lipidów, białka oraz obecne stężenie glukozy, triglicerydów i albumin w surowicy. Stężenie greliny oznaczono testem Elisa.

W badaniu przeanalizowano różnicę stężenia greliny całkowitej u pacjentów żywionych pozajelitowo i dojelitowo. Oceniono wartość stężenia tego hormonu w zależności od masy ciała, BMI, podaży kalorycznej, podaży glukozy, lipidów i białka lub aminokwasów oraz stężenia albumin, triglicerydów i glukozy w surowicy.

Analizę różnic między grupami, ze względu na niespełnione założenia dla testów parametrycznych, przeprowadzono na podstawie testu Kruskala-Wallisa oraz *U* Mana-Whitneya. Zgodność rozkładu analizowanych zmiennych z rozkładem normalnym badano z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka oraz Kołmogorowa-Smirnowa. Po usunięciu punktów odstających obliczono współczynniki korelacji prostej. Dla współczynników oszacowano wartość *p*.

Na badania uzyskano zgodę komisji bioetycznej przy *Collegium Medicum* w Bydgoszczy – KB 462/2009.

## Wyniki

Średnie stężenie greliny w grupie I wynosiło 194,277 pg/dl (mediana 159,776 pg/dl, zakres wartości 12,1–925,310 pg/dl), natomiast w grupie II – 219,978 pg/dl (mediana 272,19 pg/dl, zakres wartości 35,0–790,8 pg/dl). Różnice były nieistotne statystycznie ( $p = 0,5547$ ) (ryc. 1).

Średnia masa ciała badanych wynosiła 72,8 kg (zakres wartości 25–120 kg), z czego w grupie I – 63,38 kg, a w grupie II – 76,88 kg. Wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację pomiędzy stężeniem greliny a masą ciała ( $p = 0,03$ ). Średnia wartość BMI kształtowała się na poziomie 25,5 kg/m<sup>2</sup> (zakres wartości 11–41 kg/m<sup>2</sup>), w tym w grupie I wynosiła 24,5 kg/m<sup>2</sup>, a w grupie II – 27,12 kg/m<sup>2</sup>. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem greliny a wartością BMI ( $p = 0,04$ ) w całej grupie. Średnia wartość IBV w całej grupie kształtowała się na poziomie 66,13 kg.

Średnie zapotrzebowanie energetyczne oszacowane wg wzoru Harissa-Benedicta dla obecnej masy ciała wynosiło 1457,5 kcal/dobę (zakres wartości 931–2188,97 kcal), z czego w grupie I – 1428,8 kcal, a w grupie II – 1509,66 kcal. W przypadku IBV średnie zapotrzebowanie energetyczne wg powyższego wzoru kształtowało się na poziomie 1378,97 kcal (zakres wartości

**Tabela I.** Choroba podstawowa pacjentów z analizowanej grupy

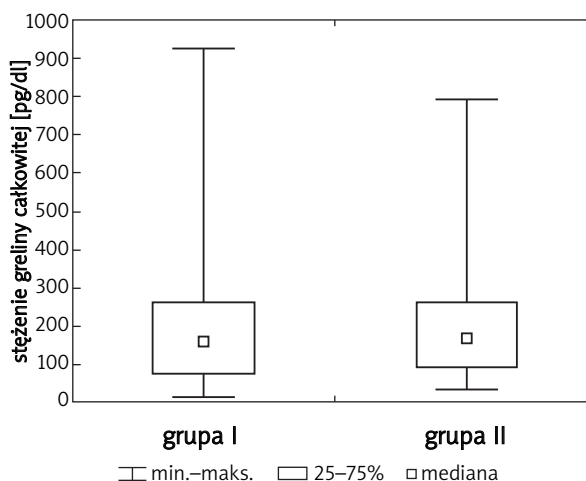
**Table I.** Underlying disease of patient group

Choroba podstawowa	Liczba pacjentów
choroba nowotworowa	32
niedrożność lub krwawienia z przewodu pokarmowego	21
ostre zapalenie trzustki	8
niewydolność oddechowa	17
niewydolność krążenia	12
zabieg naczyniowy	14
zabieg neurochirurgiczny	12
uraz wielonarządowy	8

989–2051,47 kcal), w tym w grupie I wynosiło 1412,59 kcal, a w grupie II – 1448,63 kcal.

Realizowana podaż kaloryczna u pacjentów w całej analizowanej grupie wynosiła średnio 1364 kcal/dobę (zakres wartości 448–3359 kcal/dobę), z czego w grupie I – 1390,5 kcal/dobę, a w grupie II – 1318,5 kcal/dobę. Średni współczynnik realizowanej podaży kalorycznej do oszacowanego zapotrzebowania dla obecnej masy ciała wynosił 0,92 (w grupie I – 1,00, w grupie II – 0,91), natomiast obliczony dla IBV w całej analizowanej grupie – 1,00 (odpowiednio w grupie I – 1,00, a w grupie II – 0,98).

Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem greliny (w całej grupie) a podażą kaloryczną ( $p_1 = 0,19$ ), stężeniem greliny a stosunkiem zapotrzebowania realizowanego do oszacowanego dla



**Ryc. 1.** Stężenie greliny całkowitej u pacjentów żywionych pozajelitowo i dojelitowo ( $p = 0,055$ ; NS)

**Fig. 1.** Ghrelin concentration in patients nourished parenterally and enterally ( $p = 0,055$ ; NS)

obecnej masy ciała ( $p_2 = 0,764$ ) oraz stężeniem greliny a stosunkiem zapotrzebowania realizowanego do oszacowanego dla IBV ( $p_3 = 0,704$ ). Również w poszczególnych grupach nie stwierdzono istotnych zależności – w grupie I  $p_1 = 0,12$ ,  $p_2 = 0,653$  i  $p_3 = 0,587$ , natomiast w grupie II  $p_1 = 0,21$ ,  $p_2 = 0,629$  i  $p_3 = 0,496$ .

Średnia podaż glukozy wynosiła 175,1 g (zakres wartości 61–320 g), z czego w grupie I – 178 g, a w grupie II – 170 g. Wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację pomiędzy podażą glukozy w żywieniu a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,04$ ). Średnia podaż białka lub aminokwasów kształtowała się na poziomie 61,4 g (zakres wartości 16–121 g), w tym w grupie I – 65,02 g, a w grupie II – 54,86 g. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy podażą białka lub aminokwasów w żywieniu a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,11$ ). Średnia podaż lipidów wynosiła 43,7 g (zakres wartości 0–123 g), z czego w grupie I – 41 g, a w grupie II – 48,5 g. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy podażą lipidów w żywieniu a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,11$ ).

Średnie stężenie glukozy w surowicy wynosiło 175,1 g (zakres wartości 77–307 mg/dl, u 1 pacjenta 829 mg/dl pomimo niewielkiej podaży), w tym w grupie I – 151,8 g, a w grupie II – 154 mg/dl. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem glukozy a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,09$ ). Średnie stężenie białka w surowicy kształtowało się na poziomie 5,13 g/dl (zakres wartości 3–7,4 g/dl), z czego w grupie I – 4,9 g/dl, a w grupie II – 5,5 g/dl. Wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację pomiędzy stężeniem białka a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,03$ ). Średnie stężenie albumin w surowicy wynosiło 2,46 g/dl (mediana 2,3 g/dl), w tym w grupie I – 2,43 g/dl (mediana 2,3 g/dl), a w grupie II – 2,51 g/dl (mediana 2,2 g/dl), natomiast zakres wartości mieścił się w granicach 1,4–5,9 g/dl. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem albumin a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,07$ ). Średnie stężenie triglicerydów w surowicy kształtowało się na poziomie 140,26 mg/dl (mediana 78 mg/dl), z czego w grupie I – 177,63 mg/dl (mediana 110 mg/dl), a w grupie II – 98,77 mg/dl (mediana 89 mg/dl), natomiast zakres wartości mieścił się w granicach 49–980 mg/dl (surowicy lipemicznej). Wykazano istotną statystycznie odwrotną korelację pomiędzy stężeniem triglicerydów a stężeniem greliny w surowicy w całej grupie ( $p = 0,02$ ).

## Omówienie

W badaniach własnych nie wykazano różnic dotyczących stężenia greliny całkowitej w zależności od typu

prowadzonego leczenia żywieniowego (enteralnego lub parenteralnego).

Leczenie żywieniowe jest integralną częścią procesu leczniczego mającego na celu dostarczenie niezbędnych składników odżywczych, elektrolitów, witamin oraz mikroelementów pacjentom, którzy w sposób naturalny nie mogą przyjmować pokarmów. Leczenie żywieniowe można prowadzić poprzez dostęp do prawidłowo funkcjonującego fragmentu przewodu pokarmowego, np. bezpośrednio do żołądka, dwunastnicy lub jelita czczego, zarówno przez zgłębnik, jak i poprzez wytworzoną (chirurgicznie bądź endoskopowo) przetokę, lub pozajelitowo przez dostęp naczyniowy (centralny lub obwodowy). Zapotrzebowanie jest takie samo, niezależnie od tego, w jaki sposób dostarcza się produkty odżywcze – czy jest to prawidłowo prowadzona dieta, żywienie dojelitowe dietami przemysłowymi czy żywienie pozajelitowe [13]. Zaletą tego typu odżywiania jest natomiast możliwość precyzyjnego obliczenia podaży zarówno ilościowej, jak i jakościowej żywienia, co pozwala określić poszczególne czynniki wpływające na uczucie głodu.

W badaniach własnych średnie stężenie greliny w grupie I wynosiło 194,277 pg/dl, a w grupie II – 219,978 pg/dl, natomiast zakres wartości był szeroki – od 12,1 pg/dl do 925,310 pg/dl. Znacznie większe wartości stężenia tego hormonu u ludzi oszacował Guo i wsp. Według autorów stężenie całkowitej greliny u dorosłego człowieka wynosi 650 pg/ml, a po spożyciu posiłku – 400 pg/dl, u ludzi otyłych natomiast odpowiednio 450 pg/dl i 300 pg [14].

Brak różnic w stężeniu greliny w zależności od tego, czy w żywieniu wykorzystywano przewód pokarmowy czy nie, przemawia za brakiem wpływu receptorów znajdujących się w przewodzie pokarmowym na uczucie sytości. Istotne zależności o charakterze przeciwnym wykazano wyłącznie w stosunku do podaży glukozy oraz stężenia białka i lipidów w surowicy. Nie stwierdzono natomiast istotnych korelacji z podażą kaloryczną, białkową, lipidów oraz stężeniem glukozy w surowicy.

Podobne wyniki, ale w badaniach laboratoryjnych, uzyskali Qader i wsp. Przez 8 dni stosowali u szczurów żywienie pozajelitowe, grupą kontrolną były zwierzęta żywione drogą naturalną. W badaniu nie wykazano istotnych różnic w zależności od drogi podaży żywienia. Istotną zależność wykazano jedynie w stosunku do stężenia lipidów w surowicy [15]. Brak wpływu drogi podaży żywienia na stężenie greliny wykazali również Borer i wsp., którzy badania prowadzili u 10 pacjentów [16]. Identyczne wyniki w zależności od podaży lipidów i glukozy otrzymali Prodam i wsp. prowadzący badania u 6 zdrowych ochotników, których żywiono pozajelitowo. Oznaczano stężenia greliny na czczo, po 12-godzinnej przerwie, w chwili włączenia żywienia, po 30,

60 i 120 min. U wszystkich chorych obserwowano znaczny wzrost stężenia greliny na czczo, natomiast zmniejszenie stężenia korelowało z podażą glukozy, a nie lipidów [17]. Duże stężenie greliny u pacjentów, którzy przez 48 godz. nie otrzymywali pokarmu, stwierdzili również Pasiakos i wsp. [18].

W badaniach własnych wykazano istotną odwrotną korelację stężenia greliny w surowicy z masą ciała i BMI. Według Cummings i wsp. u osób otyłych stężenie greliny w surowicy jest mniejsze niż u osób szczupłych i koreluje ujemnie z wartością BMI [9]. Odwrotne zjawisko obserwowali Hansen i wsp. Wykazali oni zwiększenie stężenia greliny po redukcji masy ciała. Mechanizm ten tłumaczyli procesem kontregulacyjnym, zapobiegającym dalszemu zmniejszeniu masy ciała [19].

Badania własne były prowadzone u osób, które nie mogły być żywione w sposób fizjologiczny. Ze względu na to, że badania obejmowały dużą grupę pacjentów, w której precyzyjnie określono podaż poszczególnych składników, autorzy pracy uwzględnili drogę podaży żywienia. W praktyce wyniki tego badania mogą być wykorzystane w planowaniu leczenia otyłości, która obecnie osiąga rozmiar epidemii.

## Wnioski

Żywienie poprzez przewód pokarmowy i dożylne powoduje analogiczną stymulację wydzielania greliny w przewodzie pokarmowym. Stężenie tego hormonu w surowicy koreluje ujemnie z masą ciała i wartością BMI. Zmniejszone stężenie greliny (uczucie sytości) wiąże się z podażą glukozy oraz dużymi stężeniami białka i lipidów w surowicy, nie stwierdzono natomiast zależności stężenia hormonu od realizowanej podaży kalorycznej.

*Praca wykonana w ramach grantu BW UMK 10/2010.*

## Piśmiennictwo

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
2. Krakowczyk H. Znaczenie greliny w stanach fizjologii i patologii u dzieci. *Pediatr Współ* 2008; 10: 146-9.
3. Otto-Buczowska E. The role of ghrelin in the regulation of energy homeostasis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2005; 11: 39-42.
4. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. 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* 2000; 141: 4255-61.
5. Żwirski-Korczyła K, Pilc K, Suchanek R, et al. Ghrelin – gastrointestinal hormone with multiple functions. *Diagn Lab* 2005; 41: 387-402.
6. Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. *Minevra Endocrinol* 2002; 27: 243-56.
7. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
8. Murray CD, Booth CE, Bulmer DC, et al. Ghrelin augments afferent response to distension in rat isolated jejunum. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 1112-20.
9. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-9.
10. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992.
11. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669-73.
12. Kocetak P, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M. Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu. *Endokrynol Pol* 2009; 60: 296-301.
13. Kusza K. Intensywna terapia. UNI-DRUK, Bydgoszcz-Poznań, 2009; 323-51.
14. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, et al. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875-80.
15. Qader SS, Salehi A, Håkanson R, et al. Long-term infusion of nutrients (total parenteral nutrition) suppresses circulating ghrelin in food-deprived rats. *Regul Pept* 2005; 131: 82-8.
16. Borer KT, Wuorinen E, Ku K, Burant C. Appetite responds to changes in meal content, whereas ghrelin, leptin, and insulin track changes in energy availability. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2290-8.
17. Prodam F, Me E, Riganti F, et al. The nutritional control of ghrelin secretion in humans: the effects of enteral vs. parenteral nutrition. *Eur J Nutr* 2006; 45: 399-405.
18. Pasiakos SM, Caruso CM, Kellogg MD, et al. Appetite and endocrine regulators of energy balance after 2 days of energy restriction: insulin, leptin, ghrelin, and DHEA-S. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1124-30.
19. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 203-6.