LECZENIE RAN 2017;14(4):135–139
© Evereth Publishing, 2017

PRACA POLĄDOWA

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

KINGA SZCZERBA[1] | MICHAŁ JANERKA[1] | PAWEŁ JONCZYK[2] | MAGDALENA POTEMPA[2] | BEATA KANDEFER[2] | MAREK KUCHARZEWSKI[3]

POTENCJALNA ROLA GRELINY W LECZENIU RAN

PROSPECTIVE ROLE OF GHRELIN IN WOUND HEALING

STRESZCZENIE: Grelina, 28-aminokwasowy peptyd, jest hormonem odgrywającym kluczową rolę w regulacji uczucia głodu i sytości. Wpływ na metabolizm ustroju wykazuje również poprzez regulację wydzielania innych hormonów, m.in.: hormonu wzrostu, ACTH, kortyzolu, IGF-1, glukagonu. Ponadto, w wyniku oddziaływania na receptor GHS-R1a w tkankach układu pokarmowego oraz śródbłonka naczyń wielu narządów, grelina ujawnia swoje działanie cytoprotekcyjne oraz antykachektyczne. Odkrycie to skłoniło badaczy do przyjrzenia się temu hormonowi w aspekcie jego udziału w procesie gojenia ran. Efekty badań potwierdziły te przypuszczenia. Istnieje zatem szansa wykorzystania w przyszłości greliny w praktyce klinicznej.

SŁOWA KLUCZOWE: efekt przeciwzapalny, grelina, rany przewlekłe

ABSTRACT: Ghrelin, an 28-amino acid peptide, is a hormone that plays an important role in regulation of hunger and satiety. It controls the metabolism of the human organism by inhibition or stimulation of secretion of other hormones, such as growth hormone, ACTH, cortisol, IGF-1 or glucagon. By stimulating the GHS-R1a receptor in the tissues of the digestive system and endothelium of blood vessels of several body organs ghrelin reveals its cytoprotective and anti-cachectic effect. This finding led scientists to see ghrelin as a potential factor involved in wound healing. Research results confirm the hypotheses, this way creating a chance for the use of ghrelin in future clinical practice.

KEY WORDS: anti-inflammatory effect, chronic wounds, ghrelin

1 Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
2 Studium Doktoranckie, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
3 Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

MAREK KUCHARZEWSKI
Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej,
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze,
e-mail: kucharzewskimarek@poczta.onet.pl

Wpłynęło: 20.05.2017
Zaakceptowano: 28.09.2017
DOI: dx.doi.org/10.15374/LR2017023

WSTĘP

Grelina jest polipeptydowym hormonem zbudowanym z 28 aminokwasów. Jej synteza zachodzi w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, a zwłaszcza w dnie i trzonie żołądka. Znajdujące się tam komórki neuroendokrynne X/A, będące częścią tzw. rozproszonego układu neuroendokrynnego (ang. amine precursor uptake and decarboxylation – APUD), są odpowiedzialne za endokrynne wydzielanie około 65–80% całkowitej ilości greliny w organizmie [1–3]. Inne części przewodu pokarmowego (dwunastnica, jelito czcze, jelito kręte, okrężnica, przełyk, trzustka) są kolejnymi co do ilości miejscami syntezy tego polipeptydowego hormonu w organizmie. Ponadto w niewielkich ilościach grelinę zaobserwowano również w innych narządach organizmu (m.in. w: płucach, nadnerczach, wątrobie, tarczycy, śledzionie, skórze) [4–6].

Grelina powstaje w wieloetapowym procesie syntezy, w którym kluczową rolę odgrywa enzym O-acetylotransferaza greliny (GOAT), odpowiedzialny za posttranslacyjną acetylację trzeciego aminokwasu (seryny) w łańcuchu polipeptydowym hormonu. Część prekursorowa greliny – preprogrelina – zawiera 117 aminokwasów [1, 7–9]. W konsekwencji, zależnie od budowy grupy acylowej znajdującej się przy cząsteczce seryny, wyróżnia się kilka pochodnych omawianego hormonu, z których najliczniej występuje forma peptydu bez obecności

© Evereth Publishing, 2017

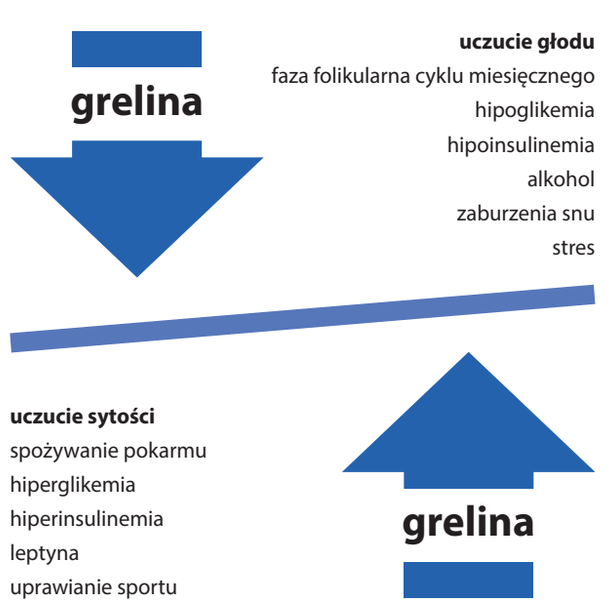
Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

podstawnika (przy wspomnianym aminokwasie), natomiast najaktywniejsza jest postać z grupą oktanylową [2, 10].

Wydzielanie greliny jest uzależnione od wielu czynników (Ryc. 1) [11]. Do najistotniejszych z nich zalicza się: poziom odżywienia, glikemię i insulinemię, styl życia (w tym sposób odżywiania się) oraz aktywność przywspółczulnego układu nerwowego [12]. Na ilość hormonu wydzielaną przez organizm mają również wpływ niektóre stany chorobowe, np.: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca czy ostry zespół wieńcowy, które przyczyniają się do zmniejszenia stężenia greliny we krwi [13].

Grelina wywiera działanie w komórce dzięki zdolności wiązania się do transbłonowego receptora GHS-R1a (ang. growth hormone secretagogues receptor, receptor pobudzający wydzielanie hormonu wzrostu). Jest on sprzężony z białkiem G, którego aktywacja zapoczątkowuje szereg zmian biochemicznych w komórce z udziałem fosfolipazy C (ang. phospholipase C – PLC). Końcowym efektem jest wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i aktywacja wybranych czynników transkrypcyjnych oraz modyfikacja DNA w komórce [14].

Działanie greliny w organizmie jest plejotropowe. Hormon ten stanowi jeden z najsilniejszych czynników pobudzających łaknienie oraz regulujących metabolizm ustroju, dlatego też bywa nazywany hormonem głodu. Pod wpływem greliny dochodzi do nasilonej produkcji oraz wydzielania hormonu wzrostu (ang. growth hormone – GH). Poprzez efekt somatotropowy, a także stymulację wydzielania innych hormonów hiperglikemizujących – tj.: hormonu adrenokortykotropowego (ang. adrenocorticotropic hormone – ACTH), kortyzolu, adrenaliny oraz glukagonu – omawiany hormon przyczynia się do zwiększenia stężenia glukozy we krwi. Dodatkowo w wyniku zdolności do akumulacji glukozy i trójglicerydów w adipocytach, grelina nasila tempo lipogenezy oraz stymuluje proces dojrzewania i różnicowania preadipocytów do dojrzałych komórek tłuszczowych [15].



Ryc. 1. Najważniejsze czynniki determinujące stężenie greliny w organizmie. Opracowano na podstawie [11].

WŁAŚCIWOŚCI CYTOPROTEKCYJNE I ANTYKACHEKTYCZNE GRELINY

Rosnąca liczba doniesień naukowych dowodzi, że grelina ma również działanie cytoprotekcyjne i antykachektyczne wobec komórek wielu narządów (m.in.: żołądka, mózgu, płuc czy trzustki) [16–23].

Dzięki zdolności omawianego hormonu do hamowania procesów zapalnych, między innymi przez aktywację czynników ochronnych (prostaglandyny PGE_2) i pobudzenia proliferacji komórek nabłonka, zastosowanie go w owrzodzeniach żołądka wspomaga proces gojenia ubytków błony śluzowej [21, 22]. Ponadto – zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Brzozowskiego i wsp. – udowodniono, że egzogenna grelina zmniejsza stopień uszkodzonej wskutek działania 75% etanolu błony śluzowej [21].

Wpływ tego hormonu na układ immunologiczny potwierdza obecność receptora grelinowego GHS-R1a na powierzchni komórek układu immunologicznego (neutrofilów, makrofagów, limfocytów T i B). Grelina posiada zdolność do zmniejszania stężenia cytokin prozapalnych – m.in. interleukin (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6) oraz TNF-α (ang. tumor necrosis factor α) – w monocytach i limfocytach T zlokalizowanych w węzłach chłonnych. Dodatkowo hamuje proliferację limfocytów T, a dzięki zmniejszeniu ilości chemokin przeciwdziała przyleganiu monocytów do komórek śródbłonka naczyniowego [24, 25]. Grelina wykazuje ochronny i wazodylatacyjny wpływ na śródbłonek naczyniowy poprzez redukcję wewnętrznej ekspresji endoteliny-1 i wzrost aktywności śródbłonkowej formy syntazy tlenku azotu (ang. endothelial nitric oxide synthase – eNOS) [26].

W retinopatii cukrzycowej (w fazie wazodegeneracyjnej) grelina zapobiega zmianom niedokrwiennym i pomaga w utrzymaniu spójności naczyń w obrębie siatkówki. Proces ten odbywa się poprzez stymulację wytwarzania naczyniowego czynnika wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor 1 – IGF-1) [27].

Właściwości antyapoptotyczne greliny przypisuje się mechanizmom zdolności do zmniejszania ilości białka Bcl-2, hamowania uwalniania cytochromu C z wnętrza mitochondriów oraz nasilenia syntezy białek kompleksu BAX (ang. Bcl-2 associated X proteins). Zmiany te prowadzą do redukcji puli komórek uczestniczących w programowanej śmierci komórki [28]. Antykachektyczny efekt działania tego hormonu w chorobach przewlekłych udowodniono przede wszystkim u chorych w zaawansowanych stadiach rozwoju

© Evereth Publishing, 2017

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Podział myszy na 5 grup w badaniu Bansala i wsp. Opracowano na podstawie [34].

Grupa I	Grupa II	Grupa III	Grupa IV	Grupa V
Grupa kontrolna	Myszy z TBI	Myszy z TBI leczone greliną	Myszy z TBI leczone VNS	Myszy z TBI leczone VNS i antagonista greliny

procesu nowotworowego, pacjentów z ciężką niewydolnością serca czy przewlekłą chorobą nerek [29, 30].

Lundholm i wsp. przeprowadzili badanie w grupie chorych z zaawansowanym stadium nowotworu przewodu pokarmowego [29]. Aplikując grelinę podskórnie i utrzymując stale podwyższony poziom tego hormonu we krwi, otrzymano pożądany skutek terapeutyczny w badanej grupie. U pacjentów doszło do zwiększenia apetytu, a ich stan ogólny uległ poprawie. Patogenetyczne wyjaśnienie tych zjawisk to przede wszystkim spowolnienie procesów katabolicznych, będących dominującymi przemianami energetycznymi u osób z chorobami wyniszczającymi, jak np. rozsiany proces nowotworowy [29]. Z kolei w badaniach Granaty i wsp. wykazano, że wzrost stężenia greliny prowadzi do zahamowania procesu apoptozy w komórkach β wysp trzustki, a także przyczynia się do promowania ich proliferacji, a co za tym idzie do wydzielania większej ilości jednego z najbardziej anabolicznie działających hormonów w ustroju – insuliny [31].

WPŁYW GRELINY NA PROCES GOJENIA RAN

Efekty oddziaływania greliny w organizmie sugerują jej potencjalny wpływ na proces gojenia różnego typu ran. W badaniu Ceran i wsp. poddano ocenie zdolność tego hormonu do gojenia ran pooperacyjnych u szczurów, u których wykonano anastomozy jelitowe [32]. W grupie badanej roztwór greliny był podawany zwierzętom bezpośrednio na okolicę anastomozy przez okres 7 dni od operacji, podczas gdy w grupie kontrolnej zastosowano sól fizjologiczną. Jak się okazało, w grupie badanej ciśnienie rozrywające połączenie jelitowe oraz stężenie hydroksyproliny były istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo wokół połączeń jelitowych u szczurów leczonych greliną obserwowano mniej nasilony naciek komórek zapalnych [32].

Urazowe uszkodzenie mózgu (ang. traumatic brain injury – TBI) stanowi poważny problem dla systemu ochrony zdrowia. TBI niejednokrotnie jest przyczyną zgonów, długotrwałych hospitalizacji oraz niepełnosprawności. Terapia stosowana obecnie w przypadku urazowego uszkodzenia mózgu polega na prewencji nadmiernego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz optymalnym natlenowaniu i perfuzji tkanek mózgowych [33, 34]. W celu zapobiegania progresji uszkodzenia neuronów, Bansal i wsp. postanowili wykorzystać metodę stymulacji nerwu błędnego (ang. vagal nerve stimulation – VNS) w połączeniu z zastosowaniem greliny, której wydzielanie stymulowane jest przez neuroprzekaźnik acetylocholinę [35]. Miało to na celu otrzymanie większego efektu przeciwzapalnego w porównaniu do zastosowania pojedynczo jednej z tych dwóch metod. Ponadto receptory GHS-R1a zlokalizowane są w grzbietowym jądrze ruchowym nerwu błędnego w mózgu, co pośrednio również może wskazywać na regulację wydzielania omawianego hormonu przez ten nerw [36]. W badaniu Bansala i wsp., przeprowadzonym na myszach, badane osobniki podzielono na 5 grup (Tabela 1) [35]. Uszkodzenie mózgu zasymulowano poprzez uderzanie mózgów zwierząt metalowym prętem o masie 0,25 kg z wysokości 2 cm. Stymulację nerwu błędnego przeprowadzono dzięki laparotomii powyżej linii pośrodkowej ciała. Myszom w grupie otrzymującej grelinę podano dwie dootrzewnowe dawki hormonu bezpośrednio po uszkodzeniu mózgu oraz po czasie jednej godziny. Natomiast zwierzętom z grupy V podano iniekcje dootrzewnowe z selektywnym antagonistą greliny – [D-Lys3]-GHRP-6. Działanie przeciwzapalne hormonu mierzono, oceniając stężenie TNF-α. Najwyższe jego stężenie wykazano w grupie myszy z TBI niepoddanej żadnej terapii (grupa II) oraz w grupie, w której zastosowano VNS i antagonistę greliny (TBI/VNS/GRa). Zarówno wstrzyknięcia egzogennej greliny, jak i stymulacja nerwu błędnego przyczyniały się do zwiększenia stężenia TNF-α, które było na poziomie grupy kontrolnej [36]. Parrish i wsp. wykazali także, że dzięki zastosowaniu VNS udało się obniżyć śmiertelność myszy z sepsą [37]. Wu i wsp. podobny efekt obserwowali po dożylnych iniekcjach greliny. Dodatkowo doszło do zmniejszenia przez ten hormon stężenia cytokin prozapalnych, IL-1 oraz IL-9 [38].

U chorych z sepsą w regulacji przyjmowania pokarmu oraz bilansu energetycznego lub po przebytym zabiegu operacyjnym podkreśla się rolę dwóch hormonów: greliny i leptyny. Podwyższone stężenie leptyny obserwuje się u osób z nadmierną masą ciała, a jej poziom zazwyczaj koreluje ze stopniem otyłości. Udowodniono, że podawanie greliny *in vivo* może poprawiać hemodynamikę i metabolizm ustroju. Może również skutkować potencjalnymi korzyściami terapeutycznymi w stanach zwiększonego katabolizmu związanego z przebytą operacją lub chorobą nowotworową. Nowe badania na zwierzętach skłaniają do zaliczenia greliny oraz leptyny w poczet związków biorących udział w ostrej fazie odpowiedzi zapalnej [39–41].

Celem badania Maruna i wsp. była ocena stężenia greliny i leptyny we krwi oraz ich korelacja w stosunku do ogólnej odpowiedzi zapalnej organizmu [42]. Grupę badaną (dla potrzeby tego badania nazwaną również septyczną) stanowiło 25 mężczyzn w wieku od 32 do 72 lat, poddanych

© Evereth Publishing, 2017

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

dużemu zabiegowi chirurgicznemu w obrębie jamy brzusznej, który był powikłany sepsą. W grupie tej 9 pacjentów przeszło hemipankreatektomię, 11 – resekcję nowotworu jelita grubego, a 5 – uraz wielonarządowy. Żaden z badanych nie chorował na cukrzycę. Grupa kontrolna składała się z 14 zdrowych mężczyzn w przedziale wiekowym 28–42 lata, zaś grupa trzecia liczyła 14 osób będących po zabiegach chirurgicznych, u których nie wystąpiły powikłania. W grupie septycznej zaobserwowano istotne statystycznie większe stężenia greliny i leptyny – w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono także pozytywną korelację ich stężenia ze stężeniem cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-6) oraz białkiem C-reaktywnym (CRP). W grupie trzeciej zależność ta była słabiej wyrażona. W badaniu nie odnotowano natomiast znaczącej korelacji pomiędzy stężeniami greliny i leptyny a poziomem IL-1β [42].

W badaniu przeprowadzonym przez Alnemri i wsp. jako główny czynnik, mający wpływ na śmiertelność w przypadku sepsy u chorych w stanie krytycznym, podawano ostrą niewydolność nerek [43]. Dotychczas dominuje pogląd, że patogenezą septycznego uszkodzenia nerek jest niewydolność hemodynamiczna oraz niedotlenienie, jednak najnowsze badania na pierwszym miejscu stawiają stan zapalny oraz nasiloną apoptozę nefronów. Programowana śmierć komórek cewek nerkowych może być indukowana przez hipoksję, toksyny egzogenne, mediatory komórkowe, a także – co wykazano w badaniach na modelach zwierzęcych – również hiperglikemię. Dlatego też w najnowszych doniesieniach dotyczących leczenia niewydolności nerek nakazuje się zwrócić uwagę na działania terapeutyczne zmierzające do supresji stanu zapalnego. Metodą umożliwiającą powyższe założenie jest np. hemofiltracja, dzięki której dochodzi do usunięcia cytokin prozapalnych. Doniesienia wskazują, że grelina, hamująca sekrecję tych cytokin, może pośrednio nieść obiecujące efekty w przypadku ostrej septycznej niewydolności nerek [43, 44].

U chorych cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego dochodzi do nadmiernej aktywacji układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron). Aktywowana w zbyt dużej ilości angiotensyna II (AII) jest odpowiedzialna za dysfunkcję komórek endotelialnych w naczyniach wieńcowych oraz przyczynia się do formowania i pękania płytek miażdżycowych [45]. Doniesienie Bin i wsp. miało na celu określić protekcyjną rolę greliny na ludzkie komórki endotelialne pochodzące z żyły pępkowej (ang. human umbilical vein endothelial cells – HUVEC) przed ich uszkodzeniem wywołanym przez angiotensynę II w warunkach *in vitro* [46]. W tym celu szczepy komórek HUVEC-12 podzielono na grupy badane. Grupa I była inkubowana przez 24 godziny na podłożu z AII, zaś grupę II przed inkubacją poddano działaniu greliny. Grupa III zawierała komórki endotelialne w zawiesinie greliny oraz antagonisty receptora grelinowego, GHRP-6, które również poddane zostały dobowej inkubacji z angiotensyną II. Wynik badania dowodzi, że AII nasilała apoptozę komórek endotelium oraz działała wazokonstrykcyjnie poprzez zmniejszenie aktywności syntazy tlenku azotu. W grupie komórek poddanych działaniu greliny zaobserwowano – proporcjonalne do jej stężenia – obniżenie wskaźnika apoptozy względem grupy I oraz lepszą żywotność komórek. Z kolei w grupie III działanie to zostało zniesione przez antagonistę receptora grelinowego. Zatem sugeruje się, że omawiany hormon zmniejsza stres oksydacyjny oraz ogranicza dysfunkcję komórek endotelium poprzez działanie na blokowany w tym wypadku receptor dla angiotensyny II. Grelina hamuje aktywność enzymów biorących udział w zjawisku stresu oksydacyjnego, a ponadto wykazuje efekt wazodylatacyjny przez dodatni wpływ na endotelialną syntezę tlenku azotu [46].

Działanie greliny ograniczające proces zapalny obserwowano również w badaniach przeprowadzonych u bydła, w subklinicznym zapaleniu wymion. Zapalenie gruczołu mlecznego u bydła może być przyczyną poważnych problemów ekonomicznych. W przypadku subklinicznego procesu zapalnego notuje się spadek produkcji mleka w granicach 3–26% [47, 48]. Obecne w mleku krowim grelina i kwas orotowy wykazują właściwości stymulujące wzrost komórek, przyspieszające gojenie ran oraz kontrolowanie stanu zapalnego [49–51]. Badanie Karatas i wsp. miało na celu określić stężenie tych związków w surowicy krwi oraz mleku u 21 krów mlecznych z cechami zapalenia wymion [52]. Grupę kontrolną stanowiło 21 osobników nieposiadających laboratoryjnych cech toczącego się procesu zapalnego. Otrzymane wyniki dowodzą, że stężenie greliny w mleku i surowicy krwi było znacząco wyższe u krów z cechami zapalenia. Wykazano u nich również podwyższony poziom kwasu orotowego. Zaprezentowane dane potwierdzają związek greliny i kwasu orotowego z regulacją procesu gojenia tkanek. Oznaczanie stężenia greliny i kwasu orotowego może mieć zastosowanie w szybszym wykrywaniu subklinicznych przypadków zapalenia wymion u krów. Jednak rola omawianego hormonu jako czynnika wykrywającego subkliniczne stany zapalne u ludzi wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Grelina jest hormonem o działaniu wielokierunkowym. Efekt regulujący metabolizm ustroju, który ten hormon wywiera w wielu płaszczyznach, wydaje się nie do przecenienia. Ponadto cytowane wyniki badań naukowych dowodzą, że grelina może być skuteczna w leczeniu różnego typu ran. Możliwe jest to głównie dzięki zdolności do redukowania nasilenia stanu zapalnego, jaki tworzy się w środowisku rany. Zatem efekt wspomagający proces gojenia nie jest wyłącznie potencjalny i teoretyczny. Jednak aby takie zastosowanie greliny w praktyce klinicznej stało się powszechne, potrzebne są kolejne badania oceniające jej potencjał

© Evereth Publishing, 2017

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

w leczeniu określonych rodzajów ran oraz dalsze badania skupiające się na podaży optymalnej dawki tego hormonu.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Gurgul E. Ekspresja ghreliny i obestatyny w różnych stanach funkcjonalnych tarczycy. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań, 2011.
2. Pietrzak P, Komunia A, Godlewski MM et al. Wpływ greliny na przewód pokarmowy. Prz Gastroenterol 2007;4:185–191.
3. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasik-Krótki J. Grelina – strażnik równowagi energetycznej. Psychiatr Pol 2006;40(1):119–128.
4. Dembiński A, Warzecha Z. Grelina – hormon żarłoczności? Kosmos 2010;59(3–4):297–304.
5. Kędzia A, Przybyszewska W. Grelina – nowy hormon zaangażowany w regulację wzrastania i homeostazę metaboliczną ustroju. Endokrynol Ped 2007;20(3):53–60.
6. Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemona H. Rola greliny w organizmie. Post Hig Med Dosw 2011;65:1–7.
7. Gutierrez JA, Willency JA, Knierman MD et al. From ghrelin to ghrelin's O-acyl transferase. Methods Enzymol 2012;514:129–146.
8. Sejm I, Jeffery PL, de Amorim L et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is expressed in prostate cancer tissues and cell lines and expression is differentially regulated *in vitro* by ghrelin. Reprod Biol Endocrinol 2013;11:70.
9. Gahete MD, Rincón-Fernández D, Villa-Osaba A et al. Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological insight. J Endocrinol 2013;220(1):R1–R24.
10. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post translational processing. J Biol Chem 2003;278(1):64–70.
11. Jonczyk P, Potempa M, Janerka M, Kucharzewski M. Grelina – hormon regulujący metabolizm energetyczny ustroju. Część I. Synteza, wydzielanie, mechanizm działania, znaczenie kliniczne. Med Metabol 2014;18(3):66–73.
12. Olszewski W, Głuszek J. Antagoniści greliny w terapii cukrzycy typu 2 – czy jest to bezpieczna droga? Prz Kardiodiabetol 2010;5(2):98–105.
13. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. Diabetes 2003;52(10):2546–2553.
14. Mear Y, Enjalbert A, Thirion S. GHS-R1a constitutive activity and its physiological relevance. Front Neurosci 2013;7:87.
15. Fijałkowski F, Jarzyna R. Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu. Post Hig Med Dosw 2010;64:231–243.
16. Granata R, Settanni F, Biancone L et al. Acylated and unacylated ghrelin promote proliferation and inhibit apoptosis of pancreatic β-cells and human islets: involvement of 3′,5′-cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, extracellular signal-regulated kinase 1/2, and phosphatidyl inositol 3-kinase/Akt signaling. Endocrinology 2007;148(2):512–529.
17. Zhang Y, Ying B, Shi LX et al. Ghrelin inhibit cell apoptosis in pancreatic β cell line HIT-T15 via mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathways. Toxicology 2013;237(1–3):194–202.
18. Konturek PC, Brzozowski T, Pajdo R et al. Ghrelin – a new gastroprotective factor in gastric mucosa. J Physiol Pharmacol 2004;55(2):325–336.
19. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. J Cell Biol 2002;159(6):1029–1037.
20. Dieci E, Casati L, Pagani F, Celotti F, Sibilia V. Acylated and unacylated ghrelin protect MC3T3-E1 cells against tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative injury: pharmacological characterization of ghrelin receptor and possible epigenetic involvement. Amino Acids 2014;46(7):1715–1725.
21. Brzozowski T, Szlachcic A, Pajdo R et al. Role of new appetite hormones ghrelin, orexin-A and obestatin in the mechanism of healing of chronic gastric ulcers. In: Chai J (ed.). Peptic Ulcer Disease. InTech, Croatia, 2011.
22. Fahim MA, Kataya H, El-Kharrag R, Amer D, al-Ramadi B, Karam SM. Ghrelin attenuates gastrointestinal epithelial damage induced by doxorubicin. World J Gastroenterol 2011;17(33):3836–3841.
23. Jonczyk P, Potempa M, Janerka M, Kucharzewski M. Grelina – niewielki peptyd, wielkie możliwości. Edukacja Biologiczna i Środowiskowa 2015;2:38–50.
24. Miyake S, Yamamura T. Ghrelin: friend or foe for neuroinflammation. Discov Med 2009;8(41):64–67.
25. De Winter BY, De Man JG. Interplay between inflammation, immune system and neuronal pathways: effect on gastrointestinal motility. World J Gastroenterol 2010;16(44):5523–5535.
26. Deng B, Fang L, Chen X, Xie X. Effect of ghrelin on angiotensin II induced human umbilicus vein endothelial cell oxidative stress and endothelial cell injury. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2010;35(10):1037–1047.
27. Zaniolo K, Sapieha P, Shao Z et al. Ghrelin modulates physiologic and pathologic retinal angiogenesis through GHSR-1a. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(8):5376–5386.
28. Chung H, Kim E, Lee DH et al. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. Endocrinology 2007;148(1):148–159.
29. Lundholm K, Gunnebo L, Körner U et al. Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. Cancer 2010;116(8):2044–2052.
30. Jonczyk P, Potempa M, Janerka M, Kucharzewski M. Grelina – hormon o charakterze „antykachektycznym"? Post Żyw Klin 2015;11(3):20–27.
31. Granata R, Baragli A, Settanni F, Scarlatti F, Ghigo E. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. J Mol Endocrinol 2010;45(3):107–118.
32. Ceran C, Aksoy RT, Gülbahar O, Oztürk F. The effects of ghrelin on colon anastomosis healing in rats. Clinics 2013;68(2):239–244.
33. McGarry LJ, Thompson D, Millham FH et al. Outcomes and costs of acute treatment of traumatic brain injury. J Trauma 2002;53(6):1152–1159.
34. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma 2007;24(Suppl. 1):S7–S13.
35. Bansal V, Ryu SY, Lopez N et al. Vagal stimulation modulates inflammation through a ghrelin mediated mechanism in traumatic brain injury. Inflammation 2012;35(1):214–220.
36. Zhang W, Lin TR, Hu Y et al. Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. J Physiologie 2004;559:729–737.
37. Parrish WR, Rosas-Ballina M, Gallowitsch-Puerta M et al. Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. Mol Med 2008;14(9–10):567–574.
38. Wu R, Dong W, Cui X et al. Ghrelin down-regulates proinflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. Ann Surg 2007;245(3):480–486.
39. Van der Toorn FM, Janssen JA, de Herder WW, Broglio F, Ghigo E, van der Lely AJ. Central ghrelin production does not substantially contribute to systemic ghrelin concentrations: a study in two subjects with active acromegaly. Eur J Endocrinol 2002;147:195–199.
40. Chang L, Du JB, Gao LR, Pang YZ, Tang CS. Effect of ghrelin on septic shock in rats. Acta Pharmacol Sin 2003;24(1):45–49.
41. Wu R, Zhou M, Cui X, Simms HH, Wang P. Ghrelin clearance is reduced at the late stage of polymicrobial sepsis. Int J Mol Med 2003;12(5):777–781.
42. Maruna P, Gürlichm R, Frasko R, Rosicka M. Ghrelin and leptin elevation in postoperative intra-abdominal sepsis. Eur Surg Res 2005;37(6):354–359.
43. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW et al. ICE/CED-3 protease nomenclature. Cell 1996;87(2):171.
44. Wang W, Bansal S, Falk S, Ljubanovic D, Schrier RW. Ghrelin protects mice against endotoxemia-induced acute kidney injury. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297:F1032–F1037.
45. Heeneman S, Sluimer JC, Daemen MJ. Angiotensine-converting enzyme and vascular remodeling. Circ Res 2007;101(5):441–454.
46. Bin D, Li F, Xiaobin C, Meifang C, Xiumei X. Effect of ghrelin on angiotensin II induced human umbilicus vein endothelial cell oxidative stress and endothelial cell injury. Cent South Univ (Med Sci) 2010;35(10):1037–1047.
47. Keisler DH, Andrews ML, Moffart RJ. Subclinical mastitis in ewes and its effect on lamb performance. J Anim Sci 1992;70(6):1677–1681.
48. Philpot WN. Control of mastitis by hygiene and therapy. J Dairy Sci 1979;62(1):168–76.
49. Johke T, Larson BL. Lactation: a Comprehensive Treatise. Vol. 4. Academic Press, New York, 1978, pp. 513–522.
50. Bilich GL. Effect of orotic acid on the regeneration processes after gastrectomy. Vestn Khir Im I I Grek 1978;120:29–32.
51. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999;402(6762):656–659.
52. Karatas F, Aydin S, Kaygusuzoglu E, Yildiz H, Erulas FA, Ozkan Y. Ghrelin and orotic acid increased in subclinical mastitis. Arch Physiol Biochem 2008;114(3):178–182.

© Evereth Publishing, 2017