



Effect of epinephrine and cortisol on fasting-induced ghrelin secretion in male rats fed different levels of their energy requirement

Masoumeh Motamedi Joibari*, Homayoon Khazali

Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Received: 5 Mar 2010

Accepted: 25 May 2010

Abstract

Introduction: ghrelin is a potent orexigenic agent in rodents and humans. Some studies have shown that ghrelin participates in the adaptive response to weight loss and plasma concentration of ghrelin rises with dieting. On the other hand, weight loss and fasting is accompanied by increased levels of epinephrine and cortisol. In this study, we investigated the effects of epinephrine and cortisol on fasting-induced ghrelin secretion in rats fed different levels of their energy requirements.

Methods: forty five male Wistar rats (300-350 g, 15 per group) were fed a diet containing 100%, 50% and 25% of their energy requirement for 10 days followed by 2 days of fasting. Animals were then anesthetized for carotid artery cannulation, which was used for injections and blood samplings. Rats received either 3 μ g epinephrine (Ep)/Kg BW, 3 μ g cortisol (Cor)/Kg BW, or a combination of these two (0.1 mg in 1 ml of PBS). Blood samples were collected before injections and 30, 60, and 120 min after injections.

Results: mean plasma concentration of baseline ghrelin increased in the animals fed 50% food restriction ($P \leq 0.01$). In 100% and 50% food restricted groups, fasting ghrelin levels fell after epinephrine and combination of epinephrine and cortisol injection ($P \leq 0.05$). In contrast, the group that had 25% food restriction did not show any response to epinephrine and combination of epinephrine and cortisol ($P > 0.05$), while the levels of the fasting ghrelin rose significantly after cortisol treatment ($P \leq 0.01$).

Conclusion: These results indicate that injection of epinephrine suppresses starvation-induced secretion of ghrelin in normal (100%) and starved (50%) rats. Ghrelin secretion response to epinephrine might be affected by weight loss as it does not seem to be suppressed in starved (25%) rats.

Key words: Ghrelin, Cortisol (Cor), Epinephrine (Ep)

*Corresponding author e-mail: Motamedi.1363@gmail.com
Available online at www.phypha.ir/ppj

تأثیر تزریق اپینفرین و کورتیزول بر میزان ترشح گرلین القاء شده توسط گرسنگی در رت‌های نر تغذیه شده با سطوح مختلف انرژی

معصومه معتمدی جویباری*، همایون خزعلی
دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

پذیرش: ۴ خرداد ۸۹

دریافت: ۱۴ اسفند ۸۸

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده‌اند گرلین در پاسخ سازشی به کاهش وزن نقش دارد و میزان آن در رژیم غذایی افزایش می‌یابد. از طرفی، کاهش وزن با افزایش اپینفرین و کورتیزول همراه است. در این مطالعه اثر اپینفرین و کورتیزول بر ترشح گرلین القاء شده توسط گرسنگی در رت‌های نر تغذیه شده با سطوح مختلف انرژی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: ۴۵ عدد رت نر نژاد ویستار (۳۰۰-۳۵۰ گرم، ۱۵ رت در هر گروه) با سطوح انرژی ۱۰۰٪، ۵۰٪ و ۲۵٪ به مدت ۱۰ روز تغذیه شدند. سپس رت‌ها به مدت ۴۸ ساعت تحت گرسنگی مطلق قرار گرفتند. حیوانات برای انجام عمل کانولاسیون در سرخرگ کاروتید به منظور تزریق و جمع‌آوری نمونه‌های خونی بی‌هوش شدند. رت‌ها در هر گروه به ترتیب (۳ μg Ep/Kg BW) یا (۳ μg Cor/Kg BW) و مخلوط اپینفرین و کورتیزول دریافت کردند (0.1 mg in 1 ml PBS). نمونه‌های خونی در زمان‌های قبل، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق جمع‌آوری شده و میزان گرلین و گلوکز پلاسما اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در رژیم‌های ۱۰۰٪ و ۵۰٪ سطح گرلین بعد از تزریق اپینفرین و مخلوط اپینفرین و کورتیزول کاهش پیدا کرد ($P \leq 0.05$). در مقابل، گروهی که با سطح انرژی ۲۵٪ تغذیه کرده بودند پاسخ معنی‌داری به اپینفرین و مخلوط اپینفرین و کورتیزول نشان ندادند ($P \leq 0.05$). در حالی که سطح گرلین در این گروه بعد از تزریق کورتیزول به شدت افزایش یافت ($P \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد تزریق اپینفرین ترشح گرلین القاء شده توسط گرسنگی را در رت‌هایی که با رژیم ۱۰۰٪ و ۵۰٪ تغذیه شدند مهار میکند. همچنین پاسخ گرلین به اپینفرین میتواند تحت تأثیر کاهش وزن قرار گیرد به طوری که در این آزمایش سطح گرلین در رژیم ۲۵٪ با تزریق اپینفرین کاهش را نشان نداد.

واژه‌های کلیدی: گرلین، کورتیزول (Cor)، اپینفرین (EP)

مقدمه

کلون شد [۱۱۸]. گرلین یک پپتید ۲۸ اسیدآمینه است که در فرم فعال خود اکتانویله می‌باشد و به طور ویژه توسط سلولهای اندوکراین معده ترشح میشود [۲۳ و ۹۷]. این هورمون در گرسنگی، زمان وعده‌های غذایی و تنظیم دراز مدت وزن بدن نقش دارد [۲۱ و ۳]. در انسان سطح گرلین پلاسما قبل از هر وعده غذایی به سرعت افزایش یافته و بعد از آن به سرعت کاهش می‌یابد. به همین دلیل اعتقاد بر این است که گرلین یک

در سال ۱۹۹۹، گرلین به عنوان یک لیگاند درونی برای رسپتور ترشح کننده هورمون رشد شناخته شد و سه سال بعد

* نویسنده مسئول مکاتبات: Motamedi.1363@gmail.com

وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

[۲]. آب به صورت آزادانه در اختیار حیوانات قرار داشت. بعد از ۱۰ روز غذا از جلوی حیوانات به مدت ۴۸ ساعت برداشته شد. پس از ۴۸ ساعت گرسنگی مطلق، (ساعت ۸ صبح) حیوانات توسط تزریق درون صفاقی مخلوط کتامین وزایلزین بیهوش شده و تحت جراحی کانولاسیون قرار گرفته و یک عدد کانول پلاستیکی در سرخرگ کاروتید چپ حیوان به منظور تزریق و خونگیری قرار داده شد. رت های هر گروه به سه دسته تقسیم شده و به هر دسته به ترتیب $(3 \mu\text{g Ep/Kg BW})$ یا $(3 \mu\text{g})$ (Cor/Kg BW) و مخلوط این دو درون رگ کاروتید تزریق شد $(0.1 \text{ میلیگرم در } 1 \text{ میلی لیتر PBS})$ [۲۵و۲۶]. نمونه های خونی قبل از تزریق، و در زمانهای ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق از رگ کاروتید جمع آوری شد و بلافاصله به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و پلاسما نمونه های خونی جدا شده در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

غلظت پلاسمایی گرلین با استفاده از روش رادیوایمیونواسی (RIA) و با استفاده از آنتی ژن گرلین موشی (سه تکرار برای هر نمونه) اندازه گیری شد. اینتراسی و اینتراسی گرلین به ترتیب ۵٪ و ۴٪ بود. میزان گلوکز نمونه های خونی توسط دستگاه گلوکومتر اندازه گیری شد. کلیه داده ها برای مقایسه میانگین غلظت هورمون گرلین و گلوکز قبل و بعد از تزریق با کمک نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آماری آنوای یک طرفه و دوطرفه مکرر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مشاهده معنی دار بودن تغییرات از پس آزمون (Post Hoc) بنفرونی (Bonferroni) استفاده شد. داده ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده اند و مقادیر $(P \leq 0.05)$ معنادار تلقی گردید.

یافته ها

میانگین وزن قبل و بعد از رژیم غذایی و درصد کاهش وزن در گروه هایی که به ترتیب ۱۰۰٪، ۵۰٪ و ۲۵٪ انرژی را به مدت ۱۰ روز دریافت کرده و پس از آن به مدت ۴۸ ساعت تحت گرسنگی مطلق قرار گرفته اند، در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در گروهی که تحت رژیم ۵۰٪ انرژی قرار داشتند غلظت گرلین قبل از تزریق (گرلین گرسنگی) بطور قابل توجهی بیشتر

عامل هشدار دهنده ی ضروری برای دریافت غذا میباشد [۳]. همچنین سطح گرلین پلازما در افراد چاقی که تحت رژیم غذایی دچار کاهش وزن شدند افزایش میابد [۴]. از طرف دیگر تحقیقات نشان داده گرسنگی با افزایش سطح اپینفرین و کورتیزول همراه است. با توجه به مطالعاتی مانند افزایش سطح $\text{ACTH (Aderno Corticotropin Hormone)}$ و کورتیزول القا شده توسط گرلین در افراد نرمال که وجود حلقه پسورد منفی را بین محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (H-P-A) و سطح گرلین پلازما تأیید کردند، میتوان نتیجه گرفت، گرلین حداقل مسیر ACTH را در محور H-P-A تحریک میکند [۱و۱۲و۲۶]. این نتایج میتواند نشانگر ارتباط بین گلوکوکورتیکوئیدها و گرلین باشد. بنابراین با وجودی که تحقیقات زیادی نقش گرلین را به عنوان یک سیگنال تعیین کننده در اشتها و بالانس انرژی تأیید کردند، اما اثر تغییرات متابولیک و هورمونی ناشی از گرسنگی، مانند هورمونهای استرسی روی افزایش سطح گرلین هنوز ناشناخته است. هدف از این تحقیق بررسی اثر تزریق هورمونهای استرسی (کورتیزول و اپینفرین) روی گرلین به عنوان یک فاکتور قوی اشتها در موشهای گرسنه ای که با رژیم های متفاوت غذایی از لحاظ سطح انرژی تغذیه شده اند می باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه از ۴۵ عدد رت نر بالغ نژاد Wistar با وزن ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم استفاده شده است. حیوانات در دمای ۲۰ درجه سانتیگراد در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در اتاق حیوانات دانشکده علوم زیستی دانشگاه شهید بهشتی تهران نگهداری شدند. در این مطالعه از محلول تزریقی اپینفرین، کورتیزول و کیت مخصوص سنجش هورمون گرلین (شرکت تابشیار نور) استفاده شده است. همینطور میزان گلوکز خون توسط دستگاه گلوکومتر سنجیده شده است.

۴۵ عدد رت نر بالغ نژاد Wistar به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. حیوانات در گروه ۱ با ۲۵٪، در گروه ۲ با ۵۰٪ و در گروه ۳ با ۱۰۰٪ انرژی به مدت ۱۰ روز تغذیه شدند. نحوه ی تعیین رژیم مورد نظر بر اساس میانگین مصرف حیوان به طور نرمال در روز ضرب در درصد رژیم غذایی بوده است

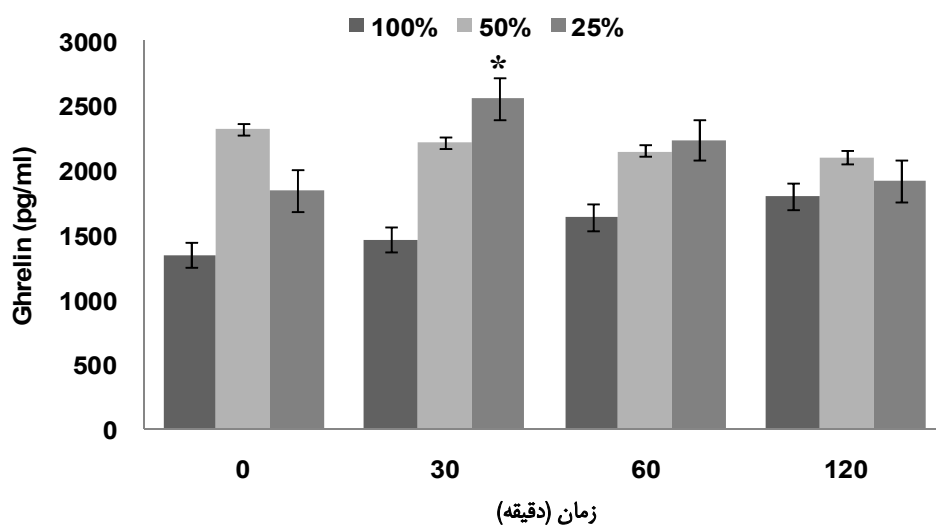
سطح گرلین پلازما بعد از تزریق کورتیزول در موشهایی که با رژیم با سطح انرژی ۲۵٪ تغذیه شدند به شدت افزایش را نشان داد ($P \leq 0.01$). اما در دو گروه دیگر تأثیر معناداری نداشت.

با توجه به شکل ۲، میانگین سطح گرلین پلازما در گروههایی که تحت رژیم ۵۰٪ و ۱۰۰٪ قرار داشتند بعد از تزریق اپینفرین کاهش را نشان داد ($P \leq 0.05$). در مقابل گروهی که تحت رژیم ۲۵٪ قرار داشتند هیچ پاسخ معناداری را به تزریق اپینفرین نشان ندادند ($P > 0.05$).

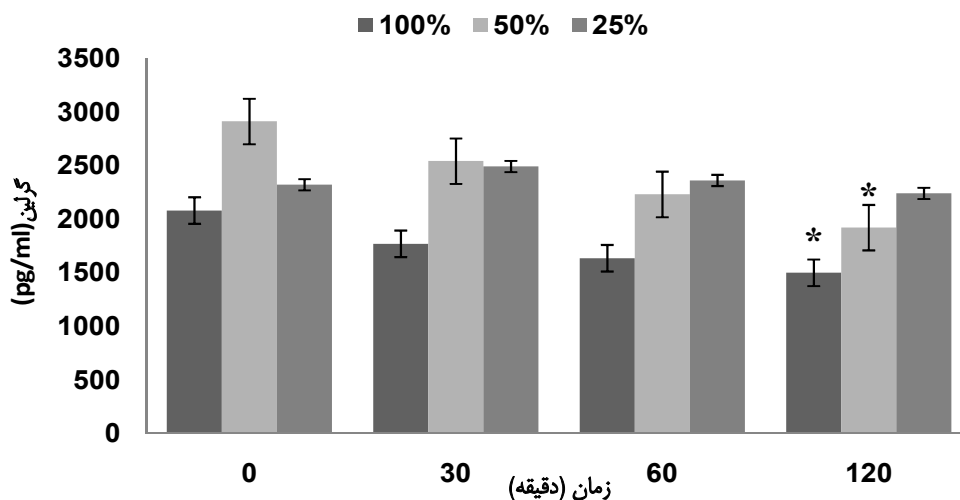
جدول ۱- میانگین وزن قبل و بعد از رژیم غذایی و درصد کاهش وزن در گروههایی که به ترتیب ۱۰۰٪، ۵۰٪ و ۲۵٪ انرژی را به مدت ۱۰ روز دریافت کرده و پس از آن به مدت ۴۸ ساعت تحت گرسنگی مطلق قرار گرفته اند.

رژیم	میانگین وزن قبل از رژیم	میانگین وزن بعد از رژیم	درصد کاهش وزن
۱۰۰٪	۳۱۴	۲۸۰	۱۰٪
۵۰٪	۳۲۰	۲۶۸	۲۰٪
۲۵٪	۳۳۰	۲۳۳	۳۰٪

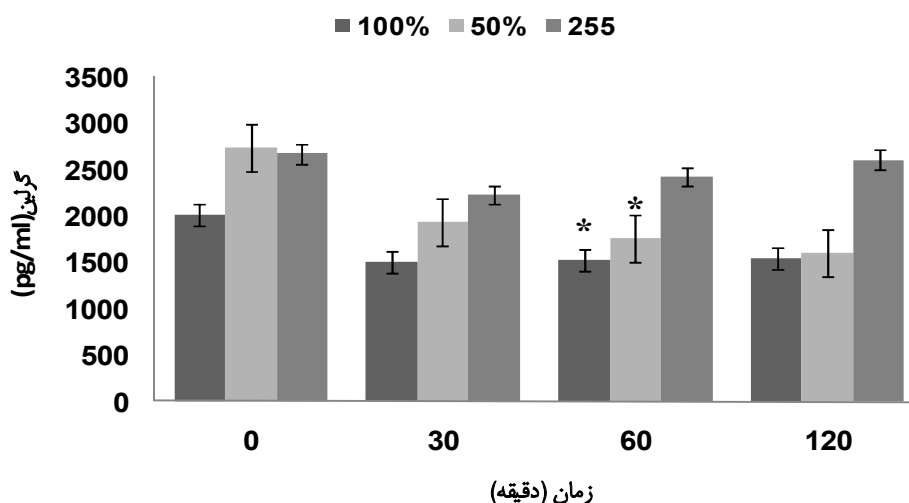
از سطح پایه گرلین در گروهی است که به طور نرمال تغذیه کردند ($P \leq 0.01$). همانطور که در شکل ۱ می بینید، میانگین



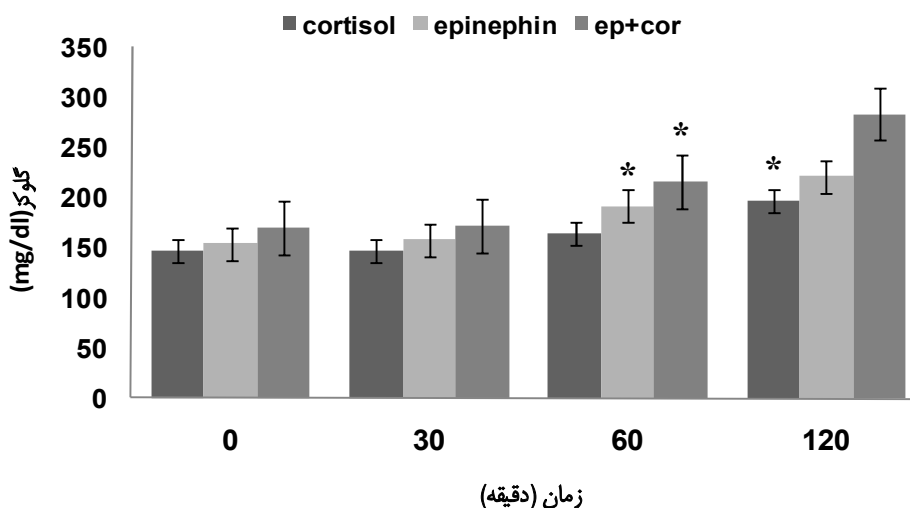
شکل ۱- اثر تزریق درون رگی کورتیزول ($3 \mu\text{g/Kg BW}$) بر میانگین غلظت پلاسمایی گرلین قبل (زمان ۰) و ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق در حیواناتی که به مدت ۱۰ روز تحت رژیمهای ۱۰۰، ۵۰ و ۲۵ درصد انرژی بودند. مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده اند. ($P \leq 0.05$) اختلاف معنی دار با کنترل (زمان قبل از تزریق) مربوطه می باشد.



شکل ۲- اثر تزریق درون رگی اپینفرین ($3 \mu\text{g/Kg BW}$) بر میانگین غلظت پلاسمایی گرلین قبل (زمان ۰) و ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق در حیواناتی که به مدت ۱۰ روز تحت رژیمهای ۱۰۰، ۵۰ و ۲۵ درصد انرژی بودند. مقادیر به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شده اند. ($P \leq 0.05$) اختلاف معنی دار با کنترل (زمان قبل از تزریق) مربوطه می باشد.



شکل ۳- اثر تزریق درون رگی مخلوط اپینفرین و کورتیزول (3 µg/Kg BW) بر میانگین غلظت پلاسمایی گرلین قبل (زمان ۰) و ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق در حیواناتی که به مدت ۱۰ روز تحت رژیم‌های ۱۰۰، ۵۰ و ۲۵ درصد انرژی بودند. مقادیر به صورت Mean±SEM بیان شده‌اند. (P≤0.05) اختلاف معنی‌دار با کنترل (زمان قبل از تزریق) مربوطه می‌باشد.



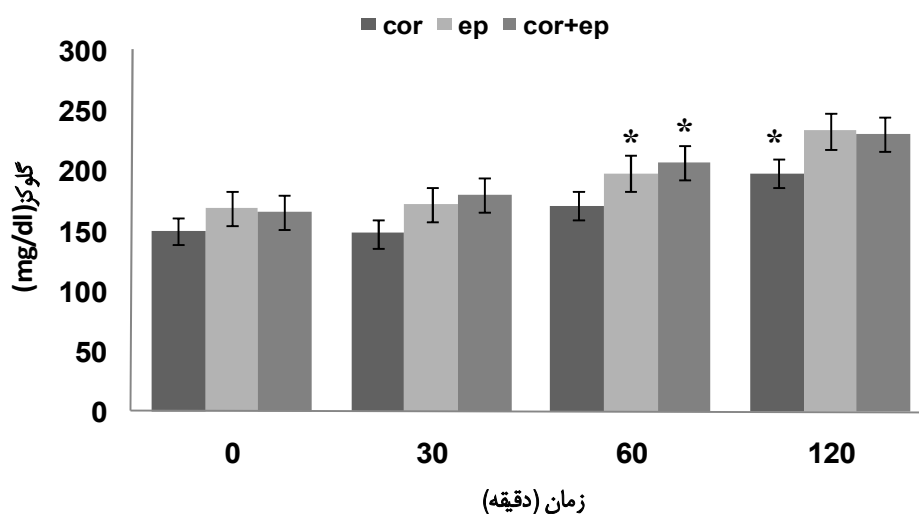
شکل ۴- اثر تزریق درون رگی کورتیزول (Cor)، اپینفرین (Ep) و مخلوط اپینفرین و کورتیزول (Cor&Ep) (3 µg/Kg BW) بر میانگین غلظت پلاسمایی گلوکز خون قبل (زمان ۰) و ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق در حیواناتی که به مدت ۱۰ روز تحت رژیم ۱۰۰ درصد انرژی بودند. مقادیر به صورت Mean±SEM بیان شده‌اند. (P≤0.05) اختلاف معنی‌دار با کنترل (زمان قبل از تزریق) مربوطه می‌باشد.

اثر کورتیزول است. و همینطور اثر افزایشی اپینفرین و کورتیزول قابل مشاهده می‌باشد (P≤0.05). همانطور که در شکل ۵ می‌بینید هورمونهای استرسی در رژیم ۲۵٪ روی گلوکز اثر معناداری ندارند (P>0.05).

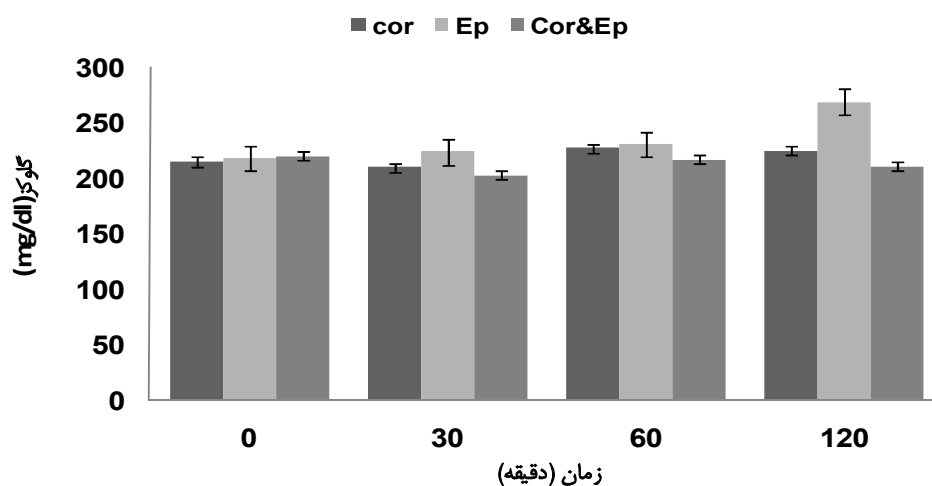
بحث

اگرچه گرلین بیشتر به عنوان یک سیگنال کوتاه‌مدت شناخته شده است اما تزریق درازمدت آن باعث افزایش وزن

در شکل ۳ اثر تزریق مخلوط اپینفرین و کورتیزول روی میانگین سطح گرلین پلازما در سه گروه با رژیم‌های ۲۵٪ و ۵۰٪ و ۱۰۰٪ نشان داده شده است. اثر کاهشی مخلوط اپینفرین و کورتیزول روی گرلین در رژیم‌های ۵۰٪ و ۱۰۰٪ معنادار است (P≤0.05). شکل ۴ و ۵ به ترتیب اثر تزریق هورمونهای استرسی روی گلوکز، در رژیم‌های ۱۰۰٪ و ۵۰٪ انرژی را نشان می‌دهد. در همه موارد اختلاف معناداری بین قبل از تزریق و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق مشاهده می‌شود (P≤0.05). اما اثر اپینفرین روی گلوکز خون به مراتب بیشتر از



شکل ۵- اثر تزریق درون رگی کورتیزول (Cor)، اپینفرین (Ep) و مخلوط اپینفرین و کورتیزول (Cor&Ep) (3 $\mu\text{g}/\text{Kg BW}$) بر میانگین غلظت پلاسمایی گلوکز خون قبل (زمان ۰) و ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق در حیواناتی که به مدت ۱۰ روز تحت رژیم ۵۰ درصد انرژی بودند. مقادیر به صورت Mean \pm SEM بیان شده‌اند. ($P \leq 0.05$) اختلاف معنی‌دار با کنترل (زمان قبل از تزریق) مربوطه می‌باشد.



شکل ۶- اثر تزریق درون رگی کورتیزول (Cor)، اپینفرین (Ep) و مخلوط اپینفرین و کورتیزول (Cor&Ep) (3 $\mu\text{g}/\text{Kg BW}$) بر میانگین غلظت گلوکز خون قبل (زمان ۰) و ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق در حیواناتی که به مدت ۱۰ روز تحت رژیم ۲۵ درصد انرژی بودند. مقادیر به صورت Mean \pm SEM بیان شده‌اند. ($P \leq 0.05$) اختلاف معنی‌دار با کنترل (زمان قبل از تزریق) مربوطه می‌باشد.

نتایج حاصل از این بررسی برای اولین بار نشان می‌دهد تزریق اپینفرین و مخلوط اپینفرین و کورتیزول باعث کاهش معنادار گرلین در رتهایی که با سطوح ۵۰٪ و ۱۰۰٪ تغذیه شده بودند شد اما تزریق کورتیزول این اثر را نگذاشت. به هر حال تزریق اپینفرین و مخلوط اپینفرین و کورتیزول سطح گلوکز خون را افزایش داد اما این افزایش در تزریق کورتیزول چشمگیر نبود. از آنجایی که تزریق گلوکز به طور دهانی یا داخل رگی سطح گرلین پلازما را کاهش می‌دهد [۱۸، ۱۹]. شاید بتوان این کاهش سطح گرلین را با افزایش سطح گلوکز خون

بدن میشود و سطح گرلین پلازما با تغییرات وزن تغییر میکند به طوری که کاهش وزن باعث افزایش سطح گرلین در انسان و دیگر حیوانات میشود [۴ و ۲۴]. Tritos در سال ۲۰۰۳ نشان داد که سطح گرلین در مایع مغزی نخاعی با ضریب توده بدن (body mass index) رابطه معکوس دارد [۲۰]. مطالعه حاضر این اثر را تأیید میکند به طوری که سطح گرلین حاصل از گرسنگی در رژیم ۵۰٪ و ۲۵٪ (کاهش وزن شدیدتری نسبت به گروه ۱۰۰٪ داشتند) بیشتر از ۱۰۰٪ است. اما اینکه چرا سطح گرلین در رژیم ۵۰٪ بیشتر از ۲۵٪ است معلوم نیست.

سنتز و ترشح گرلین توسط سلولهای X/A Like موکوس معده را به طور مستقیم یا غیر مستقیم مهار کند. از آنجایی که سلولهای X/A Like تولید کننده گرلین نزدیک شبکه مویرگی موکوس معده قرار دارند، عملکرد این سلولها میتواند به طور مستقیم تحت کنترل اندوکرین باشد [۵]. اما مسیر غیر مستقیمی که انسولین میتواند سنتز گرلین یا ترشح آن را در سلولهای X/A Like موکوس معد مهار کند در اثر فعال شدن رسپتور های هیپوتالاموسی انسولین می باشد [۱۵].

تاکنون مطالعه ای در زمینه اثر هورمونهای استرسی بر هورمون گرلین در رژیم های غذایی مختلف انجام نشده است. Otto در سال ۲۰۰۴ نشان داد افزایش کورتیزول چه به صورت درونی و چه به صورت تزریقی سطح گرلین پلاسما را در انسان نرمال کاهش میدهد [۱۴]. اما این مسئله که چرا تزریق کورتیزول در این آزمایش به تنهایی اثری روی سطح گرلین پلاسما نگذاشت، شاید به دلیل وضعیت متابولیک موشها باشد. که البته توضیح این موضوع نیاز به بررسی های بیشتری دارد. نتیجه جالب توجه از این مطالعه عدم اثر اپینفرین روی گرلین در رژیم ۲۵٪ است که دلیل آن کاملاً ناشناخته است اما شاید بتوان اینطور نتیجه گیری کرد که برای اثر کاهشی اپینفرین روی گرلین، احتمالاً عوامل دیگری نیز دخیل هستند که این عوامل وابسته به متابولیک می باشند.

بنابراین به طور کلی میتوان این طور نتیجه گرفت، اولاً اپینفرین به عنوان یک هورمون استرسی، که میزان آن در زمان استرس ناشی از گرسنگی هم افزایش می یابد، میتواند سطح گرلین پلاسما را در موشهای نر کاهش دهد. اما این اثر کاهشی وابسته به وضعیت متابولیک است و در دریافت انرژی بسیار پایین (۲۵٪) اثر کاهشی خود را از دست می دهد. به عبارت دیگر، احتمالاً اپینفرین یک اثر مستقل روی کاهش گرلین ندارد و اثر آن به عوامل متابولیکی دیگری وابسته است.

سپاسگزاری

از همکاری دانشگاه شهید بهشتی که در تامین هزینه های انجام این تحقیق یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

توضیح داد. همانطور که نتایج نشان داد، اپینفرین میزان گلوکز خون را در رژیم ۵۰٪ و ۱۰۰٪ به طور چشمگیری، ۶۰ دقیقه بعد از تزریق افزایش داد. در نتیجه این افزایش قند خون به عنوان سیگنال سیری عمل نموده و موجب کاهش سطح گرلین پلاسما میشود. اگر چه افزایش گلوکز خون القا شده توسط اپینفرین در رژیم ۲۵٪ هم دیده میشود، اما از آنجایی که این افزایش نسبت به رژیم های دیگر بسیار ناچیز است، احتمالاً میتواند توجیه کننده عدم تأثیر اپینفرین روی میزان گرلین پلاسما در رژیم ۲۵٪ باشد. همینطور میزان اثر افزایشی کورتیزول روی گلوکز خون بسیار کمتر از اپینفرین و مخلوط اپینفرین و کورتیزول است. بنابراین با توجه به نسبت معکوس گرلین و گلوکز خون در این آزمایش، میتوان اینطور نتیجه گیری کرد که تزریق اپینفرین با افزایش گلوکز خون موجب کاهش گرلین شده است.

همچنین مطالعات نشان دادند تزریق اپینفرین میتواند غلظت انسولین پلاسما را در انسان افزایش دهد [۱۰]. از طرف دیگر تحقیقات بسیاری نشان دادند انسولین سطح گرلین پلاسما را مهار میکند [۱۷ و ۱۳] در سال ۲۰۰۳، Purnell ارتباط بین میزان گرلین گرسنگی را با عوامل متابولیک مختلف مورد بررسی قرار داد. آزمایش نشانگر رابطه معکوس و قوی سطح گرلین گرسنگی پلاسما با سطح انسولین خون بوده است، اما میزان گرلین با سطح کورتیزول رابطه ای نداشت [۱۶]. بنابراین یکی از مکانیسم هایی که میتوان برای کاهش سطح گرلین توسط اپینفرین پیشنهاد داد در اثر افزایش غلظت انسولین است که هم میتواند به طور مستقیم، تحت تأثیر اپینفرین ایجاد شود و هم به عنوان یک پاسخ ثانویه به افزایش قند خون عمل کند. به طوری که در سال ۲۰۰۴، Teff نشان داد مصرف نوشیدنی شیرین شده با گلوکز سطح گرلین پلاسما را بیشتر از نوشیدنی شیرین شده با فروکتوز کاهش میدهد. شاید این نتیجه به این دلیل باشد که فروکتوز کمتر از گلوکز ترشح انسولین را تحریک میکند [۱۹]. Uneo در سال ۲۰۰۶ نشان داد تزریق داخل بطنی (intracerebroventricular) انسولین سطح گرلین پلاسما را کاهش میدهد [۲۲]. البته مکانیسم اثر انسولین روی گرلین شناخته شده نیست اما انسولین به طور بالقوه میتواند

References

- [1] Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E, Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans, comparison and interaction with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone, *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 1169-1174.
- [2] Chacon F, Esquifino AI, Perello M, Cardinali DP, Spinedi E, Alvarez MP, 24-hour changes in ACTH, corticosterone, growth hormone, and leptin levels in young male rats subjected to calorie restriction, *Chronobiology International* 22 (2005) 253-265.
- [3] Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS, A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans, *Diabetes* 50 (2001) 1714-9.
- [4] Cummings DE, Weigle DS, Scott Frayo R, Breen PA, Marina K, Patchen Dellinger E, Purnell JQ, Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery, *N Engl J Med* 346 (2002) 1623-1630.
- [5] Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M, Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology* 141 (2000) 4255-4261.
- [6] Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N, Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner, *Clin Endocrinol* 60 (2004) 382-388.
- [7] Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M, ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 142 (2001) 4163-4169.
- [8] Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberators PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH, A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273 (1996) 974-977.
- [9] Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I, Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 50 (2001) 2438-2443.
- [10] Keller P, Keller Ch, Robinson LE, Pedersen BK, Epinephrine infusion increases adipose interleukin-6 gene expression and systemic levels in humans, *J Appl Physiol* 97 (2004) 1309-1312.
- [11] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402 (1999) 656-660.
- [12] Leal-Cerro A, Torres E, Soto A, Dios E, Deghenghi R, Arvat E, Ghigo E, Dieguez C, Casanueva FF, Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotrophin and cortisol responses, *Neuroendocrinology* 76 (2002) 390-396.
- [13] Lucidi P, Murdolo G, DiLoreto C, DeCicco A, Paralanti N, Fanelli C, Santeusano F, Bolli GB, DeFeo P, Ghrelin is not necessary for adequate hormonal counterregulation of insulin-induced hypoglycemia, *Diabetes* 51 (2002) 2911-2914.
- [14] Otto B, Tschop M, Heldwein w, Pfeiffer AFH, Diederich S, Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasma ghrelin in humans, *Eur J Endocrinology* 151 (2004) 113-117.
- [15] Pontiroli AE, Lanzi R, Monti LD, Pozza G, Effect of acipimox, a lipid lowering drug, on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects, *J Endocrinol Invest* 13 (1990) 539-542.
- [16] Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cumming DE, Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 5747-5752.
- [17] Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R, Insulin regulates plasma ghrelin concentration, *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 3997-4000.
- [18] Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura

- S, Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 240-244.
- [19] Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, Townsend RR, Keim NL, D'Alessio D, Havel PJ, Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women, *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2004) 2963-2972.
- [20] Tritos NA, Kokkinos A, Lampadariou E, Alexiou E, Katsilambros N, Maratos-Flier E, Cerebrospinal fluid ghrelin is negatively associated with body mass index, *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 2943-2946.
- [21] Tschop M, Smiley DL, Heiman ML, Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature* 407 (2000) 908-13.
- [22] Uneo M, Carvalheira JBC, Oliveira RLGS, Velloso LA, Saad MJA, Circulating ghrelin concentrations are lowered by intracerebroventricular insulin, *Diabetologia* 49 (2006) 2449-2452.
- [23] Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E, Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 25 (2004) 426-475.
- [24] Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cumming DE, Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats, *Endocrinology* 142 (2001) 3292-3301.
- [25] Wortsman J, Frank S, Cryer PE, Adrenomedullary response to maximal stress humans, *Am J Med* 77 (1984) 779-84.
- [26] Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR, The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion, *Endocrinology* 141 (2000) 4325-4328.