

# Egzersiz, İştah, Besin Alımı ve Ghrelin

## Exercise, Appetite, Food Intake and Ghrelin: Review

Yrd.Doç.Dr. Şerife ÖZEN\*

\*Antrenörlük Eğitimi Bölümü,  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi,  
Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,  
Bolu

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yrd.Doç.Dr. Şerife ÖZEN  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi,  
Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,  
Antrenörlük Eğitimi Bölümü, Bolu,  
TÜRKİYE/TURKEY  
serifevatnsever@yahoo.com

**ÖZET** Obezite prevalansı gelişen dünyada hızla artmaktadır ve diyabet, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, osteoartrit ve çeşitli kanser türleri gibi birçok ciddi hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Ghrelin yeni keşif bir peptid hormonudur ve obezitede önemli rol oynamaktadır. Ghrelin güçlü, oreksijenik etkileri olan endojen bir peptiddir ve iştah ile birlikte kısa ve uzun süreli enerji dengesinin düzenlenmesinde kritik fonksiyonlara sahiptir. Ghrelinin sadece aktif veya açıl formu kan-beyin bariyerini geçebildiğinden, iştahın düzenlenmesinde açıl ghrelin formu elzemdir. Fiziksel aktivitenin azaldığı, yüksek besin alımının ve obezitenin arttığı bu dönemde egzersiz, iştah, besin alımı ve ghrelin arasındaki ilişkinin ortaya konulması gerekmektedir. Akut egzersiz çalışmaları, şiddetli egzersizler esnasında ve sonrasında iştah ve besin alımının kısa süreli olarak baskılandığını ve bu baskılanmanın düşük ve orta şiddetli egzersizler sonrasında görülmediğini göstermektedir. Uzun süreli egzersiz çalışmalarının çoğu ise kilo verilmesi durumunda ghrelinin arttığını bildirmektedir. Buna rağmen, açıl ghrelindeki artışa bağlı olarak uzun süreli egzersizlerin kilo kaybını engellediğini gösteren kanıtlar da mevcuttur. Bu çalışmada, akut ve kronik egzersizin iştah, besin alımı ve ghrelin üzerindeki etkisi tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz; iştah; ghrelin

**ABSTRACT** The prevalence of obesity is rapidly increasing in the developed world. It is associated with many serious medical conditions including diabetes, coronary heart disease, hypertension, osteoarthritis and several cancers. Ghrelin is a newly discovered peptide hormone which plays an important role in obesity. Ghrelin is a powerful, endogenous orexigenic peptide and plays a crucial function in appetite regulation, as well as short- and long-term energy homeostasis. Essential for appetite regulation is the acylation of ghrelin because only the acylated or active form of ghrelin can cross the blood-brain barrier. At a time of increased obesity, decreased physical activity, and high food consumption, the relationship between exercise, appetite, food intake and ghrelin needs to be examined. Acute exercise studies actually demonstrated suppression of appetite and acylated ghrelin during and briefly after intense bouts of activity but not after low and moderate intensity exercise. Most studies on long-term exercise show that total ghrelin increases as participants lose weight; however, there is some evidence that long-term exercise prevent weight loss-induced increases in acylated ghrelin. In this review, we discussed the effect of acute and chronic exercise on appetite, food intake and ghrelin.

**Key Words:** Exercise; appetite; ghrelin

**Türkiye Klinikleri J Sports Sci 2012;4(1):43-54**

**E**nerji dengesi, toplam enerji harcamasının enerji alımına eşit olduğu zaman var olan metabolik bir durumdur ve normal şartlarda kısa ve uzun süreli enerji dengesi çok iyi düzenlenmektedir. Fakat bazı kişilerde görülen enerji alımı ve harcanmasındaki dengesizlikler kilo kazancına ve

kaçınılmaz olarak da obeziteye neden olmaktadır. Obezite, son yıllarda artan teknolojik gelişmelere bağlı olarak yaygınlaşan fiziksel inaktivite ve enerji bakımından zengin besin tüketiminin artması ile özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hızla yayılmaktadır.<sup>1</sup>

Bazı periferik dokulardan salınan ve hipotalamusun çeşitli bölgelerini etkileyen yeni uyarıcıların keşfedilmesi ve görevlerinin daha iyi anlaşılması ile enerji homeostazı hakkındaki bilgilerimiz hızla artmaktadır. Bu uyarıcılar aracılığı ile hipotalamustaki çeşitli merkezler, beyin kökü ve limbik sistemler etkilenerek nöropeptid salınımı düzenlenmekte ve besin alımı ile enerji harcanması arasındaki denge ayarlanmaktadır. Beyin, yağ dokularından ve gastrointestinal alandan aldığı uyarılara göre enerji homeostazisini düzenlemektedir. Bu elzem homeostatik mekanizmanın bozulması, obezite ve obezite ile ilgili komplikasyonlara yol açmaktadır. Özellikle adipoz dokudan salınan Obez gen (16 kDa, ob) ürünü ve tokluk hormonu olarak adlandırılan leptinin keşfi, gastrointestinal alandan salınan ve açlık hormonu olarak adlandırılan ghrelinin keşfi ve ghrelin ile aynı gen ürünü olan ve ghrelinin besin alımı üzerindeki etkilerine karşı koyduğu sanılan obestatinin keşfi obezite ile ilgili görüşlerde yeni bir devir başlatmıştır.<sup>2-4</sup> Bütün bu keşifler ve eklenen yeni bilgiler, araştırmacıların ilgisini enerji homeostazisinin ayarlanması üzerine çekmiş ve bu alandaki araştırmalara büyük bir ivme kazandırmıştır.

Başlıca mideden salınan ve güçlü bir büyüme hormonu salgılatıcı etkisi olan ghrelin, enerji dengesi ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan 28 aminoasitli oreksijenik bir hormondur.<sup>3,5</sup> Hayvan ve insan deneylerinde merkezi veya periferik olarak devamlı veya tekrarlayan periyotlarda ghrelin verilmesi, yiyecek alımında artışa ve enerji harcamasında azalmaya neden olarak ağırlık artışına yol açmaktadır.<sup>6-9</sup> Çeşitli yöntemlerle endojen ghrelin uyarısının engellenmesi ise yiyecek ve kilo alımını azaltmaktadır.<sup>6,10-13</sup> Ghrelin, vücut ağırlığı artışı üzerindeki etkisini sadece iştahı arttırarak gerçekleştirilmemektedir. Bunun yanında enerji harcanmasını ve yağların kullanımını azaltarak ve karbonhidratların kullanımını arttırarak da ağırlık artışına katkıda bulunmaktadır.<sup>14</sup>

Egzersiz, besin kısıtlamasıyla ortaklaşa veya tek başına obezitenin tedavisinde ve vücut ağırlığının kontrolünde kullanılan farmakolojik olmayan bir yöntemdir.<sup>1,15</sup> Egzersiz esnasında egzersizin şiddetine ve süresine bağlı olarak negatif enerji dengesi oluşmakta ve bu negatif enerji dengesi iştahı ve besin alımını büyük oranda etkilemektedir.<sup>16</sup> Egzersizin iştah ve besin alımı üzerindeki etkisini açıklayabilecek en önemli hormonlardan biri, ghrelin hormonudur. Bu nedenle egzersiz ve besin kısıtlamasının iştah, besin alımı ve ghrelin hormonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi obezite etyolojisi ve potansiyel tedavisi için oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, egzersizin iştah ve besin alımı ile ghrelin hormonu üzerindeki etkilerini güncel bilgiler ışığında ortaya koymaktır.

## BESİN ALIMI VE EGZERSİZ

### AKUT EGZERSİZİN İŞTAH, BESİN ALIMI VE ENERJİ DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Günümüze kadar, akut egzersizin besin alımı ve açlık hissi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla birçok kısa süreli egzersiz çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar incelendiğinde, karışık sonuçlar bildiren güncel çalışmalar olmasına rağmen, genel olarak düşük ve orta şiddetli egzersizin açlık ve besin alımını etkilemediği ya da arttırdığı görülmektedir.<sup>16-23</sup> Yüksek şiddetli egzersiz araştırmalarına bakıldığında ise akut egzersizin açlık ve enerji alımını bastırdığı görülmektedir.<sup>23-26</sup> Düşük ve orta şiddetli kısa süreli egzersizlerin aksine yüksek şiddetli kısa süreli egzersizler, genel olarak kısa süreli negatif enerji dengesini indüklemeye yeteneğine sahiptir. Şiddetli egzersizin açlığı kuvvetli bir şekilde bastırdığının gösterilmiş olması, egzersizin aneroksiyayı indüklediği görüşünü de desteklemektedir. Açlığın bastırılması çok kısa sürelidir ve enerji alımı üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Açık büfe yemek kullanan egzersiz araştırmalarının birçoğunda, akut egzersizin besin alımını değiştirmedeği rapor edilmektedir.<sup>27,28</sup>

Bazı çalışmalarda akut egzersizin enerji dengesi üzerindeki olumlu etkinin gösterilememesinin nedeni, egzersize bağlı enerji harcamasının dikkate alınmamasıdır.<sup>29,30</sup> Akut egzersiz sonrası absolut

(toplam) enerji alımında artış olsa bile rölatif enerji kazancının (absolut enerji-egzersiz esnasında harcanan enerji) azalması egzersizin kısa süreli negatif enerji dengesi sağladığını göstermektedir.

Kısa süreli negatif enerji dengesinin sağlanmasında egzersiz ve besin kısıtlaması karşılaştırıldığında, egzersizin besin kısıtlamasına göre daha etkili olduğu görülmektedir. Hubert ve ark., kadınlarda egzersiz veya besin kısıtlaması ile oluşturulan akut negatif enerji dengesinin iştah ve besin alımı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre, düşük kalorili kahvaltı sonrasında açlık skoru, öğle yemeğindeki besin alımı ve gün boyunca besin alımı isteği yüksek kalorili kahvaltı sonrasına göre anlamlı olarak yüksektir. Egzersiz sonrası ise bu değişkenlerin hiçbiri anlamlı olarak değişmemiştir.<sup>31</sup> Bu da, egzersizin besin kısıtlamasına göre negatif enerji dengesi sağlamada daha etkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, orta ve düşük şiddetli akut egzersizler açlığı etkilemekte, hatta arttırmaktadır. Açlığın bastırılması sadece şiddetli akut egzersizler [ $>$ Maksimal oksijen tüketimi (Max.VO<sub>2</sub>) %60] esnasında ve egzersiz sonrasında çok kısa bir süre için gerçekleşmektedir.<sup>23-26</sup> Açlığın bastırılması çok kısa süreli olmakta, düşük ve orta şiddetli egzersizler sonrasında görülmemektedir. Açlığın sadece yüksek şiddetli egzersizler sonrasında bastırılmasının muhtemel nedeni, şiddetli egzersiz esnasında sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artması ve mide ve mide çevresindeki kan akımının azalması ile dolaşımdaki kanın büyük bir kısmının aktif olarak çalışan kaslara yönlendirilmesidir.<sup>32,33</sup>

### KRONİK EGZERSİZİN ENERJİ ALIMI, ENERJİ DENGESİ VE VÜCUT AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

Besin kısıtlaması, kısa süreli ağırlık kaybında etkili olmasına rağmen uzun süreli ağırlık kaybı kontrolünde tartışmalıdır. Son yıllarda yapılmış ve uzun süreli enerji kısıtlamasının ağırlık kaybı üzerindeki etkisini inceleyen 31 kapsamlı araştırma sonucuna göre, başlangıçtaki ilk altı ayda %5-10 arasında kilo kaybı olmasına rağmen sonraki dört-beş yıl içerisinde deneklerin 2/3 ile 1/3'ü kaybettikleri kiloların daha da fazlasını geri almak-

tadır.<sup>34</sup> Güncel bir çalışmada, 22 sedanter aşırı şişman/obez denekte 12 (haftada beş gün ve kalp atım hızının %75'inde yapılan egzersiz) haftalık zayıflama programının vücut ağırlığını azaltırken, açlık insülin, açlık ghrelin ve açlık hissini arttırdığı rapor edilmektedir.<sup>35</sup> Bu çalışma sonuçlarına göre uzun süreli egzersiz vücut ağırlığını azaltmakta, fakat düzenleyici fizyolojiksel bir mekanizma ile açlık hissini ve açlık ghrelin konsantrasyonunu artırarak ağırlık kaybına karşı koymaktadır.

Egzersiz ile bozulan enerji dengesinin yeniden oluşturulmasında davranışsal mekanizmalar fizyolojik ve metabolik mekanizmalardan muhtemelen daha etkilidir.<sup>18,36</sup> Egzersiz ile bozulan enerji dengesi iki büyük davranışsal mekanizma tarafından tersine çevrilebilmektedir. Bunlar, enerji alımındaki artış ve/veya egzersiz dışındaki zamanlarda spontane enerji harcanmasındaki azalmadır.<sup>37,38</sup> Egzersiz sonrasındaki enerji alımındaki artış muhtemelen iştahın artması ve yüksek enerjili besinlerden oluşan aşırı serbest beslenme rejiminden kaynaklanmaktadır. Egzersiz sonrasında alınan besinlere dikkat edilmemesinin nedeni, egzersiz ile harcanan enerjinin yemek ile alınan fazla enerjiyi kompanse edebileceği düşüncesidir.<sup>31</sup>

Kronik egzersizin vücut ağırlığını azalttığı, değiştirmede, hatta arttırdığını bildiren araştırmalar olmasına rağmen, egzersizin vücut ağırlığı kaybı üzerinde etkili olmadığı görüşü yaygındır.<sup>39</sup> Egzersizin vücut ağırlığını düşürmede rölatif olarak etkisizliği birçok faktör ile açıklanabilmektedir. Bunlardan birincisi, özellikle aşırı beslenmenin olmadığı ve yeterli protein alımının gerçekleştirildiği egzersiz programları ile vücut yağ kütlelerinde azalma olmasına rağmen yağsız vücut kütlelerinin artmasıdır. Bireyin vücut kompozisyonunda düzelme olmasına rağmen ağırlık kaybı meydana gelmemektedir.<sup>40,41</sup> İkincisi, egzersiz tarafından bozulan enerji dengesi ile yeni dengenin kurulmasını sağlayan birçok fizyolojik ve davranışsal düzenleyici mekanizmanın harekete geçmesidir. Vücut ağırlığı kaybı sonrasında muhtemelen vücut kompozisyonundaki değişikliğe tepki olarak bazal metabolik hız (BMH)'ın azalması bu düzenleyici mekanizmalardan biridir.<sup>41</sup> Buna ek olarak, uzun süreli egzersiz ile max. VO<sub>2</sub> gerçekleşmekte ve bu

da bireyin aynı egzersiz şiddetinde öncesine göre daha az enerji harcamasını sağlamaktadır.

Kronik egzersiz ve besin kısıtlaması araştırma sonuçlarındaki tutarsızlıkların bir kısmı diyet içeriği, egzersizin tipi, şiddeti, süresi ve sıklığı gibi metodolojiksel farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi, bireylerin egzersize verdikleri cevaplar ile enerji alımı ve harcamasındaki geniş bireysel farklılıklardan da kaynaklanabilmektedir. Birçok çalışmada, enerji alımı ve harcanımı kontrol edilmeden veya doğrudan ölçülmeden kronik egzersizin enerji dengesi üzerindeki etkisi incelenmiştir.<sup>42-44</sup> Bunun dışında egzersiz ile uyarılan enerji harcanmasındaki artış sıklıkla gün içerisindeki normal aktivitenin değişmediği veya arttığı varsayımına dayanmaktadır.<sup>45,46</sup> Egzersiz ile birlikte enerji alımının sabitlendiği veya egzersize göre uyarıldığı daha kontrollü çalışmalarda vücut ağırlığı azalmaktadır.<sup>41,47</sup> Ayrıca, güncel bir derlemede egzersizin vücut ağırlığı kontrolünde ve önceden kaybedilen kiloların geri alınmasında önemli koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>48</sup> Bu nedenle, uzun süreli vücut ağırlığı kontrolü ve azaltma programlarına egzersiz de dâhil edilerek, bir yaşam biçimi haline dönüştürülmelidir.

## GHRELİN HORMONU

### GHRELİN VE BESİN ALIMI

Enerji harcama dengesinde, afferent uyarıcılar ile efferent efektörlerden oluşan kompleks fizyolojik bir sistem rol oynamaktadır. Ghrelin, güçlü bir büyüme hormonu endojen salgılatıcı etkisi olan, enerji dengesi ve besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan 28 aminoasitli bir hormondur.<sup>49</sup> Başlıca, midenin oksintik bezlerinde bulunan özelleşmiş X/A-benzeri hücreler (ghrelin hücreleri) tarafından kan akımına salınırken, daha düşük düzeylerde olmak üzere vücudun diğer birçok bölgesinden de salındığı gösterilmiştir.<sup>50</sup> Ghrelin dolaşımında açıl ve des-açıl olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Açıl ghrelinin iştah üzerinde daha etkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, açıl ghrelin açlık ve beslenmeyi arttırırken des-açıl ghrelinin beslenmeyi azaltabileceğini göstermektedir.<sup>51</sup> Ghrelin, etkilerini Noro-

peptid-Y (NPY) ve Agulated Related Peptid (AgRP) oreksijenik peptidleri ko-ekspres eden arkuat nükleus nöronlarını uyararak gerçekleştirmektedir.<sup>52</sup>

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (BHS-R) için endojen bir ligant olarak keşfedildiye de daha sonraki çalışmalar besin alımını ve vücut ağırlığını güçlü bir şekilde uyardığını göstermiştir.<sup>3,6</sup> Bu etkileri sebebi ile daha sonraki araştırmalar ghrelinin enerji homeostazındaki rolü üzerine yoğunlaşmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalarda, ghrelinin birçok fizyolojik rolünün olduğu kanıtlanmıştır. Ghrelin, memeli fizyolojisinde bilinen en güçlü oreksijenik ve adipojenik ajandır ve sağlıklı insanlara intravenöz olarak enjekte edildiğinde iştahı uyararak besin alımını arttırmaktadır.<sup>3,9</sup> Yeme ile ilgili diğer birçok bağırsak kaynaklı peptidden farklı olarak, ghrelin aynı zamanda uzun süreli vücut ağırlığının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır.<sup>53</sup> Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir.<sup>54</sup> Hayvanlara ve insanlara merkezi veya periferik olarak devamlı veya tekrarlayan ghrelin verilmesi, yiyecek almında artışa ve özellikle yağ dokunun enerji kaynağı olarak kullanımını azalttığından, enerji harcamasında azalmaya neden olarak ağırlık artışına sebep olmaktadır.<sup>6-9</sup> İnsanlarda pre-pro ghrelin geni mutasyonlarının yağ birikimi engellenmesi ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.<sup>55</sup> Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda ghrelinin yağ dokusunu enerji kaynağı olarak kullanılmasını azalttığı ve gıda alımında ve beslenmede artışa neden olduğu görülmüştür. Bunun yanında, endojen ghrelin uyarısının çeşitli yöntemlerle engellenmesinin yiyecek ve kilo alımını azalttığı rapor edilmiştir.<sup>7,10-13</sup> Açlık esnasında plazma ghrelin düzeyi prospektif olarak artış gösterirken, yemek sonrasında 1 saat içinde en düşük seviyesine düşmektedir.<sup>56</sup> Düşük kalorili diyet, kanser, anoreksiya nervoza ve kronik kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği sonucunda oluşan kilo kaybında plazma ghrelin düzeyi artmaktadır.<sup>52,57-64</sup>

Ghrelin BHS-R için endojen bir ligant olmasına rağmen, insülin ve serbest yağ asidi (SYA) sabit değerlerde tutulduğunda ne büyüme hormonu

(BH) infüzyonu ne de BH reseptörü blokajı ghrelin konsantrasyonunu değiştirmemektedir. Fakat BH ve insülin düzeyi sabit tutulması durumunda yapılan intravenöz serbest yağ asidi infüzyonu total ghrelini %22 oranında çok hızlı baskılamaktadır. Bu da bize, BH'nin ghrelin üzerindeki etkisini kendinden ziyade SYA ile ilişkili olarak gerçekleştirdiğini göstermektedir.<sup>65</sup> Ghrelin konsantrasyonu birçok hormon ve SYA tarafından etkilenir. 0-1 mmol/L SYA infüzyonu, BH ve insülin düzeyinden bağımsız biçimde ghrelini anlamlı olarak baskılar. SYA'nın ghrelini baskılamadaki fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Fakat muhtemel neden, yemek sonrası dolaşımında artan lipid ve SYA'nın santral sinir sistemi (SSS)'ne besinin oldukça bol olduğunu ve yeni besin alımına ihtiyaç olmadığını bildirmesi olabilir.<sup>65</sup>

Dolaşımdaki ghrelin düzeyi ile vücut yağ yüzdesi ve beden kitle indeksi (BKİ) arasında negatif bir ilişki vardır. Bu sebeple ghrelin düzeyi obez bireylerde normal bireylere göre daha düşüktür. Bunun dışında obezlerde postprandiyal ghrelin azalması da normal bireylerden daha düşüktür.<sup>66</sup> Bu bulgular, obezlerde ghrelinin fazla besin alımına iki yolla katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Birincisi, postprandiyal ghrelin seviyesinin normal bireylere göre daha az düşmesi obez bireylerin kendilerini aç hissetme zamanlarını uzatmaktadır. İkincisi, obezlerde yüksek ghrelin postprandiyal düzeyi nedeni ile gastrik boşalma hızının düşmesidir. Gastrik boşalma hızının yüksek olması, tokluk hissinin oluşmasını engelleyerek ihtiyaç duyulandan daha fazla besin alınmasına ve kilo artışına neden olmaktadır.<sup>67</sup>

Bütün bunlara ek olarak, obezlerde temel ghrelin düzeyi düşük olmasına rağmen ağırlık kaybı durumunda yükselmektedir. Bu sonuç, besin kısıtlaması sonrasında kaybedilen kiloların korunmasının zorluğunu açıklamaktadır.<sup>57</sup> Ghrelin ayrıca, vücudun metabolik substrat seçimini de düzenlemektedir.<sup>6,14</sup> Obezite durumunda görülen düşük ghrelin düzeyinin, enerji kaynağı olarak yağların kullanımını arttırdığı sanılmaktadır.<sup>14</sup> Vücut ağırlığı kaybında, ghrelin düzeyi artarak metabolik kaynak olarak yağların kullanımını azaltmasının yanında yağların daha fazla korunmasını ve depo-

lanmasını sağlamaktadır.<sup>6</sup> Bütün bu faktörler, vücut ağırlığı kaybında ghrelinin, kaybedilen kiloların korunmasını engellediğini göstermektedir.

## GHRELİN VE OBEZİTE

Son yıllarda, obezitenin tedavisinde kullanılmak üzere ghrelin gibi oreksijenik faktörlerin biyoaktivitelerini düzenlemek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Hayvan modellerinde in vitro olarak yaratılan ve özellikle açıl ghreline bağlanabilen bis-tabil RNA bazlı bileşikler ghrelin aracılı BHS-R aktivasyonunu başarılı bir şekilde inhibe etmiştir.<sup>68</sup> Ayrıca, sıçanlara ghrelin immünokonjugat aşılması beslenme verimliliği ve vücut ağırlığı kazancını azaltırken vücut yağını düşürmüştür.<sup>69</sup>

Ghrelin obezite ile iki yolla ilişkilendirilmektedir: Açlık ve yemeğin başlatılması üzerindeki kısa süreli etkisi (daha fazla besin alımına neden olması) ve enerji dengesinin uzun süreli kontrolü üzerindeki etkisi. Bu açılardan bakıldığında, ghrelin fizyolojisinin uzun ve devamlı ağırlık kaybı uyarılması amacıyla kullanılmaya çalışılması bir zorunluluktur. Sherman ve ark., diyet ile şişmanlatılmış obez sıçanlarda, ghreline bağlanarak onun etkisini nötralize eden sentetik oligonükleotid (spiegelmer)'in etkisini test etmişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre oligonükleotid verilen sıçanlarda yağ ve vücut ağırlığı, besin alımı ve yağ depolanması kontrollere göre azalmıştır.<sup>70</sup> Diğer bir çalışma, zayıf ve diyet kaynaklı obez sıçanlarda BHS-R antagonistlerinin beslenmeyi azalttığını göstermektedir.<sup>13</sup> Bu antagonistlerin periferal olarak verilmesi gastrik boşalma hızını azaltarak doyunluk hissinin uzatmakta ve bu yolla alınan besin miktarını azaltmaktadır. Yakın zamanda bu yöntemlerin kliniksel uygulamaya geçirilme olasılığı olmamasına rağmen, en azından ağırlık kaybı uyarılmasında ghrelin ile iştah/enerji dengesi düzenleme yollarının engellenebileceğinin ispatlanması oldukça umut vericidir.

Ghreline ek olarak, aynı genden obestatin isimli farklı bir peptid kodlanmaktadır. Bu peptid 2005 yılında Zhang ve ark. tarafından tanımlanan ve ghrelin ile aynı gen ürünü olan 23 aminoasitli bir hormondur.<sup>4</sup> Obestatinin tanımlanmasından sonra dağılımı, biyolojiksel aktivitesi, enerji den-

gesi, BH salınımı ve vücut ağırlığı artışı üzerindeki rollerini araştıran ve kemirgenler üzerinde yürütülen birçok araştırma yapılmıştır.<sup>71-73</sup> Akut intraperitoneal ve intraserebroventriküler obestatin eklenmesi besin alımını baskılamak, obestatinin günlük eklenmesi vücut ağırlığı artışını baskılamakta ve gastrik boşalmanın geciktirilmesini indüklemektedir.<sup>4</sup> Bu sonuçlar, ghrelin ve obestatinin besin alımı ve vücut ağırlığı düzenlenmesi üzerinde birbirlerine zıt etkileri olduğunu göstermektedir.<sup>74</sup> Obestatinin keşfi, obezitenin yönetimi için heyecan verici yeni prospektüsler sağlamaktadır.

Bu iki hormon arasındaki ilişki başlangıçta görüldüğü gibi basit ve yakın ise vücut ağırlığı azaltılmasını aktive edecek çift yönlü ilaçlar gelecekte mutlaka geliştirilecektir.<sup>67</sup> Ghrelin antagonistleri (besin alımını ve yağ depolanmasını azaltmak için) ve obestatin agonistleri (aneroksijenik, vücut ağırlığını azaltıcı etkileri için) birlikte kullanılabilir.<sup>75</sup> Bu özelliklere sahip ilaçlar oldukça güçlü anti-oreksijenik etkilere sahip olacaklardır.

Ghrelinin kinetik etkilerinin muhtemel diğer bir uygulama alanı, kliniksel obezlerde gastrik boşalmanın normal bireylerden daha hızlı olduğu bulgusuna dayanmaktadır.<sup>76,77</sup> Obezlerde gastrik boşalmanın daha hızlı olmasının nedeni, postprandiyal ghrelin düzeyinin normal bireylerden daha az düşmesidir.<sup>78</sup> Obezlerde var olan bu durum, besin alımı artışına katkıda bulunmaktadır. Ghrelin antagonistleri obezlerde gastrik boşalmayı geciktirmek için kullanılabilir. Böylece bireyler kendilerini daha uzun süre tok hissedeceklerinden daha az yemek yiyeceklerdir.

Gelecekte üretilecek olan farmakolojik ghrelin azaltıcıları, obez bireylerde temel ghrelin düzeyinin düşük olması nedeni ile vücut ağırlığı kaybı üzerinde majör bir etki oluşturmayacaklardır. Fakat vücut ağırlığı kaybı sonrasında kaybedilen kiloların geri alınması için adaptif fizyolojik bir mekanizma ile meydana gelen ghrelin artışı, ghrelin-bloke edici ajanlarla engellenebilir ve böylece kaybedilen kiloların korunması kolaylaşır.<sup>79</sup> Bununla birlikte hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, vücut ağırlığı kaybı sonrasında sadece dolaşımdaki ghrelinin değil, hipotalamustaki ghrelin reseptörü ekspresyonunun da arttığını göstermektedir.<sup>80</sup> Ay-

rıca, ghrelinin oreksijenik aktivitesinin duyarlılığı da artmaktadır.<sup>81</sup> Bütün bu bulgular, antighrelin farmakoterapötiklerin vücut ağırlığının korunmasında yardımcı olabileceğini göstermektedir.

## EGZERSİZDE GHRELİN VE BESİN ALIMI İLİŞKİSİ

Egzersiz besin alımı üzerindeki etkisi çok uzun zamandır çalışılmasına rağmen, ghrelin hormonunun keşfi ile birlikte egzersizin besin alımı üzerindeki etkisi bu hormon ile açıklanabilir düşüncesi ile son yıllarda bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır. Bu bölümde, akut ve kronik egzersizde ghrelin ve besin alımı ilişkisi son yıllarda yapılan güncel çalışmalar ışığında tartışılacaktır.

### AKUT EGZERSİZDE GHRELİN VE BESİN ALIMI İLİŞKİSİ

Ghrelin egzersizde besin alımı değişimini açıklayabilecek muhtemel adaylardan biridir, fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda akut egzersizin total ghrelin üzerindeki etkisi oldukça tartışmalıdır. Araştırmaların büyük çoğunluğunda ghrelin düzeyinin egzersiz ile değişiklik göstermediği belirtilirken, arttığını veya azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>15,82-91</sup> Bilindiği kadarıyla, sadece Stokes ve ark.nın yapmış olduğu çalışmalar egzersiz sonrasında total ghrelinin düştüğünü göstermiştir.<sup>88,89</sup> Bu araştırmaların diğer araştırmalardan farkı oldukça kısa süreli ve şiddetli olmalarıdır. Diğer çalışmalarda laktik asit ve aerobik enerji sistemleri kullanılmasına rağmen Stokes ve ark.nın yapmış olduğu araştırmalar tamamen alaktasit anaerobik enerji sistemine dayanmaktadır.

Total ghrelin düzeyi orta şiddetteki aerobik egzersizde yükselmesine rağmen yüksek şiddetlerde yükselmemektedir. Ayrıca, plazma total ghrelin düzeyindeki yükselme açlık hissi değişimi ile paralel değildir.<sup>15</sup> Açlık hissi egzersiz esnasında ve sonrasında baskılanmasına rağmen plazma total ghrelin konsantrasyonu değişmemektedir.<sup>91</sup> Ueda ve ark., obez ve normal kilolu genç erkeklerde max. VO<sub>2</sub>'nin %50'sinde yapılan 60 dakikalık bisiklet egzersizinin besin alımını ve rölatif besin alımını her iki grupta da azalttığını, fakat bu azalmanın ghrelin ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.<sup>22</sup> Martins ve

ark., 12 denekte maksimal kalp atım hızı (max KAH)'nın %65'inde yapılan 60 dakikalık bisiklet egzersizinin ghrelin, açlık hissi ve besin alımı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucuna göre orta şiddette yapılan akut egzersiz, açlık hissini geçici olarak azaltmakta ve bu geçici azalma kısa süreli negatif enerji dengesini sağlamada katkıda bulunmaktadır. Fakat iştah üzerindeki bu geçici etki ghrelin düzeyindeki değişiklik ile açıklanamamaktadır.<sup>92</sup> Ballard ve ark., sağlıklı 21 genç erkekte 80 dakikalık direnç egzersizlerinin plazma ghrelin konsantrasyonunu azalttığını, fakat ghrelin konsantrasyonu ile subjektif açlık skoru arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.<sup>93</sup> Bu araştırma sonuçları, akut egzersiz esnasında ve sonrasında açlık hissini total ghrelin konsantrasyonu ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Şiddetli egzersizler iştahı baskılamaktadır, fakat bu baskılanmanın total ghrelin konsantrasyonunun baskılanmasıyla ilişkili olmadığı görülmektedir. Günümüze kadar ghrelin ile ilgili yapılan birçok çalışmada, ilk zamanlarda piyasada sadece total ghreline bakılmıştır. Biyolojik olarak BHS-R1a bağlanabilme yeteneği olduğundan dolayı aktif ghrelin olarak adlandırılan açıl ghrelin ve BHS-R1a bağlanabilme özelliği olmadığı için inaktif olarak adlandırılan des-açıl ghrelin ölçümleri ve egzersizin farklı yapıdaki ghrelin formlarına etkisi henüz birkaç yıldır çalışılmaktadır. Bu nedenden dolayı şu ana kadar yapılan egzersiz çalışmalarının birçoğu egzersizin total ghrelini nasıl etkilediğini incelemektedir. Günümüze kadar egzersizin açıl ve des-açile etkilerini inceleyen çok az çalışma mevcuttur, oysa ghrelinin açilizasyonu iştah düzenlenmesi için elzemdir.<sup>23,26,94-101</sup>

Ardışık beş gün boyunca 1 saatlik aerobik egzersiz sonrasında normal ağırlıklı ve aşırı şişman adolesanda total ghrelin değişmediği halde açıl ghrelin ve iştah artmıştır.<sup>95</sup> King ve ark., 60 dakika ve üzerinde yapılan düşük ve yüksek tempolu egzersizin açlık, besin alımı ve açıl ghrelini etkilediğini göstermişlerdir.<sup>99,101</sup> Buna karşın Özen ve ark., genç sağlıklı erkeklerde maxVO<sub>2</sub>'nin %50'sinde yapılan 60 dakikalık düşük şiddetli "tre-

admill" egzersizinin açıl ghrelini arttırdığını rapor etmişlerdir.<sup>97</sup> Yine aynı araştırmacılar, farklı şiddetlerin test edildiği bir çalışmada da 105 dakikalık düşük şiddetli egzersizin (maxVO<sub>2</sub>'nin %50'si) hemen arkasına eklenen 15 dakikalık yüksek şiddetli egzersizin (maxVO<sub>2</sub>'nin %70'i) açıl ghrelini ve açlığı bastırdığını rapor etmektedirler.<sup>26</sup> Benzer olarak Broom ve ark., sağlıklı erkekler üzerinde yapmış oldukları araştırmalarda yüksek şiddetli aerobik ve direnç egzersizlerinin açıl ghrelin ve açlığı bastırdığını göstermişlerdir.<sup>23,100</sup> Bu da bize, ghrelinin egzersiz şiddetinden farklı etkilebileceğini göstermektedir.

Egzersizin besin alımı üzerindeki etkisi egzersiz şiddetinden etkilendiği gibi cinsiyetten ve bireyin vücut kompozisyonundan da etkilenmektedir.<sup>86,102</sup> Sartorio ve ark. kadın ve erkek sporcularda max. VO<sub>2</sub>'nin %80'inde yapılan 60-90 dakika devamlı egzersizin egzersiz sonrasında BH'nin hem kadınlarda hem de erkeklerde arttığını, fakat ghrelin hormonunun sadece erkek sporcularda artış gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>86</sup> Bu da bize, egzersiz esnasında ghrelin salımının erkeklerde ve kadınlarda farklı olduğunu göstermektedir. Son birkaç yılda yapılan araştırma sonuçları, egzersizin besin alımı üzerindeki etkisini değiştirebilecek bir diğer faktörün de ortam sıcaklığı olabileceğini göstermektedir. Egzersizin yapıldığı ortam ısısının düşük olması veya egzersizden sonra normal vücut ısısından daha düşük dereceye sahip suya girmek besin alımını kontrol denemelerine göre anlamlı olarak etkilemektedir. Egzersiz sonrası ortam sıcaklığının yüksek olması besin alımını baskılayarak, soğuk suda yapılan egzersiz sonrası besin alımı artmaktadır.<sup>102-104</sup> Sıcaklık ile besin alımı arasındaki ilişki mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, iç ısının düzenlenmesinde iştah hormonlarının etkili olabileceği düşüncesi yaygındır. Yapılan araştırmalar, soğuk suya maruz kalma sonrasında tokluk hormonu olarak adlandırılan ve ghrelin ile zıt etkileri olduğu bilinen leptin hormonunun baskılandığını ve açlık hormonu olarak adlandırılan açıl ghrelinin arttığını göstermektedir.<sup>102,105</sup>

Besin alımı ve iştahın düzenlenmesinde GHS-R1a'ya bağlanabilme özelliğinden dolayı sadece açıl ghrelinin etkili olduğu sanılmaktadır. Fakat güncel

çalışmalar açıl ghrelinin tersine des-açıl ghrelinin de farklı tanımlanmamış reseptörleri aktive edebileceğini ve farklı fizyolojik ve metabolik etkileri uyurabileceğini göstermektedir.<sup>106-108</sup> Yapılan bir çalışmada, des-açıl ghrelinin besin alımını azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek negatif enerji dengesini uyardığı rapor edilmiştir.<sup>108</sup> Kim ve ark., 12 haftalık direnç ve aerobik egzersiz sonrasında obez çocuklarda vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde azalma ile birlikte total ghrelinin %30,4, des-açıl ghrelinin %31,9 arttığını ve bunun yanında açıl ghrelinin değişmediğini rapor etmişlerdir.<sup>95</sup> Aşırı şişman çocuklarda egzersiz sonrası meydana gelen vücut ağırlığında ve vücut yağlarındaki azalma ile plazma des-açıl ghrelinde meydana gelen artış arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur.<sup>96</sup> Sonuç olarak, egzersizle ghrelin formlarının rollerini ve bunların besin alımı ile ilişkilerini daha iyi anlayabilmek için açıl ve des-açıl ghrelin seviyelerinin ayrı ayrı ölçülmesi gerekmektedir.

#### KRONİK EGZERSİZDE GHRELİN VE BESİN ALIMI İLİŞKİSİ

Egzersiz, ağırlık kontrolü yönteminin vazgeçilmez bir parçasıdır ve besin kısıtlaması ile ortaklaşa kullanılmaktadır. Obez ve sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmalarda, egzersiz ve besin kısıtlaması sonrası ağırlık kaybı ile ghrelin seviyesinin yükseldiği bildirilmektedir.

Martins ve ark., 22 sedanter ve aşırı şişman kadında 12 haftalık egzersiz (KAH %75, 3 gün/hafta) programı sonrasında vücut ağırlıklarının azaldığını ve açıl ghrelin ve iştahlarının arttığını bildirmişlerdir.<sup>36</sup> Benzer şekilde Santoso ve ark. da, 35 hiperlipidemik kadında diyet ve egzersizi kapsayan altı aylık zayıflama programı sonrasında vücut ağırlığının düştüğünü ve ghrelinin %21,2 arttığını rapor etmişlerdir.<sup>109</sup> Zahorska ve ark. obez kadınlarda üç aylık bir zayıflama programı (diyet + egzersiz) sonrasında ortalama 8,7 kg ağırlık kaybı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde azalma ile birlikte ghrelin artışı rapor etmişlerdir.<sup>110</sup> Yine obez kadınlarda Mizia ve ark., üç aylık zayıflama programı sonrasında serum ghrelinde artış tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca obez kadınlarda kilo kaybının kan basıncını anlamlı olarak azalttığını ve bu

azalmanın ghreline bağlı bir mekanizma ile gerçekleştiğini tartışmışlardır.<sup>111</sup> Maestu ve ark., ulusal şampiyonaya katılmadan 13 hafta önce vücut yağ yüzdesini düşürmek amacıyla antrenman volümünü arttıran ve besin alımını azaltan 14 vücut geliştirme sporcusunda (7 yarışma, 7 kontrol) 13. hafta sonrasında vücut ağırlığı, BKİ ve vücut yağ yüzdesinde anlamlı azalma rapor etmişlerdir. Bununla birlikte yarışmadan 5 (%20,4) hafta ve 3 (%26,4) gün önce plazma ghrelin düzeyi artışı bildirilmiştir.<sup>112</sup> Ayrıca, obez olmayan sedanter kadınlarda üç aylık diyet ve egzersiz programı sonucunda vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve tokluk hissi azalırken serum total ghrelin düzeyi artmaktadır.<sup>113</sup> Bu bulgular, ghrelinin enerji açığı olduğunu gösteren sistemde anahtar rol oynayan metabolik bir uyarıcı olduğunu ve bu sistemde muhtemelen enerji açığının kapatılmasında rol oynadığını göstermektedir. Yukarıdaki bulgulara karşın Benso ve ark., yedi haftalık Everest tırmanışı sonrasında dokuz seçkin dağcının vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olmasına rağmen leptin ve ghrelinin değişmediğini bildirmişlerdir. Buna karşın yüksek irtifa tırmanışı sonrası BH ve IGF-1 ve [İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayan protein (IGFBP-3)] artmıştır.<sup>114</sup>

Yukarıdaki araştırma sonuçlarından da görüldüğü gibi, son yıllarda erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelin miktarını arttırdığını göstermektedir. Ağırlık kaybının dolaşımdaki ghrelini arttırma mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen pozitif enerji dengesinin üç mekanizma sayesinde uyarıldığı sanılmaktadır. Birincisi, BH'dan bağımsız olarak yağ kullanımının azalması ve karbonhidrat kullanımının artması, ikincisi, BH ve IGF-1 üretiminin artışı ile ortaya çıkan anabolik etki, üçüncüsü ise muhtemelen nöropeptid-Y (NPY) yolu ile gerçekleşen uzun süreli besin alımının uyarılmasıdır.<sup>66</sup> Nitsche ve ark. obez çocuklarda ve adolesanlarda 10 günlük kalori kısıtlaması ve egzersiz sonrasında BKİ'nin azaldığını ve solunumsal değişim oranı (RQ) ile ghrelinin arttığını ve ikisi arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>115</sup> Bu da bize, ghrelinin, substrat oksidasyonu değişiminin hassas bir göstergesi olduğunu göster-



mektedir. RQ değeri arttıkça yağ kullanımı azalmakta ve karbonhidrat kullanımı artmaktadır. Diğer bir ifade ile vücut ağırlığı azaldıkça ghrelin düzeyi yükselmekte ve yağ depolarını korumak amacıyla yakıt olarak karbonhidratların kullanımını arttırmaktadır. Buna ilaveten, ghrelin arkuat nükleusta NPY/AgRP nöronları aktive ederek besin alımını uyarmaktadır.<sup>7</sup> Obez kişilerde ağırlık kaybı sonrası ghrelin artışı muhtemelen kaybedilen kiloların (negatif enerji dengesi) pozitif enerji dengesi ile geriye alınması için gerçekleşen fizyolojik bir korumaya mekanizmasıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, egzersizin açlık, besin alımı ve ghrelin üzerindeki etkilerini inceleyen ve insan deneklerinin kullanıldığı güncel akut ve kronik egzersiz araştırmaları incelendiğinde sonuçların birbirleri ile çelişkili olduğu görülmektedir. Bu farklılıkların bazıları egzersizin şiddet, süre ve tipindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi çalışmadaki deneklerin özelliklerinden ve besin alımı zamanı gibi farklı çalışma modellerinden de kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle bu alanda değişik denek grupları-

nın (aktif, aktif olmayan, obez, obez olmayan vb.) ve farklı metotların (egzersiz süre, şiddet ve kapsamı, kan örneklerini alma zamanları vb.) kullanıldığı daha birçok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında ise şu sonuçlar ortaya çıkmaktadır: 1) Düşük ve orta şiddetli kısa süreli egzersizler açlık, besin alımı ve ghrelin üzerinde etkili değil iken yüksek şiddetli egzersizler açlık ve besin alımını azaltmakta ve bu azalma özellikle açıl ghrelin ile ilişkilendirilmektedir, 2) Besin alımı kontrolü sağlanan kronik egzersiz çalışmalarının kilo kontrolünü ve ağırlık kaybını sağladığı görülmektedir. Fakat zayıflama programları sonrasında meydana gelen ağırlık kaybı, düzenleyici bir mekanizma ile açlık hissi ve ghrelini artırarak kaybedilen kiloların geri alınmasına neden olmaktadır. Bu bilgiler ışığında; zayıflamak için yapılan uzun süreli egzersiz programları bitiminde egzersizlere bir anda ara verilmemesi, zayıflama programları bitiminde, egzersizlerin şiddet, süre ve kapsamlarının tekrar ayarlanarak ağırlığın korunması şeklindeki egzersiz programların devam edilmesi ve bu egzersizlerin bir yaşam biçimi haline dönüştürülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. da Mota GR, Zanesco A. [Leptin, ghrelin, and physical exercise]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(1):25-33.
2. Zhang W, Zhao L, Lin TR, Chai B, Fan Y, Gantz I, et al. Inhibition of adipogenesis by ghrelin. *Mol Biol Cell* 2004;15(5):2484-91.
3. 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):656-60.
4. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310(5750):996-9.
5. Aydın S, Ozkan Y, Caylak E, Aydın S. [Ghrelin and its biochemical functions: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(3):272-83.
6. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407(6806):908-13.
7. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409(6817):194-8.
8. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120(2):337-45.
9. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5992.
10. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 2002;109(11):1429-36.
11. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, et al. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol* 2002;174(2):283-8.
12. Bagnasco M, Tulipano G, Melis MR, Argiolas A, Cocchi D, Muller EE. Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regul Pept* 2003;111(1-3):161-7.
13. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003;52(7):947-52.
14. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, et al. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(21):8227-32.
15. Erdmann J, Tahbaz R, Lippel F, Wagenpfeil S, Schusdziaarra V. Plasma ghrelin levels during exercise-Effects of intensity and duration. *Regul Pept* 2007;143(1-3):127-35.
16. Powers SK, Howley ET. Exercise physiology: Theory and application to fitness and performance. 3<sup>rd</sup> ed. Madison: Brown & Benchmark; 1997. p.167-8.
17. Stensel D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. *Ann Nutr Metab* 2010;57(2):36-42.
18. Blundell JE, King NA. Physical activity and regulation of food intake: current evidence. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(11 Suppl):S573-83.

19. King JA, Wasse LK, Broom DR, Stensel DJ. Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(3):485-92.
20. Unick JL, Otto AD, Goodpaster BH, Helsel DL, Pellegrini CA, Jakicic JM. Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women. *Appetite* 2010;55(3):413-9.
21. Rumbold PL, St Clair Gibson A, Allsop S, Stevenson E, Dodd-Reynolds CJ. Energy intake and appetite following netball exercise over 5 days in trained 13-15 year old girls. *Appetite* 2011;56(3):621-8.
22. Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Nakao H, Fujimoto S. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocrinol* 2009;201(1):151-9.
23. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol* 2007;102(6):2165-71.
24. Blundell JE, Stubbs RJ, Hughes DA, Whybrow S, King NA. Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite? *Proc Nutr Soc* 2003; 62(3):651-61.
25. King JA, Wasse LK, Stensel DJ. The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. *J Obes* 2011;2011. pii: 351628.
26. Vatanserver Ozen S, Tiryaki Sonmez G, Bugdayci G, Ozen G. The effects of exercise on food intake and hunger: relationship with acylated ghrelin and leptin. *J Sport Sci Med* 2011;10(2):283-91.
27. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise-induced suppression of appetite: effects on food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48(10): 715-24.
28. King NA, Blundell JE. High-fat foods overcome the energy expenditure induced by high-intensity cycling or running. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(2):114-23.
29. Martins C, Robertson MD, Morgan LM. Effects of exercise and restrained eating behaviour on appetite control. *Proc Nutr Soc* 2008;67 (1): 28-41.
30. King NA. What processes are involved in the appetite response to moderate increases in exercise-induced energy expenditure? *Proc Nutr Soc* 1999;58(1):107-13.
31. Hubert P, King NA, Blundell JE. Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity. *Appetite* 1998;31(1):9-19.
32. Dickhuth HH, Röcker K, Mayer F, König D, Korsten-Reck U. [Endurance training and cardiac adaptation (athlete's heart)]. *Herz* 2004;29(4):373-80 .
33. Ikeda N, Yasu T, Tsuboi K, Sugawara Y, Kubo N, Umemoto T, et al. Effects of submaximal exercise on blood rheology and sympathetic nerve activity. *Circ J* 2010;74(4):730-4.
34. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol* 2007;62(3):220-33.
35. Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1609-16.
36. Blundell JE, King NA. Exercise, appetite control, and energy balance. *Nutrition* 2000;16(7-8):519-22.
37. Hill AJ, Melby C, Johnson SL, Peters JC. Physical activity and energy requirements. *Am J Clin Nutr* 1995a;62(5):1059S-66S.
38. Hill JO, Peters JC. Exercise and macronutrient balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995b;19(Suppl 4):88-92.
39. Wilmore JH. Increasing physical activity: alterations in body mass and composition. *Am J Clin Nutr* 1996;63(3):456-60.
40. Prentice A, Jebb S. Energy intake/physical activity interactions in the homeostasis of body weight regulation. *Nutr Rev* 2004;62(7 Pt 2):S98-104.
41. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. *Ann Intern Med* 2000;133(2):92-103.
42. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(10):941-7.
43. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(1):1-10.
44. Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18(1):35-40.
45. Meijer GA, Janssen GM, Westertep KR, Verhoeven F, Saris WH, ten Hoor F. The effect of a 5-month endurance-training programme on physical activity: evidence for a sex-difference in the metabolic response to exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991;62(1):11-7.
46. Goran ML, Poehlman ET. Endurance training does not enhance total energy expenditure in healthy elderly persons. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1992;263(5 Pt 1):950-7.
47. Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Dussault J, Després JP, Theriault G, et al. Longterm exercise training with constant energy intake. 1: effect on body composition and selected metabolic variables. *Int J Obes* 1990;14 (1):57-73.
48. Bensimhon DR, Kraus WE, Donahue MP. Obesity and physical activity: a review. *Am Heart J* 2006;151(3):598-603.
49. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):881-7.
50. Ozen, S, Sonmez TG. [Ghrelin hormon and exercise]. *Gazi J Phy Edu Sport Sci* 2008;3 (8):11-24.
51. Nogueiras R, Williams LM, Dieguez C. Ghrelin: new molecular pathways modulating appetite and adiposity. *Obes Facts* 2010;3(5): 285-92.
52. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 2002;143 (1):155-62.
53. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(8):551-60.
54. Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cummings DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001;142(8):3292-301.
55. Ukkola O, Pöykkö S. [Ghrelin--peptide hormone that increases appetite. It opens new possibilities for the research on energy metabolism]. *Lakartidningen* 2002;99(19):2152-3.
56. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4753-8.
57. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1623-30.
58. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(2):203-6.
59. Shimizu Y, Noritoshi N, Isobe T, Michinori I, Okumura H, Hosoda H, et al. Increased plasma ghrelin levels in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):774-8.
60. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145(5):669-73.

61. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura J, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104(17):2034-8.
62. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2748-52.
63. Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schöffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003;38(4): 447-54.
64. Cummings DE, Overduin J. Circulating ghrelin levels in pathophysiological conditions. 1sted. In: Ghigo E, ed. Ghrelin. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004. p.207-23.
65. Gormsen LC, Nielsen C, Gjedsted J, Gjedde S, Vestergaard ET, Christiansen JS, et al. Effects of free fatty acids, growth hormone and growth hormone receptor blockade on serum ghrelin levels in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(5):641-5.
66. Cellini E, Nacmias B, Brecelj-Anderluh M, Badia-Casanovas A, Bellodi L, Boni C, et al; EC Framework V 'Factors in Healthy Eating' consortium. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr Genet* 2006;16(2):51-2.
67. Higgins SC, Gueorguiev M, Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Ann Med* 2007;39(2):116-36.
68. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):240-4.
69. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, Chang J, Otsubu J, Inoue K, et al. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(35):13226-31.
70. Shearman LP, Wang SP, Helmling S, Stribling DS, Mazur P, Ge L, et al. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2006;147(3):1517-26.
71. Sibilia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29(11):RC31-4.
72. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148(1):21-6.
73. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357(1):264-9.
74. Kiewiet RM, Gauna C, van Aken MO, van de Zande B, van der Lely AJ. Bolus administration of obestatin does not change glucose or insulin levels in the systemic nor portal circulation of the rat. *Peptides* 2008;29(12):2144-9.
75. Nogueiras R, Tschöp M. Biomedicine. Separation of conjoined hormones yields appetite rivals. *Science* 2005;310(5750):985-6.
76. Inui A. Ghrelin, obesity and anorexia nervosa. *J Pediatr* 2004;145(6):862.
77. Valera Mora ME, Scarfone A, Valenza V, Calvani M, Greco AV, Gasbarrini G, et al. Ghrelin does not influence gastric emptying in obese subjects. *Obes Res* 2005;13(4):739-44.
78. le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatei MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):1068-71.
79. Cummings DE. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006;89(1):71-84.
80. Tups A, Helwig M, Khoroshi RM, Archer ZA, Klingenspor M, Mercer JG. Circulating ghrelin levels and central ghrelin receptor expression are elevated in response to food deprivation in a seasonal mammal (*Phodopus sungorus*). *J Neuroendocrinol* 2004;16(11):922-8.
81. Perreault M, Istrate N, Wang L, Nichols AJ, Tozzo E, Stricker-Krongrad A. Resistance to the orexigenic effect of ghrelin in dietary-induced obesity in mice: reversal upon weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(7):879-85.
82. Jürimäe J, Hofmann P, Jürimäe T, Palm R, Mäestu J, Purge P, et al. Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol* 2007;99(5): 467-74.
83. Pomerants T, Tillmann V, Karelson K, Jürimäe J, Jürimäe T. Ghrelin response to acute aerobic exercise in boys at different stages of puberty. *Horm Metab Res* 2006;38(11):752-7.
84. Schmidt A, Maier C, Schaller G, Nowotny P, Bayerle-Eder M, Buranyi B, et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res* 2004;36(3):174-7.
85. Kraemer RR, Durand RJ, Acevedo EO, Johnson LG, Kraemer GR, Hebert EP, et al. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229(3):240-6.
86. Sartorio A, Morpurgo P, Cappiello V, Agosti F, Marazzi N, Giordani C, et al. Exercise-induced effects on growth hormone levels are associated with ghrelin changes only in presence of prolonged exercise bouts in male athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2008;48(1):97-101.
87. Jürimäe J, Jürimäe T, Purge P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232(7):904-9.
88. Stokes KA, Sykes D, Gilbert KL, Frystyk J. Growth hormone and ghrelin responses to very intense exercise in humans. *Endocrine Abstracts* 2005.10.p. P62.
89. Stokes KA, Sykes D, Gilbert KL, Chen JW, Frystyk J. Brief, high intensity exercise alters serum ghrelin and growth hormone concentrations but not IGF-I, IGF-II or IGF-I bioactivity. *Growth Horm IGF Res* 2010;20(4):289-94.
90. Christ ER, Zehnder M, Boesch C, Trepp R, Mullis PE, Diem P, et al. The effect of increased lipid intake on hormonal responses during aerobic exercise in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol* 2006;154(3):397-403.
91. Burns SF, Broom DR, Miyashita M, Mundy C, Stensel DJ. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci* 2007;25(6):635-42.
92. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol* 2007;193(2):251-8.
93. Ballard TP, Melby CL, Camus H, Cianciulli M, Pitts J, Schmidt S, et al. Effect of resistance exercise, with or without carbohydrate supplementation, on plasma ghrelin concentrations and postexercise hunger and food intake. *Metabolism* 2009;58(8):1191-9.
94. Mackelvie KJ, Meneilly GS, Elahi D, Wong AC, Barr SI, Chanoine JP. Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):648-54.
95. Kim HJ, Lee S, Kim TW, Kim HH, Jeon TY, Yoon YS, et al. Effects of exercise-induced weight loss on acylated and unacylated ghrelin in overweight children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(3):416-22.
96. Marzullo P, Salvadori A, Brunani A, Verti B, Walker GE, Fanari P, et al. Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(6):970-1.
97. Ozen VS, Sonmez TG, Yuktasir B, Yalcin HB, Bugdayci G, Willems M. Effects of exercise on leptin and acylated ghrelin hormones in trained males. *JEPonline* 2010;13(2):20-30.
98. King JA, Miyashita M, Wasse LK, Stensel DJ. Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite* 2010; 54(3):492-8.

99. King JA, Wasse LK, Broom DR, Stensel DJ. Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(3):485-92.
100. Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296(1):R29-R35.
101. King JA, Wasse LK, Ewens J, Crystallis K, Emmanuel J, Batterham RL, et al. Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):1114-21.
102. Halse RE, Wallman KE, Guelfi KJ. Postexercise water immersion increases short-term food intake in trained men. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(4):632-8.
103. White LJ, Dressendorfer RH, Holland E, McCoy SC, Ferguson MA. Increased caloric intake soon after exercise in cold water. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005; 15(1): 38-47.
104. Shorten AL, Wallman KE, Guelfi KJ. Acute effect of environmental temperature during exercise on subsequent energy intake in active men. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1215-21.
105. Zeyl A, Stocks JM, Taylor NA, Jenkins AB. Interactions between temperature and human leptin physiology in vivo and in vitro. *Eur J Appl Physiol* 2004;92(4-5):571-8.
106. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T, et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2006;147(5):2306-14.
107. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):3062-5.
108. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005;54(1):18-24.
109. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Cianflone K, Jones PJ. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *J Am Coll Nutr* 2007;26(3):250-8.
110. Zahorska-Markiewicz B, Mizia-Stec K, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J. Effect of weight reduction on serum ghrelin and TNF- $\alpha$  concentrations in obese women. *Eur J Intern Med* 2004;15(3):172-5.
111. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Mucha Z, Holecki M, et al. Ghrelin as a potential blood pressure reducing factor in obese women during weight loss treatment. *Endokrynol Pol* 2008;59(3):207-11.
112. Mäestu J, Jürimäe J, Valter I, Jürimäe T. Increases in ghrelin and decreases in leptin without altering adiponectin during extreme weight loss in male competitive bodybuilders. *Metabolism* 2008;57(2):221-5.
113. Leidy HJ, Dougherty KA, Frye BR, Duke KM, Williams NI. Twenty-four-hour ghrelin is elevated after calorie restriction and exercise training in non-obese Women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(2):446-55.
114. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, et al. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol* 2007;157(6):733-40.
115. Nitsche H, Nitsche M, Sudi K, Tschop M, Zotter H, Weinhand G, et al. Ghrelin—an indicator for fat oxidation in obese children and adolescents during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(6):719-23.