

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Peranan Hormon Ghrelin dalam Fungsi Reproduksi

Cennikon Pakpahan, Agustinus

Departemen Biologi Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Ghrelin lebih dikenal sebagai hormon lapar atau hormon yang mengatur siklus kenyang-lapar makhluk hidup. Fungsi reproduksi ghrelin mencakup aksi hipotalamus-hipofisis-gonad (ovarium dan testis) dan hormon reproduksi lain. Selain itu, ghrelin juga diketahui memiliki pengaruh pada proses patologi beberapa penyakit pada kehamilan dan infertilitas.

Kata kunci: Aksis hipotalamus-hipofisis, ghrelin, reproduksi

ABSTRACT

Ghrelin is better known as a hunger hormone or a hormone that regulates the cycle of satiety- hunger. The reproductive function of ghrelin includes action to the hypothalamus-pituitary-gonad (ovary and testis) axis and other hormones. Ghrelin is also known to influence the processes of several diseases in pregnancy and infertility. **Cennikon Pakpahan, Agustinus. The Role of Ghrelin in Reproduction**

Keywords: Ghrelin, hypothalamus-hypophysis, reproduction,

PENDAHULUAN

Kojima, *et al*, menemukan hormon ghrelin pada tahun 1999 yang diperoleh dari ekstraksi lambung tikus dan terdiri dari 28 asam amino.¹ Nama ghrelin berasal dari bahasa Proto-Indo-Eropa, "*ghre*" yang artinya "*grow*" atau bertumbuh, merujuk pada *growth hormone* yang selanjutnya disingkat GH dan "*relin*" adalah akhiran atau *suffix* istilah penghasil zat.² Ghrelin terdiri dari dua bentuk utama, yaitu *n-octanoyl ghrelin* yang termodifikasi pada *serine-3* dan *des-acyl ghrelin*.³ Ghrelin awalnya dikenal sebagai ligand pada *growth hormone secretagogue receptor* atau disingkat GHS-R1a.¹ GHS-R dihasilkan di hipofisis, hipotalamus, dan hipokampus.⁴ GHS (*growth hormone secretagogue*) juga berperan aktif pada reseptor sel yang berbeda dalam mensekresi GH hipofisis anterior dengan cara meningkatkan konsentrasi Ca^{2+} intraseluler melalui jalur transduksi *inositol 1,4,5-trisfosfat* (IP3).⁴ Peranan ghrelin pada manusia di antaranya pengatur asupan nutrisi,⁵ tidur,⁶ berat badan,⁷ pergerakan usus,⁸ fungsi kardiovaskular,⁹ proliferasi sel,¹⁰ produksi sitokin proinflamasi,¹¹ dan fungsi reproduksi

pada beberapa spesies.² Penemuan terbaru menyatakan bahwa ghrelin juga dihasilkan di organ reproduksi, di embrio pre-implantasi, dan blastosit, menunjukkan bahwa ghrelin memiliki fungsi pada organ reproduksi.¹²

Eksresi dan Struktur Ghrelin

Ghrelin terdiri dari dua bentuk utama yang modifikasinya dikenal pertama kali pada mamalia dan diyakini memiliki peranan esensial dalam aktivitas tubuh.¹³ Gen pembawa ghrelin berlokasi pada 3p2526.¹³ Gen reseptor ghrelin terletak pada kromosom 3q2627.¹³ Struktur ghrelin tikus dan manusia sangat mirip, hanya berbeda dalam dua residu.¹⁴ Meskipun banyak ditemukan di mukosa saluran pencernaan, ghrelin pada dasarnya diproduksi oleh sel *X/A-like* mukosa lambung.¹⁵ Ghrelin juga ditemukan dalam jumlah kecil pada sel hematopoetik, plasenta, paru, hati, pankreas, testis, hipofisis, dan hipotalamus.¹⁶ Gen pembawa ghrelin pada manusia terdiri dari lima ekson.¹⁷ Ada dua kodon berbeda dalam inisiasi transkripsional gen ghrelin, satu pada kodon-80, lainnya pada kodon-555 yang menghasilkan dua transkrip

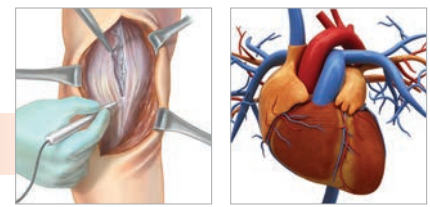
mRNA (transkrip-A dan transkrip-B). Asam amino dari ghrelin dikodekan dalam ekson 1 dan ekson 2.¹⁷

Fisiologi Ghrelin

Kadar ghrelin dalam darah meningkat pada masa preprandial dan akan menurun menuju *baseline* dalam satu jam setelah makan.¹⁸ Kadar ghrelin tidak turun jika lambung mengalami distensi karena konsumsi air.¹⁹ Kadar hormon ghrelin juga dilaporkan meningkat pada malam hari.³ Rangsangan simpatis ikut berperan dalam proses sekresi ghrelin, diperantarai oleh *b1-adrenergic receptors*.²⁰ Selain itu, pengaturan sekresi ghrelin juga diatur oleh *G-protein coupled receptors* (GPCR).²⁰

EFEK GHRELIN PADA FUNGSI REPRODUKSI

Ghrelin berperan pada sumbu gonadotropik serta di jaringan reproduksi lainnya (**Gambar 1**).²¹ Namun, belum ada data mekanisme dan interaksi ghrelin dengan regulator sistem reproduksi.²² Ghrelin dilaporkan mampu menekan sekresi LH pada percobaan tikus prepubertas baik jantan maupun betina,



namun tidak mempengaruhi sekresi FSH.²³ Ogata, *et al*, menunjukkan bahwa efek penghambatan ghrelin pada sekresi pulsatil LH dimediasi oleh *b-endorphin* pada tikus yang telah ovariectomi.²⁴ Kluge, *et al*, juga menyatakan ghrelin pada manusia menurunkan kadar LH dan meniadakan pulsatil LH; selain itu ghrelin menghambat sekresi FSH.²⁵ Selain pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG), ghrelin juga dilaporkan mempengaruhi sekresi prolaktin pada manusia dewasa.²⁶

Peranan Ghrelin dalam Reproduksi Wanita

Ekspresi gen ghrelin dan GHS-R dilaporkan juga berperan dalam endometrium perempuan tidak hamil dan desidualisasi,²⁷ selain itu ghrelin juga sebagai pengatur parakrin/autokrin sel stroma endometrium manusia;²⁷ saat ini ghrelin juga masih dalam diteliti peranannya terkait endometrium dan embrio selama implantasi.²⁷ Kawamura, *et al*, melaporkan bahwa kadar ghrelin meningkat pada cairan uterus tikus percobaan selama puasa dan mengganggu implantasi embrio tikus *in vitro*.²⁸

Pada ovarium tikus kadar ghrelin tertinggi saat korpus luteum memasuki fase fungsional.²⁹ Barreiro, *et al*, melaporkan jumlah gen ghrelin akan berubah sesuai fase menstruasi; jumlah terendah dilaporkan saat fase proestrus dan tertinggi pada fase diestrus hari pertama contoh saat fase luteal.²² Pada pewarnaan *immunostaining*, ghrelin ditemukan di korpus luteum manusia, namun tidak ditemukan di folikel tahap apapun.²⁹ Menurut Barreiro, *et al*, hal ini menunjukkan bahwa ghrelin berperan sebagai salah satu regulator aktivitas siklus ovarium.²² Selain itu, imunoaktivitas ini juga dilaporkan pada hilus interstitial ovarium penghasil testosteron yang akan memberi umpan balik negatif pada produksi LH.^{22,29}

Reseptor ghrelin, yaitu GHSR1a, juga ditemukan dalam ovarium manusia dan terdistribusi luas di jaringan, ekspresinya dapat dideteksi pada oosit sebagai sel folikular somatik, sel luteal baik muda, matang, dewasa, dan sel yang telah mengalami regresi serta dalam jumlah sedikit pada sel hilus interstitial.²⁹ Ekspresi peptida GHS-R1a dalam sel somatik ovarium folikel sejalan dengan perkembangan sel folikel sendiri.²⁹ Ini menunjukkan hubungan potensial antara ekspresi GHS-R dan pertumbuhan folikel, yang

masih harus dibuktikan.²⁹

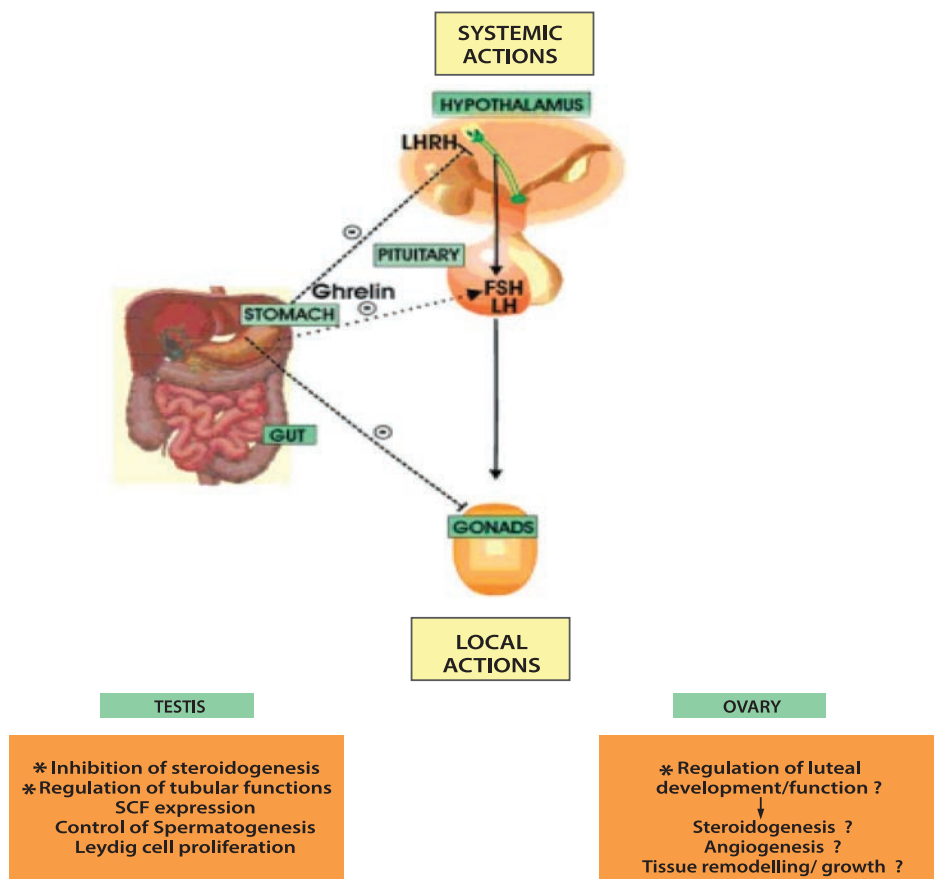
Pengaruh ghrelin terhadap produksi hormon steroid seks juga dilaporkan; Sirotkin dan Grossmann membandingkan efek jangka panjang dari ghrelin 1-28, *hexapeptide* (GHRP6) yaitu aktivator sintetik GHS-R1a, fragmen molekul ghrelin 1-18, dan 1-5 pada granulos ovarium ayam.³⁰ Pelepasan progesteron dari fragmen folikel ovarium berkurang oleh ghrelin 1-28 atau ghrelin 1-5, tetapi meningkat setelah penambahan GHRP6 dan ghrelin 1-18. Sekresi testosteron berkurang oleh ghrelin 1-28 dan 1-18, tetapi tidak dengan GHRP6 atau ghrelin 1-5.³⁰ Produksi estradiol tadinya menurun setelah pengobatan dengan ghrelin 1-28, tetapi meningkat oleh ghrelin 1-18 dan 1-5.³⁰ Sirotkin juga melaporkan pada penelitian lain bahwa ghrelin meningkatkan progesteron, tetapi tidak sekresi estradiol oleh sel granulos dari hewan kontrol dan menghambat produksi progesteron oleh sel-sel dari hewan transgenik (pada dosis yang berbeda).³¹ Studi lain melaporkan bahwa sekresi progesteron, testosteron, dan estradiol oleh sel granulos lebih rendah pada kelinci

yang diberi ghrelin dibandingkan kontrol.³²

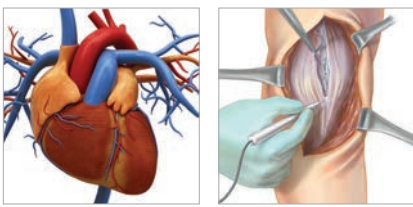
Selain itu, pengaruh ghrelin juga diteliti pada kehamilan dan fertilitas; kehamilan membutuhkan asupan energi dan nutrisi yang cukup dan hal ini tergantung hormon ghrelin yang berperan mengatur homeostasis energi dan siklus kenyang dan lapar.³³ Vulliemoz, *et al*, melaporkan bahwa kadar testosteron, FSH, dan LH menurun pada tikus percobaan dengan asupan makanan yang dibatasi.³⁴ Vulliemoz, *et al*, menyatakan bahwa ghrelin mungkin memediasi penekanan fungsi reproduksi di tengah kondisi gizi kurang.³⁴

Beberapa kelainan reproduksi juga dilaporkan berhubungan erat dengan asupan nutrisi, dalam hal ini ghrelin dan hormon kontranya, yaitu leptin, dinyatakan ikut berperan.³⁵ Regulasi sistem sinyal kisspeptin pada pubertas mungkin melibatkan ghrelin dan bukan hanya leptin.³⁵

Pada plasenta manusia, ghrelin menunjukkan peran baik sebagai parakrin/ autokrin regulator selama implantasi embrionik.³⁷ Ghrelin



Gambar. Model skematik peranan ghrelin dalam reproduksi.²¹



ditemukan dan diproduksi dari blastokista manusia, sehingga interaksi blastokista manusia dengan endometrium mungkin melibatkan ghrelin.³⁸ Peranan ghrelin pada proliferasi sel, apoptosis, dan sekresi hormon diselidiki dalam garis sel JEG-3 plasenta manusia.³⁹ Ghrelin menyebabkan penurunan kadar progesteron tetapi tidak berpengaruh pada hormon hCG manusia.³³

Selain itu, pada beberapa keadaan patologis seperti diabetes gestasional dilaporkan ada keterlibatan ghrelin. Gibson, *et al*, menyatakan bahwa peningkatan insulin dan konsentrasi glukosa pada pasien diabetes gestasional berhubungan dengan penurunan 30% *unacylated* ghrelin.⁴⁰ Telejko, *et al*, juga mengukur kadar ghrelin, ekspresi ghrelin mRNA pada pasien setelah pemberian glukosa oral dibandingkan kehamilan normal; didapatkan ghrelin mRNA pada jaringan plasental signifikan lebih tinggi pada diabetes gestasional dibandingkan pasien normal.⁴¹ Pada kasus hipertensi yang diinduksi kehamilan, Makino, *et al*, menunjukkan kadar ghrelin plasma berkorelasi negatif dengan tekanan darah sistemik pada kehamilan normal.⁴² Selanjutnya, konsentrasi ghrelin secara signifikan lebih tinggi pada wanita hipertensi yang diinduksi kehamilan daripada pada kehamilan normal.⁴³ Pada kasus PCOS konsentrasi ghrelin lebih rendah dari normal mungkin disebabkan fenotip PCOS yang obesitas. Selain itu, korelasi negatif antara ghrelin dan androgen terlebih androstendione juga diteliti namun menariknya kadar ghrelin meningkat setelah pemberian flutamide pada pasien PCOS.⁴⁴ Ghrelin berkorelasi negatif dengan BMI dan kadar insulin pada PCOS.⁴⁵

Peranan Ghrelin dalam Reproduksi Pria

Pada testis tikus, ekspresi ghrelin ditemukan pada sel Leydig, baik sel Leydig janin maupun sel Leydig dewasa.⁴⁶ Pada analisis imunohistokimia ditemukan bahwa ghrelin

terekspresi kuat pada sel interstitial matur testis manusia dan ditemukan dalam jumlah sedikit di sel Sertoli.²⁹ Regulasi hormon ghrelin dalam testis, setidaknya sebagian, di bawah kontrol hipofisis LH. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa reseptor LH/ hCG testis diekspresikan dalam sel Leydig.⁴⁷

Ekspresi gen GHS-R ditemukan relatif konstan pada testis manusia sepanjang perkembangan post-natal. Sebaliknya, isoform spesifik GHS-R1a mRNA tidak terdeteksi prepubertal post-natal, namun akan meningkat tajam setelah itu. Lokasi GHS-R1a pada manusia secara imunohistokimia tersebar spesifik dalam sel Sertoli dan Leydig, serta dalam sel-sel germinal terutama dalam spermatosit *pachytene*.⁴⁸ Ekspresi testis dari gen GHS-R berada di bawah regulasi hormonal, seperti kadar mRNA GHS-R1a distimulasi oleh ghrelin dan FSH hipofisis.²²

Ghrelin telah diteliti pada sel Leydig tikus interstitial, dan dilaporkan bahwa ghrelin menginduksi penghambatan hormon hCG dan sekresi testosteron yang distimulasi cAMP secara *in vitro*.⁴⁶ Mekanisme penghambatan hormon CG dan sekresi testosteron masih belum jelas, namun efek penghambatan ghrelin pada sekresi testosteron telah dikaitkan dengan penurunan ekspresi yang dirangsang hCG pada tingkat mRNA dalam jalur steroidogenik, yang meliputi StAR, P450scc, 3b-HSD, dan testis-spesifik 17b-HSD tipe III.⁴⁶ Hal ini menunjukkan kemungkinan partisipasi ghrelin dalam pengaturan fungsi testis termasuk fungsi pembentukan sperma dan steroid.⁴⁹ Hal ini didukung oleh penelitian Ishikawa, *et al*, pada 5 pasien fertil, 8 pasien *obstructive* azoospermia, dan 36 pasien oligospermia dengan varikokel; dilaporkan bahwa ghrelin berbanding terbalik dengan kadar serum testosteron pada kelompok normozoospermia, oligospermia, dan *obstructive* azoospermia namun tidak ada

pengaruhnya dengan spermatogenesis.⁴⁹ Hubungan ghrelin juga signifikan terhadap kadar LH dan FSH. ⁴⁹ Sedangkan hasil biopsi testis kelompok varikokel memiliki skor *Johnsen Score* lebih rendah daripada kelompok normozoospermia.⁴⁹ Ishikawa, *et al*, juga menyatakan bahwa selain penurunan StAR, P450scc, 3b-HSD, dan testis-spesifik 17b-HSD tipe II, interaksi berlebihan ghrelin dengan reseptornya, GHS-R1a di dalam sel Leydig, menghambat produksi testosteron testis manusia.⁴⁹

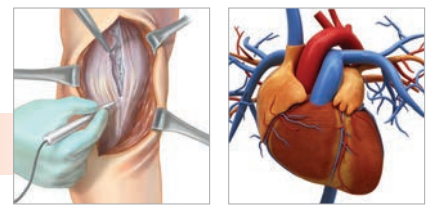
Penelitian Wang, *et al*, pada tikus bertujuan untuk mengetahui peranan ghrelin terhadap testosteron dan ekspresi mRNA reseptor androgen pada tikus; dilaporkan bahwa kadar LH, FSH, dan testosteron secara signifikan berbanding terbalik dengan kadar ghrelin.⁵⁰ Pada pewarnaan diperoleh GHS-R1A tersebar luas pada jaringan testis baik pada sel sertoli dan sel Leydig. Pada dosis 3nmol aktivitas reseptor androgen signifikan mengalami penurunan tetapi tidak pada 0,3 nmol dan 1 nmol.⁵⁰ Hasil yang sama juga terlihat pada sel Leydig yang dikultur.⁵⁰

SIMPULAN

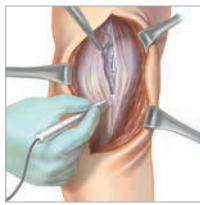
Ghrelin berperan dalam aksis HPG menekan sekresi LH dan meniadakan pulsatile LH. Fungsi ghrelin pada perempuan secara spesifik belum jelas, namun kadar ghrelin ditemukan fluktuatif sesuai dengan fase fungsional ovarium. Kadar hormon steroid seperti progesteron, testosteron, dan estradiol juga dipengaruhi oleh ghrelin. Selain itu, ghrelin juga memiliki pengaruh pada proses kehamilan dan beberapa penyakit terkait kehamilan seperti diabetes gestasional, hipertensi diinduksi kehamilan, dan PCOS. Pada pria ghrelin memiliki korelasi negatif dengan hormon LH, FSH, dan testosteron. Selain itu, ekspresi mRNA reseptor androgen juga dilaporkan menurun seiring peningkatan ghrelin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60
2. Dupont J, Maillard J, Coyral-Castel S, Rame C, Pascal F. Ghrelin in female and male reproduction. *Internat J Peptides* 2010. doi:10.1155/2010/158102
3. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kanagawa K, Masayasu K. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.* 2012;151(2):119-28.
4. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273:974-7
5. De Vriese C, Delporte C. Ghrelin: A new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Internat J Biochemistr Cell Biol.* 2008;40(8):1420-24
6. Seoane LM, Al-Massadi O, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin: From a GH-secretagogue to the regulation of food intake, sleep and anxiety. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1(suppl. 3):432-7
7. Castaneda TR, Tong J, Datta R, Culler M, Tschop MH. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol* 2010;31(1):44-60



8. Peeters TL. Potential of ghrelin as a therapeutic approach for gastrointestinal motility disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(6):553–8
9. Iglesias M J, Pineiro R, Blanco M et al. Growth hormone γ releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2004;62(3):481–8.
10. Granata R, Settanni F, Biancone L, Trovato L, Nano R, Bertuzzi F, 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 phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. *Endocrinol* 2007;148(2):512–9
11. Taub DD. Novel connections between the neuroendocrine and immune systems: The ghrelin immunoregulatory network. *Vitamins Hormones* 2007;77:325–46.
12. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro. *Endocrinology* 2003;144:2623–33
13. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*. 2017;18:621645.
14. Kojima, M., Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: Discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:118–22
15. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinol* 2001;142:4163–8.
16. Budak E, Sánchez MF, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006;85:1563–81.
17. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, et al. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinol* 2004;145:4144–53.
18. 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* 2001;50:1714–9.
19. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:963–7.
20. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metabolism* 2015;4:437–60
21. Garcia, Maria C, López, Miguel, Alvarez, Clara V, et al. Role of ghrelin in reproduction. *Society for Reproduction and Fertility* 2007;133:531–40.
22. Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: A novel signal linking energy status and fertility? *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004;226:1–9.
23. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci Lett*. 2004;362:103–7.
24. Ogata R, Matsuzaki T, Iwasa T, Kiyokawa M, Tanaka N, Kuwahara A, et al. Hypothalamic ghrelin suppresses pulsatile secretion of luteinizing hormone via betaendorphin in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):364–70
25. Kluge M, Uhr M, Bleninger P, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of FSH in males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):920–3
26. Arvat E, Maccario M, di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GHRH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1169–74.
27. Tanaka K, Minoura H, Isoe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF, et al. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2335–40.
28. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro. *Endocrinol*. 2003; 144:2623–33
29. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol. Metab*. 2004;89:400–9
30. Sirotkin AV, Grossmann R. Effects of ghrelin and its analogues on chicken ovarian granulosa cells. *Domest Anim Endocrinol*. 2008;34(2):125–34.
31. Sirotkin AV, Chrenek P, Darlak K, Valenzuela F, Kuklova Z. Some endocrine traits of transgenic rabbits. II. Changes in hormone secretion and response of isolated ovarian tissue to FSH and ghrelin. *Physiol Res*. 2008;57(5):745–51.
32. Sirotkin AV, Rafay J, Kotwica J. Leptin controls rabbit ovarian function in vivo and in vitro: Possible interrelationships with ghrelin. *Theriogenology*. 2009;72(6):765–72.
33. Angelidis, George, Dafopoulos, Konstantinos, Messini, Christina I, et al. Ghrelin: New insights into female reproductive system—Associated disorders and pregnancy. Available from: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>.
34. Vulliamoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L, Germond M, Rivier J, Ferin M. Decrease in luteinizing hormone pulse frequency during a five-hour peripheral ghrelin infusion in the ovariectomized rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5718–23
35. Castellano JM, Bentsen AH, Mikkelsen JD, Tena-Sempere M. Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res*. 2010;1364:129–38
36. Tena-Sempere M. KiSS-1 and reproduction: Focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology*. 2006; 83(5–6):275–28
37. Angelidis G, Valotassiou V, Georgoulas P. Current and potential roles of ghrelin in clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(11):823–38
38. Aghajanova L, Rumman A, Altmae S, Wanggren K, Stavreus Evers A. Diminished endometrial expression of ghrelin and ghrelin receptor contributes to infertility. *Reprod Sci*. 2010;17(9):823–32
39. Rak-Mardyla A, Gregoraszcuk E. Effect of ghrelin on proliferation, apoptosis and secretion of progesterone and hCG in the placental JEG-3 cell line. *Reprod Biol*. 2010;10(2):159–65
40. Gibson W, Liu J, Gaylinn B, Thorner MO, Meneilly GS, Babich SL, et al. Effects of glucose and insulin on acyl ghrelin and desacyl ghrelin, leptin, and adiponectin in pregnant women with diabetes. *Metabolism*. 2010;59(6):841–7.
41. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Modzelewska A, Niedziolko-Bagniuk K, Ponurkiewicz A, et al. Ghrelin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(2):87–92.
42. Makino Y, Hosoda H, Shibata K, Makino I, Kojima M, Kangawa K, et al. Alteration of plasma ghrelin levels associated with the blood pressure in pregnancy. *Hypertension*. 2002;39(3):781–4.
43. Poston L. Leptin and preeclampsia. *Semin Reprod Med*. 2002;20(2):131–8.
44. Garcia MC, Lopez M, Alvarez CV, Casanueva F, Tena-Sempere M, Dieguez C. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction*. 2007;133(3):531–40.



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

45. Wasko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A, Sowinski J. Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.* 2004;36(3):170-3.
46. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez L, Gaytán FP, Zhang JE, Caminos L, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002;143:717–25
47. Tena-Sempere M, Huhtaniemi IT. Gonadotropins and gonadotropin receptors. In: Fauser, B.C.J.M., ed. *Reproductive medicine. Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals.* Parthenon Publishing, New York. 2003.p. 225–44.
48. Barreiro ML, Suominen JS, et al. Developmental, stage-specific and hormonally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor messenger RNA in rat testis. *Biol. Reprod.* 2003 ; 68:1631–1640.
49. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M. Ghrelin expression in human testis and serum testosterone level. *J Androl.* 2007;28: 2.
50. Wang L, Fang F, LiY, Zhang Y, Pu Y, Zhang XY. Role of ghrelin on testosterone secretion and the mRNA expression of androgen receptors in adult rat testis. *Systems Biol Reproductive Med.* 2011;57:119–23.