Nel soggetto anziano il contenuto di grassi del pasto influenza il profilo degli ormoni e il senso di fame postprandiali

Vincenzo Di Francesco[1], Angela Antonioli[1], Francesco Fantin[1], Luisa Bissoli[1], Maria Stella Graziani[2], Mauro Zamboni[1]
[1]Clinica Geriatrica e [2]Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

ABSTRACT

Postprandial secretion of hormones and hunger sensation in elderly are influenced by meal fat content. The "anorexia of aging" is defined as a condition associated with reduced appetite and consequent decrease in food intake in apparently healthy elderly people; this may lead to malnutrition. It is still unclear if meal composition can affect this condition. The aim of this study was to evaluate satiety and hunger sensation as well as hormone concentrations after meals with different fat contents. Twelve aged healthy community-dwelling subjects and twelve younger controls were asked to score their hunger sensation, using a visual analogical scale, under fasting condition and at 30-min interval for up to 4 h after two 800-kcal meals, where 20% and 40% of the calories were derived from fats, respectively. Serum samples were collected at -30, 60, 120, and 240 min after meal to measure glucagon-like peptide 1 (GLP-1), acylated and desacylated ghrelin, triglycerides, glucose, and insulin. In the elderly group serum concentrations of GLP-1 were higher after the 40% fat meal than after the 20% fat meal. In this group, after the 40% fat meal a lower acylated to desacylated ghrelin ratio, higher triglycerides and a lower hunger sensation were also observed. In conclusion, in apparently healthy elderly people larger amounts of fat in meals increase the satiety signal from GLP-1 and lower the acylated to desacylated ratio of ghrelin, consequently decreasing hunger. These data may explain the reduction in calory intake often observed in elderly people and should be taken into account in planning their diet composition.

INTRODUZIONE

La malnutrizione calorico-proteica è una condizione frequente negli anziani ed è associata ad una alterazione della risposta adattativa a varie situazioni fisiologiche e patologiche nell'età avanzata (1). La cosiddetta "anoressia dell'anziano", una riduzione dell'introito calorico legata all'età, potrebbe essere uno dei principali fattori di rischio per malnutrizione nella popolazione anziana: un alterato controllo del senso di fame e sazietà può esserne la causa (2-4).

Segnali provenienti dalla periferia influenzano il senso di fame e sazietà, sia dopo il pasto che in condizione di digiuno; è interessante notare come sia i segnali di sazietà postprandiali a breve termine, come, ad esempio, la secrezione di colecistochinina e peptide YY, sia i segnali di "adiposità" (cioè di elevato contenuto energetico) a lungo termine, come la secrezione di insulina e leptina, siano amplificati negli anziani (5-8).

Il "glucagone-like peptide" 1 (GLP-1) è un potente regolatore negativo dell'introito calorico nell'uomo (9); è stato dimostrato che la sua concentrazione postprandiale a breve termine è simile nei soggetti sani, giovani e anziani, dopo infusione duodenale isocalorica di glucosio o lipidi (6). Tuttavia, la concentrazione di GLP-1 nella risposta a medio termine dopo un pasto fisiologico nei soggetti anziani non è ancora stata studiata.

La grelina, un peptide gastrico a 28 amminoacidi, genera un segnale periferico oressizzante, che induce ad iniziare il pasto (10, 11). E' stato dimostrato che la produzione di grelina aumenta durante il digiuno e diminuisce dopo il pasto (12). La grelina è attivata dall'acilazione a livello del residuo serina3 del gruppo octanoilico (13) ed è stato ipotizzato che la grelina acilata (A-Ghr) sia l'unica forma attiva dell'ormone in grado di svolgere il proprio effetto oressizzante (14). La grelina non acetilata è la forma circolante più abbondante e, sebbene manchi di una funzione neuroendocrina diretta, è in grado di legare alcuni sottotipi di recettori (15). La A-Ghr è significativamente ridotta nei soggetti anziani, i quali presentano una risposta assente allo stimolo, al contrario dei soggetti più giovani, nei quali le concentrazioni plasmatiche di grelina hanno un tipico andamento pulsatile (16, 17). Si è ipotizzato che concentrazioni di grelina non acetilata più basse, con relativo incremento della forma acilata, modulino negativamente l'azione insulinica, contribuendo alla resistenza insulinica nei soggetti con sindrome metabolica (18). Potrebbe essere importante studiare il rapporto tra A-Ghr e grelina non acetilata negli anziani in quanto la composizione del pasto, in particolare la proporzione di lipidi, potrebbe influenzare l'attivazione e la risposta della grelina.

Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare la dinamica a digiuno e postprandiale dei livelli di GLP-1 in un gruppo di anziani e in controlli giovani e di misurare le concentrazioni plasmatiche di GLP-1, A-Ghr e non nel gruppo di pazienti anziani e la loro relazione con la sensazione soggettiva di fame dopo pasti con identico apporto calorico, ma che differivano per contenuto di lipidi.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Un totale di 12 soggetti anziani sono stati selezionati da un "database" di uno studio in corso sugli effetti dell'attività fisica sulla composizione corporea in soggetti anziani autonomi apparentemente sani. 12 giovani sani sono stati anche reclutati per controllo. Il campione di soggetti anziani era costituito da 5 maschi e 7 femmine, età 75±6 anni e "body mass index" (BMI) compreso tra 21,1 e 28,3 kg/m^2. Il gruppo di controllo era costituito da 6 maschi e 6 femmine, età 28±2 anni e BMI tra 18,9 e 26,5 kg/m^2. I criteri di esclusione dallo studio erano la presenza di malnutrizione o un recente calo ponderale, disturbi del cavo orale, della deglutizione, della masticazione, qualunque intervento chirurgico addominale, colelitiasi, diabete, patologie neurologiche (incluso il decadimento cognitivo), patologia infiammatoria cronica gastrointestinale o peptica, patologia neoplastica e qualunque patologia acuta in atto. Sono stati inoltre esclusi i soggetti con insufficienza renale, cardiaca o respiratoria nota o un BMI <18,5 o >30 kg/m^2. Infine, sono stati esclusi soggetti in terapia con farmaci che interferiscono con la motilità gastrointestinale e la sensibilità viscerale (calcioantagonisti, nitrati, procinetici, inibitori di pompa protonica, H2-antagonisti, sedativi). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico aziendale e tutti i soggetti hanno dato il loro consenso informato.

Protocollo

Entrambi i gruppi, a digiuno dalla sera precedente, sono stati esaminati prima dell'assunzione di cibo; successivamente, è stato loro chiesto di consumare il pasto composto per il 20% o 40% in grassi in circa 20 min. La fine del pasto è stata considerata il tempo zero dopo il quale le valutazioni sono state ripetute ogni 30 min per le successive 4 ore. A distanza di una settimana l'esperimento è stato ripetuto con il secondo pasto senza che i soggetti fossero a conoscenza della differente composizione in macronutrienti.

Il pasto contenente il 20% di calorie derivanti da grassi (20%FM) era composto da 100 g di maccheroni conditi con 50 g di salsa di pomodoro e 10 g di olio d'oliva, 80 g di prosciutto magro, 60 g di pane e 250 mL di acqua. L'introito calorico totale era di 800 Kcal: il 15% derivante da proteine, il 20% da grassi (prevalentemente da acido oleico) e il 65% da carboidrati. Il pasto contenente il 40% di calorie derivanti da grassi (40%FM) era composto da 60 g di maccheroni conditi con 70 g di ragù di carne e 10 g di olio d'oliva, 50 g di formaggio, 60 g di pane e 250 mL di acqua. L'introito calorico totale era di 800 Kcal: il 15% derivante da proteine, il 40% da grassi (prevalentemente da acidi grassi saturi) e il 45% da carboidrati.

Metodi

Sono stati eseguiti prelievi di sangue, in provette contenenti EDTA, 30 min prima e 60, 120, 240 min dopo il pasto. Dopo la centrifugazione, i campioni di plasma sono stati immediatamente congelati a -80 °C fino al momento della misura. Le concentrazioni di glucosio e trigliceridi sono state misurate con metodi enzimatici su strumentazione RxL (Siemens Diagnostics). La A-Ghr è stata misurata utilizzando un metodo radioimmunologico (Linco); la grelina non acetilata è stata misurata usando un metodo immunoenzimatico (DRG); GLP-1 è stato misurato con metodo immunoenzimatico (Phoenix Pharmaceuticals). I CV erano rispettivamente per A-Ghr 4,9% (nella serie) e 8,9% (fra serie), per grelina non acetilata 6% (nella serie) e 9,6% (fra serie), e per GLP-1 5% (nella serie) e 14% (fra serie) .

Per la scarsa disponibilità di materiale biologico nel gruppo di controllo, il dosaggio della grelina è stato possibile solo nel gruppo dei soggetti anziani.

Per la misurazione soggettiva del senso di fame sono state utilizzate scale visive analogiche. La fame è stata definita secondo de Graff et al. (19), come lo stimolo soggettivo che porta al desiderio, alla ricerca e all'assunzione di cibo. Ai soggetti è stato chiesto di fare un singolo segno verticale su una barra orizzontale di 10 cm indicando la stima delle proprie sensazioni tra "per niente affamato" e "veramente affamato".

Analisi statistica

I risultati sono riportati come media±DS. I dati di GLP-1, glucosio, insulina, trigliceridi e grelina sono stati analizzati usando ANOVA per dati ripetuti. Mediante regressione lineare è stato calcolato un coefficiente di correlazione parziale (aggiustato per il BMI) per valutare le correlazioni tra le variabili. Il livello di significatività adottato era per P <0,05. Le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS per Windows versione 16.0.

RISULTATI

La Figura 1 mostra i valori di concentrazione sierica di GLP-1 nei due gruppi di età dopo i pasti 20%FM e 40%FM. Le concentrazioni sieriche di GLP-1 erano significativamente più elevate negli anziani, ma solo dopo il pasto 40%FM (P <0,05). Inoltre, negli anziani GLP-1 presentava una diversa cinetica dopo i due tipi di pasto, con una concentrazione postprandiale maggiore dopo il pasto 40%FM (P <0,01); questo fenomeno non si riscontrava nel gruppo dei soggetti più giovani. Nella Figura 2 sono presentati i valori medi a digiuno e postprandiali delle concentrazioni plasmatiche di glucosio e trigliceridi dopo i pasti 20%FM e 40%FM. La curva postprandiale di glucosio evidenzia un aumento senza sostanziali differenze tra i due pasti, ma con concentrazioni inferiori nel gruppo dei controlli (P <0,01). I trigliceridi sono significativamente più elevati negli anziani dopo il pasto 40%FM rispetto al pasto 20%FM (valori a 240 min, 148±52 vs. 100±36 mg/dL, P <0,05), e questa differenza non è presente nei giovani. I trigliceridi sono significativamente più elevati negli anziani anche a digiuno rispetto ai controlli (P <0,01). Le curve relative alla concentrazione di insulina non presentavano differenze fra i due gruppi d'età e fra i due tipi di pasto.

I dati sulla grelina erano disponibili solo per il gruppo

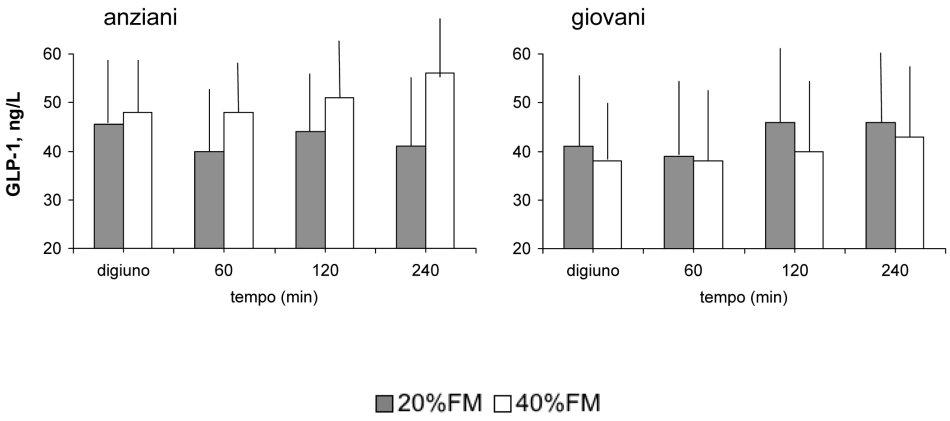


Figura 1
Valori di concentrazione del GLP-1 negli anziani e nei giovani dopo un pasto con 20% di grassi (barre grigie) o 40% di grassi (barre bianche).

degli anziani: la concentrazione di A-Ghr non si modificava nè dopo il pasto 40%FM, nè dopo quello 20%FM. Le concentrazioni di grelina non acilata si riducevano dopo entrambi i pasti per tornare ai livelli del digiuno dopo 240 min, di nuovo senza differenze tra i due pasti. La Figura 3 mostra l'andamento del rapporto fra A-Ghr (ormone attivo) e grelina non acetilata a digiuno e nel post-prandium: dopo 240 min dal pasto 40%FM il rapporto risultava significativamente più basso rispetto a quello ottenuto dopo il pasto 20%FM (P <0,05).

La Figura 4 mostra i punteggi del senso di fame dopo il pasto 20%FM e dopo il pasto 40%FM negli anziani e nei controlli. La sensazione di fame è soppressa maggiormente e in modo significativo (P <0,05) dopo il pasto 40%FM se confrontato con il 20%FM, ma solo negli anziani .

Nel gruppo di soggetti anziani è stata anche valutata la correlazione tra il senso di fame e le variabili biochimiche: la sensazione di fame era inversamente correlata con la glicemia dopo entrambi i tipi di pasto (20%FM e 40%FM) (r=-0,602, P <0,001, e r=-0,417, P <0,03, rispettivamente) e con l'insulinemia, ma solo dopo il pasto 20%FM (r=-0,356, P <0,005). La concentrazione di trigliceridi correlava inversamente con quella della A-Ghr dopo il pasto 20%FM e quello 40%FM (r=-0,631, P <0,001, e r=-0,478, P <0,01, rispettivamente) e direttamente con l'insulinemia, sia dopo il pasto 20%FM che dopo quello 40%FM (r=0,575, P <0,001, e r=0,483, P <0,01, rispettivamente).

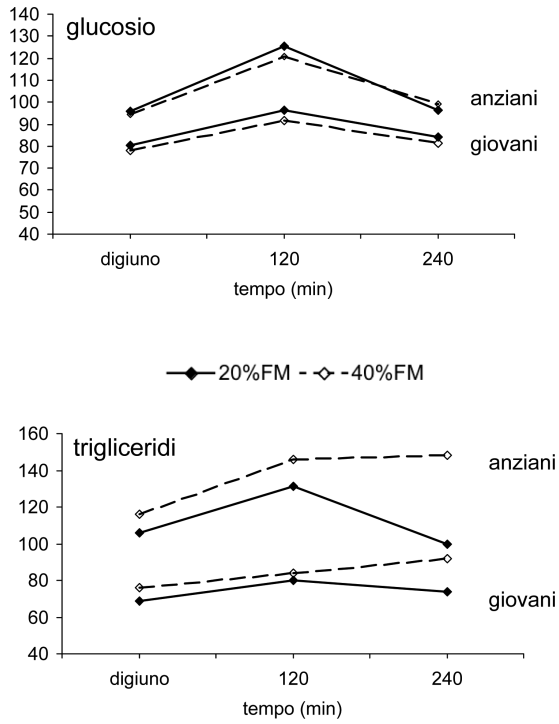


Figura 2
Valori medi di concentrazione plasmatica di glucosio e trigliceridi negli anziani e nei giovani dopo il pasto con 20% di grassi (linee continue) e 40% di grassi (linee tratteggiate).

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che negli anziani apparentemente sani le concentrazioni sieriche di GLP-1 sono più elevate e il rapporto tra A-Ghr e grelina non acetilata è inferiore dopo l'assunzione di un pasto in cui il 40% delle calorie derivi da grassi, rispetto a quanto riscontrato dopo un pasto isocalorico dove solo il 20% delle calorie derivava da grassi. Si deduce di conseguenza che il pasto iperlipidico ha un maggiore effetto inibitorio sul senso di fame negli anziani. Al contrario, nel gruppo di controlli giovani, nè la sensazione di fame nè la curva postprandiale del GLP-1 risultavano influenzati dalla quantità di grassi alimentari. Blundell et al. (20) hanno coniato il termine di "fat-paradox" per descrivere come il cibo ricco in grassi, nonostante l'induzione di un elevato senso di sazietà, causi un maggior introito calorico negli adulti, portando all'obesità, probabilmente grazie ad un volume di riempimento dello stomaco minore rispetto a

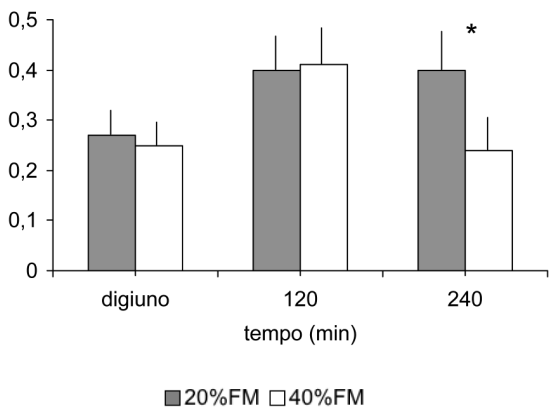


Figura 3
Rapporto grelina acilata/grelina non acetilata nel gruppo di soggetti anziani dopo pasto con 20% di grassi (barre grigie) o 40% di grassi (barre bianche). L'asterisco denota la significatività della differenza (P <0,05).

quando si introitano carboidrati. Negli anziani invece la soppressione del senso di fame dopo un pasto ricco in grassi sembra essere maggiore ed in grado di annullare l'effetto del volume ridotto e dell'elevato apporto calorico dei lipidi. Questo sembra in contrasto con i risultati di uno studio che ha utilizzato infusioni di piccole quantità di nutrienti intestinali, nel quale è stato ipotizzato che i lipidi inducano, rispetto al glucosio, una soppressione del senso di fame e dell'assunzione di cibo maggiore nei controlli giovani, ma non nei soggetti anziani (21). Nel nostro studio abbiamo utilizzato un pasto fisiologico ed è probabile che il passaggio gastrico spieghi le differenze osservate. Un ulteriore studio sembra in contraddizione con i nostri risultati. Macintosh et al. non hanno trovato differenze significative nelle concentrazioni di GLP-1 nel postprandiale tra anziani e controlli giovani (6). E' da sottolineare tuttavia che questi ricercatori hanno usato un'infusione di nutrienti liquidi direttamente in duodeno e che la loro osservazione si limita a 2 ore dopo l'infusione. Noi abbiamo utilizzato pasti solidi e il periodo di osservazione è stato prolungato a 4 ore; ciò potrebbe spiegare le differenze tra i due gruppi di età.

I dati ottenuti sembrano confermare l'ipotesi di studio, cioè che una minor percentuale di grassi causa una minore inibizione del senso di fame, visto che gli acidi grassi alimentari sono tra i maggiori determinanti della secrezione di GLP-1 (22). I livelli di GLP-1 aumentano anche dopo l'assunzione di glucosio, attraverso la stimolazione dell'insulina (23), ma il nostro studio ha dimostrato negli anziani un aumento significativo dei valori di GLP-1 nel postprandium solo dopo il pasto iperlipidico. L'insulina sembra aumentare la secrezione di GLP-1, sebbene siano stati pubblicati risultati contrastanti a questo riguardo (22, 23). In questo studio, la composizione in macronutrienti del pasto non ha influenzato la curva dell'insulinemia; per questo motivo la differente risposta di GLP-1 dopo il pasto 40%FM non può essere attribuita all'insulina. Si può ipotizzare che concentrazioni elevate di GLP-1 possano aumentare la sensibilità ipotalamica all'insulina e indirettamente aumentare la soppressione del senso di fame (22).

Anche la leptina agisce sul controllo energetico stimolando la secrezione di GLP-1 (22-24). Negli anziani è stata descritta iperleptinemia, ma le concentrazioni di leptina a breve termine non sono influenzate dal pasto (8). Non è tuttavia ancora chiarito come la leptina possa influenzare la secrezione di GLP-1 dopo l'assunzione di pasti di diverso contenuto. L'ipotesi che un apporto maggiore di lipidi possa potenziare lo stimolo della leptina sul GLP-1 è contraddetta dalle osservazioni sperimentali che un pasto iperlipidico causa maggior resistenza al segnale della leptina (24).

Le differenti curve postprandiali di GLP-1 e del senso di fame dopo il pasto FM20% o FM40% potrebbero essere influenzate da diverse dinamiche di svuotamento gastrico, perché sia i grassi alimentari che il GLP-1 ritardano lo svuotamento gastrico (23). Perciò, il pasto iperlipidico potrebbe inibire lo svuotamento gastrico e conseguentemente il senso di fame, o direttamente o tramite gli elevati livelli di GLP-1. Non è stato possibile dimostrare una correlazione tra il punteggio del senso di fame e i valori di GLP-1, probabilmente perché con questo modello non è possibile valutare l'effetto netto del GLP-1 sul senso di fame; non è possibile, infatti, annullare tutti gli altri segnali neurormonali della rete del bilancio

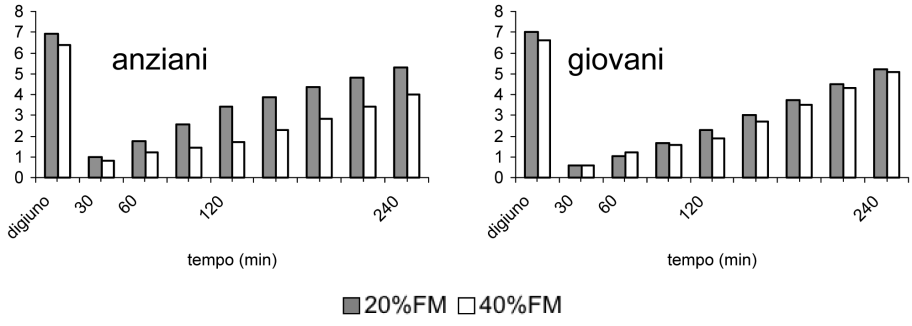


Figura 4
Valori medi del punteggio per la misurazione della sensazione di fame nei due gruppi di età dopo pasto con 20% di grassi (barre grigie) o 40% di grassi (barre bianche).

energetico. In altri modelli sperimentali si è visto che l'iniezione di GLP-1 sopprimeva il senso di fame, ma solo a dosi molto elevate (9).

Utilizzando un modello sperimentale simile, avevamo dimostrato in precedenza che i soggetti anziani hanno concentrazioni plasmatiche di A-Ghr inferiori a quelle dei controlli giovani; inoltre, la A-Ghr mostrava una curva piatta postprandiale nell'anziano e una curva pulsatile dinamica nei controlli giovani (17). In questo studio abbiamo valutato gli effetti dei lipidi nelle cinetica delle diverse forme di grelina nel postprandiale. Il rapporto tra grelina acilata e non acilata è stato influenzato in maniera significativa dalla quantità di grassi nel pasto, con valori inferiori dopo il pasto 40%FM. La prevalenza relativa della forma attiva acilata sulla grelina non acetilata 4 ore dopo il pasto ipolipidico potrebbe spiegare la sensazione di fame maggiore. È noto infatti che la A-Ghr stimola il senso di fame e l'assunzione di cibo (14). L'aumento relativo della forma acilata potrebbe modulare negativamente l'azione dell'insulina e contribuire all'insulino-resistenza nella sindrome metabolica negli adulti (18). Si potrebbe ipotizzare che un ridotto rapporto tra grelina acilata e non acetilata, come è stato osservato dopo il pasto iperlipidico, potrebbe aumentare la sensibilità ipotalamica all'insulina nell'anziano, portando ad un aumento dell'inibizione del senso di fame.

Alcune limitazioni del nostro studio meritano un commento. Abbiamo studiato un gruppo di anziani sani che non erano affetti da malattie croniche e che non assumevano farmaci; è ragionevole pensare che le malattie croniche, i farmaci e la malnutrizione potrebbero solo peggiorare le anormalità viste nei nostri soggetti (2). Per le piccole dimensioni del nostro campione, inoltre, non siamo in grado di valutare l'eventuale effetto del sesso sul senso di fame/sazietà e sulle cinetiche ormonali. Infine, questo studio non ha tenuto conto della variabilità biologica di insulina, glucosio, trigliceridi e grelina plasmatici. Di quest'ultima peraltro non se ne conosce l'entità.

In conclusione, il nostro studio dimostra che in soggetti anziani sani l'assunzione di un pasto da 800 Kcal con il 40% di calorie derivanti da grassi, confrontato con un pasto isocalorico con il 20% di calorie da grassi, causa una concentrazione postprandiale maggiore di GLP-1 e un rapporto grelina acilata/non acetilata inferiore. Come risultato, il pasto iperlipidico è più efficace nel sopprimere la fame e ritardare l' ulteriore assunzione di cibo. Questa condizione può portare ad una restrizione calorica ed eventualmente a malnutrizione. In altre parole, negli anziani un pasto grasso potrebbe causare malnutrizione, annullando il "fat paradox". Da un punto di vista pratico, questi risultati dovrebbero scoraggiare l'uso frequente di alimenti grassi (olio, burro) al fine di aumentare l'introito calorico nelle persone anziane fragili, che vivono a casa o in una struttura assistenziale. Questi soggetti sono frequentemente affetti da anoressia secondaria e malnutrizione, perciò un sovraccarico di grassi a pranzo potrebbe ridurre l'assunzione di cibo a cena e il totale delle calorie introdotte potrebbe essere complessivamente ridotto.

BIBLIOGRAFIA

1. Mowè M, Bohmer T, Kindt E. Reduced nutritional status in an elderly population (>70y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. Am J Clin Nutr 1994;59:317-24.
2. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. Am J Clin Nutr 1997;66:760-73.
3. Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, et al. Control of food intake in older men. JAMA 1994;272:1601-6.
4. Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, et al. The anorexia of aging. Dig Dis 2007;25:129-37.
5. Di Francesco V, Zamboni M, Dioli A, et al. Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:1581-5.
6. MacIntosh GC, Andrews JM, Jones KL, et al. Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1 and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility. Am J Clin Nutr 1999;69:999-1006.
7. MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J, et al. Effects of exogenous cholecystokinin (CCK-8) on food intake and plasma CCK, leptin and insulin concentrations in older and young adults: evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5830-7.
8. Di Francesco V, Zamboni M, Zoico E, et al. Umbalanced serum leptin and ghrelin dynamics prolong postprandial satiety and inhibit hunger in healthy elderly: another reason for the "anorexia of aging". Am J Clin Nutr 2006; 83:1149-52.
9. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. Gut 1999;44:81-6.
10. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. Gastroenterology 2001;120:337-45.
11. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001;50:1714-9.
12. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behaviour, and sleep-wake patterns in rats. Endocrinology 2002;143:1353-61.
13. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, et al. Ghrelin and desacyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. Biochem Biophys Res Commun 2000;279:909-13.
14. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. Gut 2005;54:18-24.
15. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. Endocr Rev 2004;25:426-57.
16. Akamizu T, Murayama T, Teramukai S, et al. Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure. J Endocrinol 2003;188:333-44.
17. Di Francesco V, Fantin F, Residori L, et al. Effect of age on the dynamics of acylated ghrelin in fasting conditions and in response to a meal. J Am Geriatr Soc 2008;56:1369-70.
18. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin

sensitivity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3935-40.
19. de Graaf C, Blom WA, Smeets PA, et al. Biomarkers of satiation and satiety. Am J Clin Nutr 2004;79:946-61.
20. Blundell JE, Cotton JR, Delargy H, et al. The fat-paradox: fat-induced satiety signals versus high fat overconsumption. Int J Obes 1995;19:832-5.
21. Cook CG, Andrews JM, Jones KL, et al. Effects of small intestinal nutrient infusion on appetite and pyloric motility are modified by age. Am J Physiol 1997;273:R755-61.
22. Lim JE, Brubaker PL. Glucagon like peptide 1 secretion by the L-cell: The view from within. Diabetes 2006;55:S70-7.
23. Baggio LL, Drucker DJ: Biology of incretins. GLP-1 and GIP. Gastroenterolgy 2007;132:2131-57.
24. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin regulation of the anorexic response to glucagone-like peptide-1 receptor stimulation. Diabetes 2006;55:3387-93.