

Anna Golonko, Lucyna Ostrowska,
Magdalena Waszczeniuk,
Edyta Adamska, Juliusz Wilk
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wpływ hormonów jelitowych i neuroprzekaźników na uczucie głodu i sytości

Effect of gastrointestinal hormones and neurotransmitters on hunger and satiety

STRESZCZENIE

Otyłość i jej powikłania stanowią narastający problem zdrowia publicznego. Celem wielu badań jest poznanie mechanizmów homeostatycznych regulujących masę ciała. Dużą uwagę zwraca się na kontrolę poboru pokarmu przez hormony przewodu pokarmowego i neuroprzekaźniki. Dużą część z nich stanowi sygnały prowadzące do zakończenia przyjmowania posiłku. Należą do nich m.in.: cholecystokinina (CCK), glukagopodobny peptyd 1 (GLP-1), peptyd YY (PYY), polipeptyd trzustkowy (PP), glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP), oksyntomodulina (OXM), leptyna, insulina, kortykoliberyna (CRH), nesfatyna-1, ksenina, transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (peptyd CART) i melanokortyna. Jak dotychczas nie wynaleziono skutecznego leku na otyłość, dlatego pogłębianie wiedzy na temat wymienionych związków może stworzyć nowe pola działań terapeutycznych w zakresie leczenia nadwagi i otyłości. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013 tom 4, nr 2, 90–99)

Słowa kluczowe: otyłość, hormony jelitowe, łaknienie, sytość, głód

ABSTRACT

Obesity and its complications are a still increasing problem of public health. Many studies are focused on understanding the homeostatic mechanisms which regulate body weight. Much attention is paid to the control of food intake by gastrointestinal hormones and neurotransmitters. Many of them act as signals to the end meal consumption and they are called "satiety signals". Satiety signals include: cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY), pancreatic polypeptide (PP), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), oxyn-tomodulin (OXM), leptin, insulin, corticotropin-releasing hormone (CRH), nesfatin-1, xenin, CART peptide (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) and melanocortin. The effective anti-obesity drug have not been invented yet, therefore, advancing our knowledge about these hormones and neuropeptides can be a new fields of therapeutic actions in the overweight and obesity treatment. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2013, vol. 4, nr 2, 90–99)

Key words: obesity, gastrointestinal hormones, hunger, satiety, hunger

Adres do korespondencji:

mgr Anna Golonko
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego UM
ul. Mieszka I 4B, 15–054 Białystok
tel./faks: 85 732 82 44
e-mail: anna-golonko@o2.pl

WSTĘP

Regulacja poboru pokarmu u ludzi jest procesem złożonym. Uczestniczą w nim zarówno czynniki zewnętrzne (uwarunkowania kulturowe, społeczne, stres, a także wygląd, smak i zapach pożywienia), jak i czynniki wewnętrzne (hormony przewodnictwa pokarmowego i tkanki tłuszczowej) [1]. Pobór pokarmu i bilans energetyczny zależą od regulacji na poziomie podwzgórza, gdzie następuje integracja licznych bodźców pobudzających ośrodek głodu i sytości. Pierwszy z nich znajduje się w jądrze pola podwzgórzowego bocznego (LHA, *lateran hypothalamic area*). Jego drażnienie elektryczne pobudza zachowania mające na celu zdobywanie i spożywanie pokarmu, a uszkodzenie prowadzi do jadłowstrętu. Drugi ośrodek zlokalizowany jest w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza (VMH, *ventromedial hypothalamus*). W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że jego zniszczenie prowadzi do nadwagi i otyłości, natomiast pobudzenie elektryczne powodowało zahamowanie przyjmowania pokarmu [2].

W obrębie podwzgórza zidentyfikowano liczne neuroprzekazniki biorące udział w regulacji bilansu energetycznego (poprzez wpływ na powstawanie uczucia głodu i sytości oraz na zachowania żywieniowe). Neuroprzekazniki, takie jak neuropeptyd Y (NPY), AgRP (*agouti-related protein*) i kannabinoidy pobudzają pobór pokarmu, a inne, takie jak hormon α -melanotropowy (α -MSH) i transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (CART, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) hamują pobór pokarmu [2].

Podwzgórze uczestniczy w regulacji częstotliwości oraz wielkości spożywanych posiłków. Informacje otrzymywane przez ośrodkowy układ nerwowy (OUN) obejmują:

- sygnały o stanie odżywienia organizmu, docierające do podwzgórza na drodze hormonalnej za pośrednictwem leptyny,

- sygnały związane z przyjmowaniem pokarmu [2].

W podwzgórzu odbywa się interpretacja i przetwarzanie sygnałów, a następnie przesyłanie odpowiedzi do innych części OUN oraz do obwodowego układu nerwowego. Sygnały powstające w wyniku spożycia pokarmu oraz działanie substancji powstających w wyniku trawienia są odbierane przez zakończenia czuciowe włókien nerwu błędnego i przewodzone do ośrodków mózgowych. Następnie sygnały te ulegają integracji i modyfikacji. Do ośrodków dochodzą również bodźce spoza układu pokarmowego, takie jak stan odżywienia lub czynniki psychoemocjonalne. Wszystkie te elementy kształtują uczucie głodu i sytości oraz zachowania żywieniowe. Sygnały z ośrodków mózgowych przekazywane są włóknami eferentnymi do przewodnictwa pokarmowego, wpływając na jego funkcje. Procesy te stanowią część łuku odruchowego regulacji czynności przewodnictwa pokarmowego [2].

Na ośrodek sytości wpływ ma szereg hormonów przewodnictwa pokarmowego. Zaliczamy do nich m.in.: cholecystokininę (CCK), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), peptyd YY (PYY), polipeptyd trzustkowy (PP), glukozależny peptyd insulinotropowy (GIP), oksyntomodulinę (OXM), leptynę i insulinę. Hormonem działającym na ośrodek głodu jest grelina [3].

CHOLECYSTOKININA (CCK)

Cholecystokinina jest pierwszym hormonem przewodnictwa pokarmowego, któremu przypisano efekt zmniejszenia łaknienia. Cholecystokinina jest wydzielana przez wyspecjalizowane komórki błony śluzowej dwunastnicy w odpowiedzi na posiłek w celu pobudzenia trzustki i pęcherzyka żółciowego do sekrecji enzymów trawienych. Cholecystokinina stymuluje również wydzielanie kwasu w żołądku, spowalnia opróżnianie żołądka poprzez zahamowanie fal w antrum oraz dwunastnicy, dzia-

►► Pobór pokarmu i bilans energetyczny zależą od regulacji na poziomie podwzgórza, gdzie następuje integracja licznych bodźców pobudzających ośrodek głodu i sytości. ◀◀

►► Cholecystokinina jest pierwszym hormonem przewodnictwa pokarmowego, któremu przypisano efekt zmniejszenia łaknienia ◀◀

ła hamująco na motorykę jelita grubego, a pobudzająco na motorykę jelita cienkiego [2]. Wzrost stężenia hormonu we krwi obserwuje się około 15 minut po rozpoczęciu posiłku, zwłaszcza zawierającego białka i tłuszcze. Półokres trwania wynosi około 1–2 minuty co znacząco utrudnia zastosowanie CCK w leczeniu nadwagi i otyłości. Podanie hormonu więcej niż 15 minut przed posiłkiem nie wpływa na zmniejszenie wielkości posiłku [3].

Cholecystokinina jest szeroko rozpowszechniona w OUN oraz w podwzgórzu, gdzie najliczniej występuje w jądrze brzuszno-przyśrodkowym i wyniosłości pośrodkowej podwzgórza. Znane są dwa typy receptorów CCK — CCKA i CCKB. Istotniejszą rolę w regulacji poboru pokarmu przypisuje się CCKA, zwanym również CCK1, które to wykazują ekspresję w trzustce, jądrze pasma samotnego (TNS), aferentnych i eferentnych neuronach nerwu błędnego i jądrze grzbietowo-przyśrodkowym podwzgórza, czyli w obszarach istotnych w regulacji pobierania pokarmu. Uwolnienie CCK jest sygnałem nasycenia, który nakazuje zakończenie spożywania pokarmu. Obwodowe podanie hormonu wpływa na zmniejszenie spożycia pokarmu przez redukcję czasu trwania posiłku i ilości przyjętego pokarmu. Efekt egzogennej cholecystokininy jest zależny od dawki hormonu, zarówno u badanych szczurów, jak też u ludzi. Obserwacje wykazały, iż podanie dużych dawek CCK powoduje nudności i niechęć do jedzenia [4]. Centralne podanie cholecystokininy również wpływa na zmniejszenie spożycia pokarmu, a efekt ten dodatkowo wzmacnia jednoczesna podaż leptyny. Wydaje się więc, że połączenie obu związków może odgrywać istotną rolę w długoterminowej regulacji masy ciała [4].

Wyniki badań wykazały, iż u osób z prawidłową masą ciała wzrost stężenia CCK po spożyciu posiłku jest szybszy i większy, co może dawać szybsze pojawienie się uczucia

sytości. Natomiast u osób z otyłością stężenie poposiłkowe CCK utrzymuje się dłużej na wyższym poziomie [5]. Poposiłkowe stężenie hormonu może być zależne również od płci. Wzrost stężeń CCK jest większy u kobiet niż u mężczyzn [6]. Z badań wynika, iż przerywane podawanie cholecystokininy przez 6 dni wpływało na zmniejszenie porcji przyjmowanego pokarmu o minimum 44%, ale jednocześnie zaobserwowano kompensacyjny wzrost ilości spożywanych posiłków w ciągu dnia o 162% lub więcej bez wpływu na masę ciała [7].

W trakcie badań nad efektami bariatrycznego leczenia otyłości wykazano, iż po operacyjnym zmniejszeniu objętości żołądka dochodzi do nasilenia podstawowego oraz poposiłkowego uwalniania cholecystokininy, a także GLP-1 i peptydu YY [8].

PEPTYD YY (PYY)

Peptyd YY jest 36-aminokwasowym białkiem o budowie zbliżonej do NPY i polipeptydu trzustkowego, syntetyzowanym i uwalnianym z wyspecjalizowanych komórek L, zlokalizowanych głównie w dwunastnicy, w dalszej części jelita cienkiego i w jelicie grubym. Wydzielanie PYY jest wprost proporcjonalne do kaloryczności spożytego posiłku. Uważa się, iż lipidy i węglowodany są stymulatorami wydzielania PYY. Stężenie jego wzrasta 15 minut po jedzeniu, natomiast po godzinie osiąga maksimum i zostaje podwyższone przez kolejne 6 godzin. Stężenie PYY jest najniższe rano i wzrasta po każdym posiłku, zależnie od wartości kalorycznej spożytego pokarmu. Stężenie tego hormonu wzrasta w czasie śniadania, a najwyższe jest kilka godzin po obiedzie. Peptyd YY wydaje się głównym czynnikiem hamującym apetyt po posiłku. Jego wydzielanie jest regulowane zarówno przez czynniki humoralne, jak i nerwowe, a także miejscowe, takie jak perystaltyka i obecność składników pokarmowych w świetle jelita. Silniejsze pobudzenie wydzielania PYY obserwuje się po posiłku

▶▶ Uwolnienie CCK jest sygnałem nasycenia, który nakazuje zakończenie spożywania pokarmu ◀◀

▶▶ Wydzielanie PYY jest wprost proporcjonalne do kaloryczności spożytego posiłku ◀◀

▶▶ Stężenie PYY jest najniższe rano i wzrasta po każdym posiłku, zależnie od wartości kalorycznej spożytego pokarmu ◀◀

składającym się z tłuszczów niż białka czy węglowodanów.

Peptyd YY może zmniejszać łaknienie poprzez hamowanie motoryki jelit. Uwalnianie PYY zachodzi pod wpływem bodźców pokarmowych, które indukują sygnały przesyłane przez zakończenia aferentnych włókien nerwu błędnego do ośrodków pokarmowych w podwzgórzu. Zwiększenie uwalniania PYY powoduje obniżenie stężenia greliny, co dodatkowo może prowadzić do zmniejszenia łaknienia [2, 9].

Batterham i wsp. zaobserwowali niższe stężenie PYY w surowicy u osób z otyłością w porównaniu z osobami szczupłymi [10]. Dożylne podanie PYY spowodowało zahamowanie uczucia głodu oraz zmniejszenie wartości kalorycznej spożytego pokarmu przez 24 godziny po infuzji zarówno w grupie badanych otyłych (o 30%), jak i z prawidłową masą ciała (o 31%) [10].

POLIPEPTYD TRZUSTKOWY (PP)

Polipeptyd trzustkowy jest wydzielany głównie przez komórki zlokalizowane na obrzeżach wysp trzustkowych, przede wszystkim w odpowiedzi na spożycie posiłku. Na czczo stężenie PP jest niskie, istotnie wzrasta po posiłku proporcjonalnie do wartości kalorycznej spożytego pokarmu [3]. Do innych czynników mogących wpływać na jego wydzielanie zalicza się: stopień rozciągnięcia ścian żołądka, napięcie układu przywspółczulnego, stężenie glukozy oraz wpływ pozostałych hormonów jelitowych.

Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, iż obwodowe podanie polipeptydu trzustkowego u myszy zmniejsza pobór pokarmu przez hamowanie ekspresji NPY, spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejsza zużycie tlenu i pobudza układ współczulny [2]. Natomiast ośrodkowe podanie PP wzmacnia apetyt oraz opróżnianie żołądka. W badaniach u ludzi także stwierdzono zahamowanie apetytu po obwodowym podaniu PP. Nie zaobserwowano natomiast

wpływu na opróżnianie żołądka. Stan taki utrzymywał się przez 24 godziny po podaniu PP i spowodował zmniejszenie wartości kalorycznej spożytego pokarmu o 21,8% [3]. Białko PP hamuje również wydzielanie trzustkowe oraz perystaltykę przewodu pokarmowego [3]. Przewlekła podaż PP u myszy z otyłością wrodzoną (ob/ob mice) powoduje spadek przyrostu ciała, zaś u myszy transgenicznym z nadekspresją peptydu PP stwierdzono zmniejszony pobór pokarmu i mniejszą masę ciała niż u zwierząt kontrolnych. Badania te pozwalają sugerować możliwość zastosowania polipeptydu trzustkowego w długofalowym leczeniu i zapobieganiu otyłości [11].

GLUKAGONOPODOBNY PEPTYD 1 (GLP-1)

Glukagonopodobny peptyd 1 jest kolejnym związkiem mającym duże znaczenie w regulacji łaknienia. Powstaje poprzez posttranslacyjną modyfikację proglukagonu w obrębie komórek L jelita krętego, komórek A trzustki, okrężnicy oraz w wielu obszarach OUN — podwzgórzu, wzgórzu, przysadce i rdzeniu przedłużonym [3]. Wydzielany jest w dwóch postaciach: GLP-1 (7–37) i GLP-1 (7–36). Następnie w krążeniu obwodowym w ciągu bardzo krótkiego okresu półtrwania ($T_{1/2} = 1-2$ min) jest przekształcany przez dwupeptydylopeptydazę IV (DPP-IV) w dwie nieaktywne pochodne — GLP-1 (9–36) i GLP-1 (9–37). Receptory dla GLP-1 znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w jelicie i endokrynnej części trzustki. Spożycie pokarmu, szczególnie bogatego w węglowodany powoduje sekrecję GLP-1, którego głównym zadaniem jest stymulacja wydzielania insuliny w celu zapobiegania okołoposiłkowemu wzrostom glikemii [9]. Dowodem na rolę GLP-1 w utrzymaniu normoglikemii były badania Scrocchi i wsp., w których stwierdzono, iż mutacja nonsensowna w genie kodującym receptor dla GLP-1 u myszy skutkowałą łagodną hipoglikemią na czczo i nietole-

► Wyniki badań eksperymentalnych wykazały, iż obwodowe podanie polipeptydu trzustkowego u myszy zmniejsza pobór pokarmu przez hamowanie ekspresji NPY, spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejsza zużycie tlenu i pobudza układ współczulny ◄◄

rancją glukozy, wynikającą ze zmniejszonego wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec glukozowy. Tego rodzaju cecha może potencjalnie znaleźć zastosowanie terapeutyczne w cukrzycy typu 2 poprzez wpływ na powstawanie związków hamujących DPP-IV oraz przedłużających „insulintropowe” działanie GLP-1 [12].

Uwolnienie aktywnych form GLP-1 z jelita następuje szybko po spożyciu pokarmu, co sugeruje, że jest to proces niezależny od kontaktu treści pokarmowej z komórkami L. Przeważa pogląd, iż na wydzielanie peptydu wpływ mają raczej sygnały nerwowe i humoralne pochodzące z bliższych odcinków jelita [9]. Działanie GLP-1 obejmuje: zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego i jelitowego, opóźnienie opróżniania żołądka z treści pokarmowej, uwolnienie glukagonu, a także zwiększenie uczucia sytości i pobudzenie poposiłkowego uwalniania insuliny. GLP-1 wykazuje działanie anorektyczne zarówno u zwierząt, jak i u ludzi [9]. Udowodniły to wyniki badań Thiele i wsp., według których u szczurów po dokomorowym podaniu peptydu nastąpiło zmniejszenie przyjmowania pokarmów, zależne od dawki i odwracalne po podaniu antagonisty dla receptora GLP-1 — eksendyny 9–39 [13]. U ludzi zarówno szczupłych, jak i otyłych oraz u chorych na cukrzycę dożylnie podanie GLP-1 powodowało krótkotrwałe uczucie sytości [14]. Trwają dyskusje na temat tego, czy peptyd działa poprzez receptory ośrodkowe czy obwodowe. Uważa się, iż w hamowaniu apetytu może mieć znaczenie działanie opóźniające motorykę żołądka, jednak wykazano, że GLP-1 przekracza barierę krew–mózg [15]. Należy więc brać pod uwagę mechanizmy centralne i obwodowe. Pewną rolę przypisuje się aktywacji receptorów w ciele migdałowatym, co wywołuje niespecyficzne objawy złego samopoczucia prowadzącego do niechęci do jedzenia [16]. Zwraca się również uwagę na stymulację wykazujących ekspresję hormo-

nu uwalniającego kortykotropinę (CRH) neuronów jądra trzykomorowego [17].

OKSYNTOMODULINA (OXM)

Oksyntomodulina jest wydzielana przez komórki L w zależności od kaloryczności spożytego pokarmu równoległe do produkcji GLP-1. Działa przez receptor dla GLP-1 i podobnie jak GLP-1 jest inaktywowana przez enzym DDP-IV [2]. Wyniki badań na zdrowych ochotnikach wykazały, że OXM redukuje łaknienie i ilość spożywanych posiłków o 19,3%, a także wpływa na zmniejszenie masy ciała u osób otyłych (2,3 kg w 4 tygodnie) i zwiększa wydatkowanie energetyczne o 9,4% [18–20]. Wykazano również, iż zmniejszenie łaknienia częściowo uwarunkowane jest hamowaniem sekrecji greliny (zmniejszenie sekrecji o 44% przy i.v. wlewie OXM) oraz zmniejszeniem spożycia pokarmu o 42,7% przez osoby otyłe po infuzji oksyntomoduliny wraz z PYY, co wskazuje na addytywny efekt działania obu hormonów [18, 21].

GLUKOZALEŻNY PEPTYD INSULINOTROPOWY (GIP)

Glukozależny peptyd insulinotropowy jest 42-aminokwasowym peptydem wydzielanym przez komórki błony śluzowej dwunastnicy, jelita czczego i proksymalnego odcinka jelita krętego. Podobnie jak GLP-1 wykazuje działanie inkretynowe — pobudza wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych pod wpływem spożytego pokarmu. Poposiłkowe stężenia GIP zależne są od składu posiłku. Wyższe wartości obserwuje się po spożyciu węglowodanów w porównaniu ze stężeniami po spożyciu białek [22]. Poza komórkami β wysp trzustkowych, receptory dla GIP wykryto w tkance tłuszczowej, OUN, sercu, korze nadnerczy i na śródbłonku naczyń. Glukozależny peptyd insulinotropowy stymuluje również komórki D wysp trzustki do wydzielania somatostatyny oraz stymu-

►► Poposiłkowe stężenia GIP zależne są od składu posiłku. Wyższe wartości obserwuje się po spożyciu węglowodanów w porównaniu ze stężeniami po spożyciu białek ◀◀

luje sekrecję glukagonu. U osób chorych na cukrzycę występuje zjawisko oporności na GIP, co może mieć związek z defektem na poziomie receptorowym [22].

LEPTYNA I INSULINA

Leptyna (gr. *leptos*: drobny, szczupły) to 167-aminokwasowy produkt genu *Lep*, należący strukturalnie do rodziny cytokin. Jest najlepiej poznaną adipokyną, produkowaną w głównej mierze przez białą tkankę tłuszczową (WAT, *white adipose tissue*), w dużo mniejszym stopniu przez łożysko, jajniki, jądra, żołądek, przysadkę, śródbłonek naczyń, brunatną tkankę tłuszczową i mięśnie szkieletowe. Obecnie uważa się, iż biosynteza leptyny w tkance tłuszczowej jest regulowana głównie przez insulinę. Wzrost ekspresji genu kodującego leptynę wywołuje także glukoza i glukokortykosteroidy. Ilość uwalnianej leptyny wykazuje dodatnią korelację z BMI oraz z ilością tkanki tłuszczowej. Ponadto redukcja ilości tkanki tłuszczowej powoduje spadek stężenia leptyny we krwi. Stężenia tego hormonu zależne są też od płci. U kobiet stwierdzono wyższe stężenia leptyny w porównaniu z mężczyznami i wynika to z różnic w ilości tkanki tłuszczowej u obu płci. Receptory leptyny (Ob-Rb) odpowiedzialne za przekazywanie pobudzenia wewnątrzkomórkowego znajdują się w jądrze łukowatym, brzuszno-przyśrodkowym, bocznym, przykomorowym i nadwzrokowym podwzgórza. W tkankach ludzkich oraz zwierzęcych odkryto trzy postacie receptora: długą, krótką i rozpuszczalną. Za regulację apetytu i kontrolę masy ciała odpowiedzialna jest postać długa receptora [23]. Głównym działaniem leptyny (przez te receptory) jest zahamowanie w jądrze łukowatym syntezy oraz sekrecji NPY, który wykazuje silne działanie pobudzające pobór pokarmu. Tak więc leptyna, hamując uwalnianie NPY, hamuje łaknienie, a dodatkowo zwiększa wydatek energetyczny przez wzrost termogenezy, aktywuje lipolizę oraz hamuje litogenezę [2].

Wpływ leptyny na zmniejszenie ilości spożytego pokarmu nie ogranicza się do jej działania hamującego na uwalnianie NPY, zwiększa ona również bezpośrednio uwalnianie w jądrze łukowatym peptydów -MSH oraz CART powstających z proopiomelanokortyny (POMC), które hamują pobór pokarmu. Hormon α -melanotropowy zmniejsza łaknienie bezpośrednio, jak i pośrednio przez pobudzenie wydzielania tyreoliberyny (TRH) i kortykoliberyny. Ponadto leptyna hamuje wydzielanie AgRP w jądrze łukowatym, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia produkcji pobudzających pobór pokarmu MCH (hormon koncentrujący melaninę) i oreksyn w podwzgórzu. Leptyna dodatkowo zmniejsza stężenie kannabinoidów, które zwiększają pobór pokarmu niezależnie od NPY, a ich działanie ukierunkowane jest głównie na hedonistyczny aspekt jedzenia, czyli na chęć zwiększonego spożycia słodczy i smacznych potraw [2]. Z eksperymentalnych badań wynika, iż dokomorowe podanie leptyny powoduje zmniejszenie spożycia pokarmu, natomiast jej niedobór zwiększa apetyt i prowadzi do otyłości. Wyższe jej stężenia w surowicy obserwuje się u osób otyłych, ponieważ produkcja jest proporcjonalna do ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Wydaje się jednak, że u ludzi otyłych występuje leptynooporność, a co za tym idzie, dochodzi do osłabionego jej działania [24]. Hipotezy dotyczące rozwoju leptynooporności u ludzi obejmują:

- istnienie wewnątrznaczyniowego defektu, takiego jak przeciwciała przeciwleptynowe, działanie antagonistów leptyny, przyspieszony rozpad i eliminacja leptyny z krążenia,
- defekt w systemie transportującym leptynę przez barierę krew-mózg,
- defekty sygnałowe [25].

U osób z otyłością, u których występują zaburzenia odpowiedzi receptorowej na działanie leptyny lub niedobory aktywnej

►► Ilość uwalnianej leptyny wykazuje dodatnią korelację z BMI oraz z ilością tkanki tłuszczowej. Ponadto redukcja ilości tkanki tłuszczowej powoduje spadek stężenia leptyny we krwi ◀◀

►► Z eksperymentalnych badań wynika, iż dokomorowe podanie leptyny powoduje zmniejszenie spożycia pokarmu, natomiast jej niedobór zwiększa apetyt i prowadzi do otyłości ◀◀

leptyny, stężenie NPY jest zwiększone. Może to być jedną z przyczyn hiperfagii obserwowanej u otyłych. Z drugiej strony upośledzenie hamującego działania leptyny na układ kannabinoidowy może przyczyniać się do odczuwania przez otyłych większej przyjemności ze spożywania ulubionego pokarmu [25].

Drugim ogniwem tego sprzężenia zwrotnego jest insulina, która także bierze udział w przekazywaniu do podwzgórza informacji o spożyciu pokarmu, ponieważ bezpośrednim bodźcem zwiększającym jej uwalnianie jest spożycie posiłku. Receptory insulinowe zlokalizowane są w jądrze łukowatym, przykomorowym, opuszce węchowej, spłocie naczyniowym i w pniu mózgu. Insulina, podobnie jak leptyna, działa jako bodziec sytości, hamuje sekrecję NPY w jądrze łukowatym. Dodatkowo insulina wywiera pośredni wpływ na regulację poboru pokarmu przez stymulowanie produkcji i uwalniania leptyny.

Efekty obwodowego działania insuliny są odmienne od działania ośrodkowego, ponieważ insulina nasila dokomorowy transport glukozy, syntezę białek, tłuszczów i glikogenu, przyspiesza podział komórkowy oraz zwiększa ekspresję genów, co może przyczyniać się do wzrostu masy ciała.

Często obserwowana insulinooporność u ludzi otyłych, prawdopodobnie poza niekorzystnymi działaniami metabolicznymi może przyczyniać się do zaburzeń w przekazywaniu sygnałów sytości w podwzgórzu, co z kolei może być przyczyną hiperfagii. Jednym z mechanizmów łączących oś długiego sprzężenia zwrotnego z sygnałami humoralnymi uruchamianymi w odpowiedzi na pobór pokarmu jest wpływ leptyny i insuliny na efektywność sycącego działania CCK, uwalnianej po spożyciu posiłku [2].

Schwartz i wsp. badali zależność stężenia leptyny od różnych dawek podawanej insuliny [26]. Nie zaobserwowano bezpośredniego wpływu podawanej insuliny na

stężenia leptyny, mimo to długoterminowa hiperinsulinemia prowadziła do wzrostu ekspresji mRNA dla leptyny. Przypuszcza się, że insulina wywiera troficzny wpływ na adipocyty, tym samym na powstawanie leptyny [26].

POZOSTAŁE OGNIWA REGULACJI POBORU POKARMU

Nesfatyna-1 jest czynnikiem silnie anorektycznym, wyzwalającym uczucie sytości. Ten 82-aminokwasowy peptyd podany bezpośrednio do komórek mózgu szczura, powoduje zależne od dawki hamowanie pobierania pokarmu. Natomiast efektem ciągłego wlewu nesfatyny-1 do komory III mózgu szczura jest redukcja masy ciała i spadek zawartości żółtej tkanki tłuszczowej. Peptyd ten pokonuje barierę krew-mózg, co potencjalnie stwarza możliwość zastosowania go jako leku, który po osiągnięciu ośrodków podwzgórza wywoła efekt hamujący zachowania konsumpcyjne. Iniekcja dootrzewnowa nesfatyny-1 wywołuje u myszy 3-godzinną supresję przyjmowania pokarmu [27]. Podanie podskórne daje identyczny efekt, a działanie anorektyczne utrzymuje się przez 14 godzin. Powtarzalne dawki dootrzewnowe znacząco hamują przyrost masy ciała w ciągu 6 dni [27]. Zbadano również wpływ nesfatyny-1 podanej w formie aerozolu drogą donosową. Podanie dawki 10 nmol peptydu do wnętrza obydwu nozdrzy szczura skutkowało znacznym spadkiem pobierania pokarmu przez 6 godzin [28]. Nesfatyna-1 wydaje się być obiecującym lekiem w farmakoterapii otyłości. Ponadto obecność nesfatyny-1 została stwierdzona w syntezujących grelinę X/A-podobnych komórkach endokrynych błony śluzowej żołądka, co sugeruje jej udział w regulacji czynności wydzielniczych i motorycznych tego narządu [27].

Kortykoliberyna (CRH) jest 41-aminokwasowym peptydem, którego najwięcej

▶▶ Insulina, podobnie jak leptyna, działa jako bodziec sytości, hamuje sekrecję NPY w jądrze łukowatym. Dodatkowo insulina wywiera pośredni wpływ na regulację poboru pokarmu przez stymulowanie produkcji i uwalniania leptyny ◀◀

znajduje się w jądrze przykomorowym podwzgórza i jest to związane z aktywnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, pośredniczącej w wywołaniu fizjologicznej odpowiedzi na stres [3]. W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, iż podanie CRH oraz innych ligandów należących do kortykoliberyny, powoduje efekt zahamowania łaknienia, a nawet ostry stan anorektyczny. Zahamowanie uczucia głodu może być zniesione w wyniku podania selektywnego antagonisty CRHR 2. Efektu takiego nie obserwuje się po zastosowaniu selektywnego antagonisty CRHR 1. Sugeruje to, iż wykorzystanie agonistów receptora CRH typu 2 może być skuteczne w leczeniu otyłości, nie wpływając zarazem na pojawienie się niepożądanych reakcji związanych ze stresem, natomiast antagoniści tego typu receptora mogą mieć duże znaczenie w leczeniu zaburzeń odżywiania związanych z lękiem, na przykład tych powiązanych z *anorexia nervosa* [29].

Kolejną grupę czynników kontrolujących pobór pokarmu i masę ciała stanowią melanokortyny — grupa hormonów peptydowych pochodzących z proopiomelanokortyny (POMC). Najważniejszym hormonem z tej grupy jest α -MSH zaangażowana w kontrolę pobierania pokarmu. Melanokortyna syntetyzowana na obszarze OUN moduluje apetyt, masę ciała i wydatkowanie energii przez organizm poprzez oddziaływanie na specyficzne receptory błonowe. Dotychczas zidentyfikowano pięć rodzajów receptorów dla α -MSH określanych jako MC1-MC5, z których dwa — MC3 i MC4 zaangażowane są w kontrolę pobierania pokarmu i homeostazę energetyczną organizmu [30]. Badania sugerują, iż melanokortyna w podwzgórzu jest bezpośrednio aktywowana przez leptynę. W jądrze łukowatym około 30% POMC-ergicznych neuronów wykazuje ekspresję długiej formy receptora leptyny. Ponadto, zwiększone spożycie pokarmu lub podanie leptyny podnosiło

poziom mRNA dla POMC, podczas gdy zmniejszona ekspresja POMC była obserwowana przy ograniczonym karmieniu lub u osobników z defektem genu kodującego leptynę lub receptor leptyny, takich jak myszy ob/ob bądź otyłych szczurów Zucker (fa/fa) [31]. Wyniki badań Hwa i wsp. sugerują, iż otyłe szczury Zucker mają obniżoną aktywność melanokortyny w mózgu w porównaniu z grupą kontrolną, co może być istotną przyczyną otyłości [32].

Peptyd CART (transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę) jest kolejnym ważnym, stosunkowo niedawno poznany czynnikiem, który wspólnie z leptyną jest zaangażowany w regulację pobierania pokarmu na poziomie OUN. Peptyd CART należy do anoreksygenów i bezpośrednio reguluje zachowania żywieniowe oraz homeostazę energetyczną organizmu, a mutacje wykrywane w genie kodującym ten peptyd powodują zwykle zaburzenia masy ciała i rozwój otyłości u zwierząt i ludzi. Ekspresję mRNA peptydu CART zlokalizowano w regionach mózgu, które bezpośrednio zaangażowane są w regulację poboru pokarmu. Poziom transkryptu drastycznie zmienia się podczas zróżnicowanych warunków żywieniowych. Ograniczona podaż pokarmu zdecydowanie redukuje ekspresję mRNA CART w jądrach podwzgórza. Natomiast podanie egzogenego peptydu CART lub jego antagonisty szczurom zdrowym oraz otyłym szczurom (fa/fa) odpowiednio hamuje lub zwiększa pobieranie pokarmu [33]. Wyniki innych badań wykazały, iż szczury karmione dietą wysokotłuszczową charakteryzowały się podwyższonym stężeniem mRNA dla peptydu CART w jądrze łukowatym, a dodatkowo ilość transkryptu pozytywnie korelowała z koncentracją leptyny w osoczu [34].

Ksenina jest 25-aminokwasowym peptydem wytwarzanym głównie w endokrynych komórkach G umiejscowionych w okoli-

►► W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, iż podanie CRH oraz innych ligandów należących do kortykoliberyny, powoduje efekt zahamowania łaknienia, a nawet ostry stan anorektyczny ◀◀

cy wpustu żołądka. Wydzielanie kseniny zwiększa się po posiłku. Stwierdzono, iż dokomorowe podanie kseniny szczerom zmniejsza pobór pokarmu i skraca czas trwania posiłku, ale nie wpływa na przyjmowanie płynów. Pragnienie ulegało zmniejszeniu dopiero po podaniu dużych dawek kseniny [1]. Dootrzewnowe podanie kseniny również powodowało krótkotrwałe zmniejszenie poboru pokarmu przez myszy, nie wpływając na spożycie całodobowe. Natomiast dokomorowa infuzja kseniny zmniejszała dobowe spożycie pokarmu o 25% [35]. Mechanizm anorektycznego ośrodkowego działania kseniny nie został dotychczas poznany. Na podstawie badań eksperymentalnych można sugerować, iż może ona działać poprzez stymulację układu melanokortynowego i hamowanie wydzielania neuropeptydu Y [1].

PODSUMOWANIE

Pobór pokarmu i bilans energetyczny zależą od regulacji na poziomie podwzgórza, gdzie następuje integracja licznych bodźców pobudzających ośrodek głodu i sytości. Badania dowodzą duży wpływ hormonów przewodu pokarmowego i neuroprzekazników na regulację masy ciała. Wykorzystanie wiedzy dotyczącej ich mechanizmów działania może pozwolić na rozwój nowych, być może skuteczniejszych metod walki z nadwagą i otyłością.

PIŚMIENNICTWO

1. Nylec M., Olszanecka-Glinianowicz M. Mało znane nowe ogniwa regulacji poboru pokarmu. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2010; 64: 291–295.
2. Kocelak P., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M. Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu. *Endokrynol. Pol.* 2009; 60 (4): 296–301.
3. Strzałka M., Brzozowski T., Konturek S.J. Oś mózgowo-jelitowa w regulacji apetytu. *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych.* 2010; 59 (3–4): 291–296.
4. Matson C.A., Ritter R.C. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (4 Pt 2): R1038–45.
5. Zwirska-Korczała K., Konturek S.J., Sodowski M. i wsp. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 (supl. 1): 13–35.
6. Schneeman B.O., Burton-Freeman B., Davis P. Incorporating dairy foods into low and high fat diets increases the postprandial cholecystokinin response in men and women. *J. Nutr.* 2003; 133 (12): 4124–4128.
7. West D.B., Fey D., Woods S.C. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 (5 Pt 2): R776–87.
8. Kocetek P., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M. Wybrane elementy zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego mogące uczestniczyć w patogenezie otyłości. *Wiad. Lek.* 2009; 62 (4): 262–274.
9. Dytfeld J., Pupek-Musialik D. Hormony przewodu pokarmowego regulujące łaknienie: oś jelito-mózg. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii.* 2005; 1 (2): 24–30.
10. Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M. i wsp. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 941–948.
11. Ueno N., Inui A., Iwamoto W. i wsp. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology.* 1999; 117: 1427–1432.
12. Scrocchi L.A., Brown T.J., McClusky N. i wsp. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat. Med.* 1996; 2: 1254–1258.
13. Thiele T.E., Seeley R.J., D'Alessio D. i wsp. Central infusion of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide (GLP-1) receptor antagonist attenuates lithium chloride-induced c-Fos induction in rat brainstem. *Brain Res.* 1998; 801: 164–170.
14. Gutzwiller J.P., Goke B., Drewe J. i wsp. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake humans. *Gut.* 1999; 44: 81–86.
15. Kastin A.J., Akerstrom V., Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J. Mol. Neurosci.* 2002; 18: 7–14.
16. Kinzig K.P., D'Alessio D.A., Seeley R.J. The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J. Neurosci.* 2002; 22: 10470–10476.
17. Van Dijk G., Thiele T.E. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide: a central regulator of satiety and interoceptive stress. *Neuropeptides.* 1999; 33: 406–414.
18. Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W. i wsp. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (10): 4696–701.
19. Wynne K., Park A.J., Small C.J. i wsp. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2005; 54 (8): 2390–2395.
20. Wynne K., Park A.J., Small C.J. i wsp. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes. (Lond).* 2006; 30 (12): 1729–1736.

21. Field B.C., Wren A.M., Peters V. i wsp. PYY3-36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes*. 2010; 59 (7): 1635–9.
22. Choukem S.P., Gerard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2008; 34: 65–72.
23. Śledzińska M., Liberek A., Kamińska B. Hormony tkanki tłuszczowej a otyłość u dzieci i młodzieży. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2009; 13 (4); 244–251.
24. Campfield L., Smith F., Gulsez Y. i wsp. Mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural network. *Science* 1995; 269: 546–549.
25. Bjorbaek C., Elmquist J. K., Michl P. i wsp. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 1998; 139: 3485–3491.
26. Kolaczyński J.W., Nyce M.R., Considine R.V. Acute and chronic effects of insulin or leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699–701.
27. Pałasz A., Bryzek A., Przystanek M. i wsp. Anoreksyjenna aktywność nesfatyny-1 w jądrach podwzgórza i jej potencjalne implikacje kliniczne. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2010; 1: 39–43.
28. Shimizu H., Oh-I S., Okada S. i wsp. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr. J.* 2009; 56: 537–543.
29. Pellemounter M.A., Joppa M., Carmouche M. i wsp. Role of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors in the anorexic syndrome induced by CRF. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 799–806.
30. Bogacka I., Malesa J. Regulacja pobierania pokarmu na poziomie ośrodkowego układu nerwowego u otyłych szczurów Zucker (fa/fa)-rola leptyny. *Postępy Biol. Komorki* 2007; 34 (1): 173–188.
31. Cheung C.C., Clinton D.K., Steiner R.A. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489–4492.
32. Hwa J.J., Ghibaudil L., Gao J. i wsp. Central melanocortin system modulates energy intake and expenditure of obese and lean Zucker rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281: R444–451.
33. Larsen P.J., Rang N., Petersen P.C. i wsp. Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART (42-89) peptide inhibits and causes weight lost in lean and obese Zucker (fa/fa) rats. *Obes. Res.* 2000; 8: 590–596.
34. Wortley K.E., Chang G.Q., Davydova Z. i wsp. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the arcuate nucleus stimulates lipid metabolism to control body fat accrual on a high-fat diet. *Regul. Pept.* 2004; 117: 89–99.
35. Feurle G.E., Ikonomu S., Partoulas G. i wsp. Xenin plasma concentrations during modified sham feeding and during meals of different composition demonstrated by radioimmunoassay and chromatography. *Regul. Pept.* 2003; 111: 153–159.