

Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Anna Kempa, Maciej Robaczyk

Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Gen preprogreliny i receptor greliny a zespół metaboliczny

Preproghrelin gene, ghrelin receptor and metabolic syndrome

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 2, s. 18–23

STRESZCZENIE

Otyłość prosta to zespół wielogenowy, którego ekspresja jest modulowana nie tylko przez czynniki środowiskowe, ale przede wszystkim przez liczbę oddziałujących na siebie zmodyfikowanych genów. Wśród genów kandydatów związanych z występowaniem fenotypu otyłości jest gen greliny. Ghrelina odgrywa istotną rolę w regulacji przyjmowania pożywienia i jest najsilniejszym z dotychczas poznanych stymulatorów wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*). Działa poprzez receptor dla substancji mających zdolność uwalniania GH (GHSR1a, *growth hormone secretagogue receptor type 1a*). Mutacje w obrębie genu preprogreliny, greliny lub jej receptora mogą odpowiadać za małe stężenia greliny w osoczu otyłych.

Dwie spośród zidentyfikowanych mutacji: Arg51Gln i Leu72Met, najczęściej opisywane, zmieniają sekwencję aminokwasową cząsteczki greliny (Arg51Gln) i preprogreliny (Leu72Met). Mimo że nie znaleziono bezpośredniej korelacji między obecnością mutacji Arg51Gln a fenotypem otyłości, to u nosicieli tej mutacji wykazano znamienne mniejsze stężenia greliny. Stwierdzono również, że nosiciele allelu 51Gln znacznie częściej chorują na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Okazało się, że nosicielstwo allelu Met72 wiąże się z większymi stężeniami insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1,

insulin-like growth factor-1) w surowicy, zapobiega akumulacji tłuszczu oraz rozwojowi sercowo-naczyniowych powikłań u otyłych.

Obecność nieprawidłowości genetycznych w obrębie genów warunkujących aktywność greliny może odpowiadać za upośledzone wydzielanie GH w trzewnym typie otyłości i rozwój zespołu metabolicznego u pewnej liczby otyłych. Natomiast niektóre mutacje w obrębie genu preprogreliny mogą chronić pewien odsetek otyłych osób przed rozwojem tego zespołu.

Słowa kluczowe: otyłość, ghrelina, gen preprogreliny, mutacje genu preprogreliny, receptor greliny, polimorfizm genu receptora greliny, zespół metaboliczny

ABSTRACT

Obesity is a multi-gene syndrome, expression of which is modulated not only by environmental factors but above all by a number of modified genes interacting with each other. Among candidate genes related to obesity phenotype is ghrelin gene. Ghrelin plays a significant role in feeding regulation and is the strongest stimulator of growth hormone (GH) secretion. Ghrelin acts by GH secretagogue receptor type 1a (GHSR1a). Mutations in preproghrelin and ghrelin gene, or ghrelin receptor gene could be responsible for low ghrelin levels observed in obese individuals.

Among identified mutations, two Arg51Gln and Leu72Met are most often described and change amino-acid sequence of ghrelin (Arg51Gln) and preproghrelin (Leu72Met). Although no direct relationship between Arg51Gln mutation and obesity phenotype was found, it had been shown that carriers of Arg51Gln mutation had significantly decreased plasma ghrelin levels. Furthermore 51Gln allele carriers had higher prevalence of type

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Barbara Krzyżanowska-Świniarska
Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego
i Chorób Przemiany Materii PAM
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
tel.: (091) 431 62 41, faks: (091) 431 62 43
e-mail: bksam@pam.szczecin.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 4.05.2005 Przyjęto do druku: 12.07.2005

2 diabetes mellitus and hypertension than non-carriers. Met 72 carrier status is associated with higher serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels and seems to be a protective factor against fat accumulation and cardiovascular complications of obesity.

No evidence of relationship between ghrelin receptor gene polymorphisms and body mass regulation was found, however, until now there is no study on relationships between these polymorphisms and metabolic complications of obesity.

Mimo powszechnego stereotypu, że główną przyczyną otyłości są złe nawyki żywieniowe i brak aktywności fizycznej, niezaprzeczalne dowody wskazują na niezwykle istotną rolę czynników genetycznych [1], czyli rodzinnej skłonności do rozwoju otyłości. Wykazano znacznie wyższą zgodność wskaźnika masy ciała między bliźniętami monozygotycznymi (74%) w porównaniu z bliźniętami dizygotycznymi (32%) [2]. Ponadto udowodniono, że wskaźnik masy ciała dzieci adoptowanych koreluje ze wskaźnikiem masy ciała biologicznych rodziców, nie ma zaś związku z zastępczymi rodzicami, mimo istnienia tych samych nawyków żywieniowych [3]. Bezpośrednich dowodów dostarczają badania genetyczne. W aktualizowanej od 1994 roku genetycznej mapie otyłości już w październiku 2002 roku liczba poznanych genów, wskaźników i regionów w obrębie chromosomów związanych z występowaniem fenotypu otyłości przekraczała 300 [4]. Do tego czasu zidentyfikowano jedynie 6 pojedynczych genów u 86 otyłych osób, których mutacje zaburzą funkcje peptydów biorących udział w szlaku przekąźnikowym leptyno-melanokortynowym na poziomie podwzgórza. Są to recesywne mutacje genów leptyny, receptora leptyny, proopiomelanokortyny (POMC, *proopiomelanocortin*) i konwertazy prohormonalnej 1, jak również dziedziczona autosomalnie dominująco mutacja w obrębie melanokortynowego receptora typu 4 (MC4R, *melanocortin receptor type 4*) oraz zaburzenia dotyczące transkrypcyjnego czynnika SIM1, biorącego udział w przekąźnictwie na poziomie jądra przykomorowego, głównego miejsca ekspresji MC4R [5].

Dotychczasowe badania wskazują jednak, że otyłość prosta to zespół wielogenowy, którego ekspresja jest modulowana nie tylko przez czynniki środowiskowe, ale przede wszystkim przez liczbę zmodyfikowanych genów oddziałujących wzajemnie na siebie.

Gen greliny znajduje się wśród 71 genów kandydatów, których związek z występowaniem fenotypu otyłości do 2002 roku udowodniono w 222 badaniach [4].

Głównym miejscem produkcji greliny u człowieka jest żołądek [6]. U osób zdrowych grelina oprócz in-

The presence of genetic variants in ghrelin or GHSR gene could be responsible for impaired GH secretion in visceral type obesity and development of metabolic syndrome in some of obese subjects. On the other hand, some mutations in preproghrelin gene could be protective against metabolic syndrome.

Key words: obesity, ghrelin, preproghrelin gene, mutation in preproghrelin gene, ghrelin receptor, ghrelin receptor gene polymorphism, metabolic syndrome

nych funkcji stymuluje łaknienie i powoduje przyrost masy ciała [7].

Podczas głodzenia dochodzi do wzrostu stężenia greliny w surowicy, co prowadzi do zwiększenia syntezy i uwolnienia podwzgórzowych peptydów o działaniu stymulującym apetyt: neuropeptydu Y (NPY, *neuropeptide Y*) oraz białka *agouti* (AGRP, *agouti related peptide*). Neuropeptyd Y podany dośrodkowo stymuluje pobór pokarmu nawet u sytych zwierząt, obniża wydatkowanie energii (poprzez hamowanie aktywności układu współczulnego i zmniejszenie termogenezy w brunatnej tkance tłuszczowej) i stymuluje lipogenezę w tkance tłuszczowej i wątrobie [8, 9]. Wytwarzany w jądrze łukowatym podwzgórza AGRP jest naturalnym antagonistą receptorów melanokortynowych typu 3 i 4 w podwzgórzu, które (szczególnie MC4R) pośredniczą w regulacji metabolizmu i poboru pożywienia. Unieczynnienie MC4R przez AGRP prowadzi do zahamowania anorektycznego działania α -melanotropiny (α -MSH, *α -melanocyte-stimulating hormone*), w efekcie zwiększenia stymulacji łaknienia, lipogenezy w tkance tłuszczowej, zmniejszenia termogenezy i przyrostu masy ciała.

Odwrotnie przedstawia się sytuacja po przyjęciu posiłku. Dochodzi do zmniejszenia stężenia greliny i zwiększenia stężenia leptyny, która powoduje zahamowanie syntezy NPY oraz AGRP w jądrze łukowatym, aktywacji neuronów POMC/CART i zwiększenia syntezy peptydów o działaniu hamującym apetyt, między innymi α -MSH, który, działając poprzez MC4R, w konsekwencji powoduje zahamowanie poboru pożywienia [10, 11].

Wobec tego u otyłych należało się spodziewać zwiększonych stężeń greliny w osoczu na czczo, jednak taki wynik uzyskała tylko jedna grupa badaczy [12]. Wyniki pozostałych badań u otyłych były zaskakujące, ponieważ stwierdzano w nich zmniejszone na czczo stężenia greliny w osoczu zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [13]. Dotychczas nie ma jednoznacznej odpowiedzi, jakie czynniki mogą warunkować małe stężenia greliny u otyłych.

Dane z piśmiennictwa pozwalają przypuszczać, że w wytwarzaniu i uwalnianiu greliny u ludzi istotną rolę

odgrywają różnice genetyczne. W badaniach przeprowadzonych wśród monozygotycznych bliźniąt wykazano, że stężenie greliny w warunkach podstawowych jest bardzo zbliżone między blisko spokrewnionymi osobami. Podobnie sytuacja przedstawiała się po zastosowaniu przedłużonej diety wysokokalorycznej, po której stężenia greliny obniżały się, nadal jednak wartości u bliźniąt były bardzo podobne [14], co sugerowało, że jednym z czynników odpowiedzialnych za niedostateczne wydzielanie greliny mogą być nieprawidłowości genetyczne — prawdopodobnie obecność mutacji w obrębie genu preprogreliny lub jej receptora.

Gen preprogreliny

Gen ludzkiej greliny jest zbudowany z 4 egzonów i koduje 117-aminokwasowy preprohormon — preprogrelinę. Dojrzała, biologicznie aktywna cząsteczka greliny jest 28-aminokwasowym peptydem kodowanym przez części pierwszego i drugiego egzonu genu preprogreliny [15, 16].

W 2001 roku Ukkola i wsp. [16] zidentyfikowali trzy warianty sekwencji genu preprogreliny w grupie 96 niespokrewnionych ze sobą kobiet z otyłością dużego stopnia (BMI $42,3 \pm 3,4$ kg/m²) i 96 kobiet z prawidłową masą ciała. Dwie mutacje Arg51Gln i Leu72Met znajdowały się w obrębie egzonu 2 i zmieniały sekwencję aminokwasową cząsteczki preprogreliny, trzeci znajdował się w obrębie intronu, niekodującego regionu genu preprogreliny. Mutacja Arg51Gln jest następstwem zastąpienia pojedynczej zasady (G346A) i znajduje się w kodonie 28 — ostatnim kodonie dojrzałej greliny. Zidentyfikowana mutacja w aminokwasie 51, prowadząca w rezultacie do zamiany Arg na Gln, powoduje zakłócenie prawidłowego działania endoproteazy i prawdopodobnie odpowiada za produkcję nieprawidłowej lub nieaktywnej cząsteczki dojrzałej greliny. Wariant ten występował tylko u otyłych z 6,3-procentową częstością. Mimo tej samej masy ciała podczas przeprowadzania badań u kobiet będących nosicielkami tej mutacji, masa ciała była znacznie niższa w wieku 20, 30 czy 40 lat niż u osób niebędących nosicielkami tej mutacji. Obecność mutacji Leu72Met stwierdzono zarówno wśród osób z grupy badanej, jak i kontrolnej. Ilościowo przeważała jednak u osób otyłych, a jej występowanie wiązano z pojawieniem się otyłości w młodym wieku. Mutacja Leu72Met znajduje się poza regionem kodowania cząsteczki greliny, a jej znaczenie pozostawało nieznane. Obecnie wiadomo, że oprócz greliny w żołądku i osoczu znajdują się jej pochodne, z których część wykazuje aktywność biolo-

giczną. Mogą one pochodzić z części egzonu genu preprogreliny, który nie koduje dojrzałej cząsteczki hormonu [17]. Trzecią mutację, G274A w obrębie intronu, między egzonem 1 i 2, zidentyfikowano tylko u 2 otyłych osób.

Metaanaliza, dokonana przez Ukkola i wsp. [18], oparta na badaniach przeprowadzonych wśród 3004 osób, dostarczyła następujących danych. Pierwszą grupę stanowiły rodziny (784 osób) pochodzenia francusko-kanadyjskiego i zamieszkujące okolice miasta Quebec (QFS, *Quebec Family Study*). W skład drugiej grupy liczącej 778 osób (502 osoby rasy białej, 276 osoby rasy czarnej) wchodziły rodziny z wieloosrodkowych klinicznych badań dotyczących dziedziczności (HERITAGE, *Heritage Family Study*). Natomiast trzecia grupa (SOS, *Swedish Obese Subjects Study*) składała się z 1442 mieszkańców Szwecji, podzielonych dodatkowo na trzy podgrupy: osoby z otyłością dużego stopnia, osoby po operacyjnym leczeniu otyłości (w sumie 741 badanych) i grupa osób z prawidłową masą ciała (701 osób). W badaniach tych porównano częstość genotypu Arg51Gln oraz Arg51Arg w poszczególnych grupach oraz poszukiwano związku między występowaniem określonego genotypu a pojawieniem się fenotypu otyłości. Wykazano, że allel Gln51 wśród badanych z grupy SOS występował znacznie częściej w porównaniu z grupą QFS i wśród osób rasy białej z grupy HERITAGE. Dodatkowo stwierdzono występowanie allelu Gln z większą częstością u mężczyzn niż u kobiet we wszystkich grupach, z wyjątkiem grupy QFS, jednak nie znaleziono bezpośredniej korelacji między obecnością mutacji Arg51Gln a fenotypem otyłości. Wśród osób rasy czarnej nie zaobserwowano obecności allelu Gln. Na uwagę zasługuje wykazanie znamiennej niższych stężeń greliny u nosicieli mutacji Arg51Gln w porównaniu z osobami, u których mutacja nie występowała.

Porównano również częstość genotypów Leu72Leu, Leu72Met i Met72Met w cząsteczce preprogreliny oraz ich związek z wartością BMI, zawartością tkanki tłuszczowej, stężeniem triglicerydów i ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Częstość genotypu Leu72Met była podobna w każdej badanej populacji. Wśród badanych z grupy SOS stwierdzono, że liczba nosicieli Met72 była znacznie wyższa w grupie osób z BMI poniżej 25 kg/m² niż w grupie osób z BMI powyżej 25 kg/m². Wykazano, że genotyp Met72Met u badanych należących do grup QFS i HERITAGE wiązał się z występowaniem mniejszych wartości wskaźnika BMI oraz mniejszą zawartością tkanki tłuszczowej (u osób z grupy QFS). Stwierdzono, że w grupie HERITAGE nosicielstwo Met72 występowało z mniejszą częstością wśród osób rasy czarnej niż u osób rasy

białej. Także wśród osób rasy czarnej, będących nosicielami Met72, stwierdzono mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami.

Większą zawartość tkanki tłuszczowej, szczególnie trzewnej, wykazano w grupie QFS z genotypem Leu72Leu. Dodatkowo, stężenie triglicerydów było wyższe u badanych będących homozygotami dla allelu Leu72 w porównaniu z osobami będącymi nosicielami allelu Met72. Co więcej, nosiciele allelu Leu72 w większym stopniu byli narażeni na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca oraz udaru mózgu. U badanych rasy czarnej, którzy byli heterozygotami Leu72, stwierdzono wyższe stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) w surowicy w porównaniu z homozygotami, co mogło się wiązać z większymi stężeniami hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*).

Kobiety z grupy SOS, będące nosicielkami Met72, były mniej narażone na wystąpienie nadciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami allelu Met72. Wykazano również, że u osób z genotypem Met72Met stężenie greliny było wyższe niż u badanych z genotypem Leu72Leu i Leu72Met.

Przytoczone dane mogą więc wskazywać, że genotyp związany z nosicielstwem allelu Met72 w obrębie preprogreliny pełni rolę ochronną, zapobiega akumulacji tłuszczu oraz rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych związanych z otyłością, które są ważną składową zespołu metabolicznego.

W innym badaniu Korbonits i wsp. [19] wykazali związek między nosicielstwem mutacji Leu72Met u otyłych dzieci a zmniejszonym wydzielaniem insuliny podczas pierwszej fazy doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Badania te sugerują, że mutacja Leu72Met może być odpowiedzialna nie tylko za rozwój otyłości we wczesnych latach dzieciństwa, ale również może warunkować rozwój cukrzycy u młodych osób.

Odmienne wyniki od wspomnianej metaanalizy uzyskali Hinney i wsp. [20], którzy stwierdzili brak zależności między obecnością polimorfizmu Arg51Gln i Leu72Met a występowaniem otyłości w trzech grupach badanych: dzieci i dorosłych z otyłością dużego stopnia (BMI $39,8 \pm 5,8$ kg/m²), studentów z upośledzonym stanem odżywienia (BMI $18,3 \pm 1,2$ kg/m²) oraz studentów i dorosłych z prawidłową masą ciała (BMI $24,5 \pm 1,7$ kg/m²). Nie wykazano różnicy w zakresie częstości mutacji Arg51Gln i Leu72Met u osób z otyłością i prawidłowym stanem odżywienia. Dodatkowo zidentyfikowano mutację *missens* prowadzącą do zamiany Gln na Leu w pozycji 90, jednak częstość

tej mutacji okazała się porównywalna we wszystkich grupach badanych. U jednej osoby z prawidłową masą ciała zidentyfikowano również mutację zmieniającą ramkę odczytu w kodującym regionie dojrzałej cząsteczki greliny. Mutacja ta prawdopodobnie prowadzi do niedoboru greliny. Nie zaobserwowano jednak żadnych zaburzeń taknienia ani zaburzeń regulacji masy ciała, co może sugerować, że mutacja ta wiąże się z utrzymaniem prawidłowej masy ciała.

Na uwagę zasługują badania Pöykkö i wsp. [21], które wskazują, że także polimorfizm Arg51Gln może odgrywać istotną rolę w rozwoju cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że wśród chorych na cukrzycę typu 2 częstość allelu 51Gln jest 3-krotnie większa w porównaniu z osobami zdrowymi, mimo że obecność mutacji Arg51Gln nie wpływała na bezwzględne wartości stężeń insuliny i glukozy. Dodatkowo u badanych z grupy kontrolnej, będących nosicielami allelu 51Gln, stwierdzono upośledzoną tolerancję węglowodanów. Homozygotyci 51Gln charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem BMI, mniejszym wzrostem, mniejszym stężeniem IGF-1 i większym hemoglobiny glikowanej. U wszystkich badanych z allelem 51Gln stwierdzono mniejsze stężenia IGF-1. Na tej podstawie można przypuszczać, że osoby te mają małe stężenia GH. Z wcześniejszych badań cytowanych autorów wiadomo, że otyli z mutacją Arg51Gln cechują się małymi stężeniami greliny. Wiadomo też, że u osób otyłych chorych na cukrzycę typu 2 stężenia greliny są znacznie mniejsze niż w grupie osób z prawidłową masą ciała [22]. Wydaje się więc prawdopodobne, że u nosicieli allelu 51Gln, u których stężenia greliny są zmniejszone, znacznie częściej dochodzi do rozwoju cukrzycy typu 2.

Cytowani autorzy wykazali również, że częstość nadciśnienia tętniczego u nosicieli allelu 51Gln jest większa w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami tej mutacji. Biorąc pod uwagę, że dożylnie podanie greliny prowadzi do znaczącego obniżenia obwodowego oporu naczyniowego oraz obniżenia średniego ciśnienia tętniczego [23], można przypuszczać, że obecność mutacji Arg51Gln odpowiedzialnej za niskie stężenie krążącej greliny może być także przyczyną zaburzeń hemodynamicznych i odgrywać istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Receptory greliny

Grelina jest endogennym ligandem GHSR, obecny nie tylko w obrębie przysadki i podwzgórza, ale również w: nadnerczach, jajnikach, jądrach, naczyniach

krwionośnych, sercu, płucach, wątrobie, trzustce, mięśniach szkieletowych, nerkach, tarczycy, tkance tłuszczowej, macicy, skórze oraz węzłach chłonnych [24–26]. Wykazano istnienie dwóch podtypów GHSR, typu 1a i 1b, a ponadto udowodniono, że aktywność biologiczną wykazuje jedynie receptor typu 1a [27]. Działanie ośrodkowe greliny, takie jak: pobudzanie apetytu, przyrost masy ciała, zmniejszenie wydatku energetycznego oraz zwiększanie ilości przyjmowanych kalorii, zachodzi głównie w podwzgórze, poprzez GHSR [28]. Dotychczas brakuje danych na temat efektów metabolicznych działań greliny poprzez receptory obwodowe.

W styczniu 2004 roku ukazała się praca Wang i wsp. [29], w której zawarto wyniki badań na temat związku obecności polimorfizmów w obrębie kodującego regionu genu GHSR z regulacją masy ciała u ludzi. Grupę badaną stanowiły otyłe dzieci i osoby w wieku dojrzewania, studenci z nadwagą oraz z prawidłową masą ciała. W obrębie egzonu 1 i 2 genu GHSR wśród poszczególnych grup badanych wykazano obecność siedmiu różnych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów. Jednak nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości polimorfizmów między osobami otyłymi, z nadwagą oraz z prawidłową masą ciała. Wprawdzie nie udowodniono związku obecności polimorfizmów w obrębie genu GHSR z regulacją masy ciała, ale nie badano zależności między obecnością polimorfizmów w obrębie genu GHSR a obecnością powikłań związanych z otyłością, do których należą zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia lipidowe.

Otyłość typu brzusznej wiąże się z zespołem metabolicznym, a przez to — z cukrzycą typu 2 i wzrostem ryzyka przedwczesnego zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. U osób z tym typem otyłości stwierdzono znacznie zredukowane stę-

żenie GH. Przyczyny niedoboru GH w otyłości nie są do końca wyjaśnione. Postulowano, że oprócz zwiększonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, hiperkortyzolemii, hiperinsulinemii, a także hiperleptynemii za zaburzenia wydzielania GH w otyłości może odpowiadać nieznan do końca 1999 roku endogeny ligand GHSR [30]. Ligandem tym okazała się wyizolowana z żołądków szczurzych, a następnie ludzkich grelina [15], która pobudza wydzielanie GH u człowieka poprzez GHSR1a i jest najsilniejszym z dotychczas poznanych stymulatorów wydzielania tego hormonu [31].

Małe stężenia GH, oprócz insulinooporności, mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju zespołu metabolicznego. Wynikające z niedoboru GH upośledzone hamowanie aktywności 11- β hydroksylazy kortykosteroidowej i zwiększone stężenie kortyzolu w tkankach może nasilać wzrost i różnicowanie adipocytów w tkance tłuszczowej sieci oraz w wątrobie, co wraz ze zmniejszoną aktywnością lipolityczną prowadzi do trzewnego typu otyłości i wywołuje insulinooporność [32]. Zwiększone stężenie kortyzolu nasila glukoneogenezę i zaburza metabolizm glukozy, który jest kolejną składową zespołu metabolicznego [33].

W świetle powyższych doniesień wydaje się prawdopodobne, że obecność nieprawidłowości genetycznych w obrębie genu greliny czy też GHSR może być czynnikiem odpowiedzialnym za redukcję wydzielania GH oraz rozwój zespołu metabolicznego u pewnej liczby otyłych, bądź w przypadku mutacji w genie preprogreliny, chronić inne osoby otyłe przed wystąpieniem zespołu.

Zatem, czy nieprawidłowości genu i receptora greliny mogą odgrywać rolę w patogenezie zespołu metabolicznego u otyłych? Odpowiedzi należy oczekiwać w wynikach dalszych badań w starannie zdefiniowanych fenotypowo grupach otyłych.

Piśmiennictwo

1. Barsh G.S., Farooqi I.S., O'Rahilly S.: Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644–651.
2. Stunkard A.J., Harris J., Pedersen N., McClearn G.: The body-mass index of twins who have been reared apart. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1483–1487.
3. Stunkard A.J., Sorensen T., Hanis C.: An adoption study of human obesity. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 193–198.
4. Chagnon Y.C., Rankinen T., Snyder E.E., Weisnagel S.J., Perusse L., Bouchard C.: The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes. Res.* 2003; 11: 313–367.
5. Cummings D.E., Schwartz M.W.: Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu. Rev. Med.* 2003; 54: 453–471.
6. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T. i wsp.: 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: 4753–4758.
7. Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. i wsp.: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5992–5995.
8. Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K. i wsp.: Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227–232.
9. Clark J.T., Kalra P.S., Crowley W.R., Kalra S.P.: Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427–429.
10. Woods S.C., Seeley R.J.: Understanding the physiology of obesity review of recent developments in obesity research. *Int. J. Obes.* 2002; 26: S8–S10.
11. Schwartz M.W., Morton G.: Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418: 5965–5967.
12. Milewicz A., Dunajska K., Zatońska K. i wsp.: Stężenia greliny w surowicy kobiet otyłych i z prawidłową masą ciała po okresie menopauzy. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2003; 12: 33.
13. Tschoop M., Weyer C., Tataranni P.A., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman M.L.:

- Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709.
14. Ravussin E., Tschop M., Morales S., Boucharad C., Heiman M.L.: Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4547–4551.
 15. 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: 656–660.
 16. Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P. i wsp.: Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3996–3999.
 17. Hosoda H., Kojima M., Mizushima T., Shimizu S., Kangawa K.: Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 64–70.
 18. Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P. i wsp.: Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes. Res.* 2002; 10: 782–791.
 19. Korbonits M., Gueorguiev M., O'Grady E. i wsp.: A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4005–4008.
 20. Hinney A., Hoch A., Geller F. i wsp.: Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2716–2719.
 21. Pöykkö S., Ukkola O., Kauma H., Savolainen M.J., Kesaniemi Y.A.: Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia* 2003; 46: 455–458.
 22. Shiiya T., Nakazato M., Mizuta M. i wsp.: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 240–244.
 23. Nagaya N., Miyatake K., Uematsu M. i wsp.: Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5854–5859.
 24. Muccioli G., Ghe C., Ghigo M.C.: Specific receptors for synthetic GH secretagogues in the human brain and pituitary gland. *J. Endocrinol.* 1998; 157: 99–106.
 25. Murata M., Okimura Y., Iida K. i wsp.: Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 5667–5674.
 26. Papotti M., Ghe C., Cassoni P. i wsp.: Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3803–3807.
 27. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. i wsp.: A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974–977.
 28. Tschop M., Statnick M.A., Suter T.M., Heiman M.L.: GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein. *Endocrinology* 2002; 143: 558–568.
 29. Wang H.J., Geller F., Dempfle A. i wsp.: Ghrelin receptor gene: identification of several sequence variants in extremely obese children and adolescents, healthy normal-weight and underweight students, and children with short normal stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 157–162.
 30. Scacchi M., Pincelli A.I., Cavagnini F.: Growth hormone in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 260–271.
 31. Arvat E., Di Vito L., Broglio F. i wsp.: Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 2000; 23: 493–495.
 32. Stewart P.M., Toogood A.A., Tomlinson J.W.: Growth hormone, insulin-like growth factor-I and the cortisol-cortisone shuttle. *Horm. Res.* 2001; 56: 1–6.
 33. Franco C., Bengtsson B.A., Johannsson G.: Visceral obesity and the role of the somatotrophic axis in the development of metabolic complications. *Growth Horm. IGF Res.* 2001; 11: S97–102.