

REGULACJA ŁAKNIENIA

Spożywanie pokarmu stanowi warunek przeżycia każdego żywego organizmu. W warunkach prawidłowych bilans energetyczny związany z poborem i wydatkowaniem energii jest stały. Kontrola przyjmowania pokarmu stanowi integralną część tego procesu. W ciągu ostatniej dekady wzmocnił się pogląd, iż kluczowe znaczenie w szeroko pojętej homeostazie energetycznej przypisuje się złożonym zależnościom pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym (OUN) oraz działalnością wielu organów. Wymaga to przekazywania do ośrodków mózgowych informacji o aktualnym stanie energetycznym organizmu, a szczególnie ważną rolę w tym procesie odgrywają sygnały hormonalne. Zaburzenia w funkcjonowaniu tych mechanizmów przyczyniają się do nieprawidłowości w przyjmowaniu pokarmu [1]. Z jednej strony mogą pojawić się skłonności do przejadania się, co ostatecznie może prowadzić do rozwoju otyłości, z drugiej strony świadome odchudzanie, prowadzące do jadłowstrętu psychicznego [2]. Jednak zarówno u ludzi otyłych (w warunkach dodatniego bilansu energetycznego), jak i u osób niedożywionych (w warunkach ujemnego bilansu energetycznego) organizm fizjologicznie adaptuje się do zaburzeń gospodarki energetycznej. Głównym celem badań prezentowanych w niniejszej pracy było określenie czy w skrajnych zaburzeniach stanu odżywienia (zarówno u osób wychudzonych, jak i z nadmierną masą ciała) występują różnice w wydzielaniu greliny, leptyny i insuliny, tj. hormonów odgrywających istotną rolę w regulacji łaknienia.

1.2. Biologiczne mechanizmy regulujące łaknienie

Obecnie przyjęta klasyczna koncepcja mówi, iż za kontrolę pobierania pokarmu, równowagę energetyczną i masę ciała odpowiedzialne są biologiczne mechanizmy regulacyjne, powiązane i zintegrowane w podwzgórzu [3]. W tym złożonym procesie biorą udział zarówno czynniki zewnętrzne, w tym np. czynniki kulturowe, społeczne, stres, temperatura, wygląd, zapach i smak pokarmu oraz czynniki wewnętrzne, takie jak neuropeptydy, hormony tkanki tłuszczowej i hormony przewodu pokarmowego [4].

Pochodzące z obwodu ciała sygnały informacyjne można podzielić na dwie główne kategorie. Pierwsza składa się z sygnałów krótkoterminowych generowanych w czasie posiłku głównie z przewodu pokarmowego. Są to bodźce informujące najczęściej o osiągnięciu stanu nasycenia oraz hamujące dalsze spożycie, dlatego nazywa się je „sygnałami sytości” (np. cholecystokinina). Druga kategoria obejmuje sygnały długotrwałe, które dostarczane są przez hormony, takie jak insulina czy leptyna i informują o zasobach energetycznych organizmu [1,

5]. Oba hormony wydzielane są proporcjonalnie do ilości tkanki tłuszczowej występującej w organizmie i przenikają do ośrodkowego układu nerwowego proporcjonalnie do ich stężenia w osoczu [6].

Sygnały humoralne regulujące apetyt i przyjmowanie pokarmu, do których zalicza się przede wszystkim enterohormony, spełniają swoje funkcje głównie poprzez oś mózgowo-jelitową .

Podział substancji regulujących pobór pokarmu na pobudzające oraz hamujące łaknienie zestawione zostały w tabeli 1.

Tabela 1. Podział mediatorów kontroli homeostazy energetycznej ustroju ze względu na źródło pochodzenia oraz wpływ na łaknienie [7, 8]

Syntetyzowane w OUN		Syntetyzowane obwodowo	
Wpływ na łaknienie		Wpływ na łaknienie	
Pobudzający	Hamujący	Pobudzający	Hamujący
NPY	α -MSH	Grelina	Leptyna
AgRP	CART		Insulina
MCH	CRH		CCK
OxA i OxB	ACTH		GLP-1
β -endorfina	TRH		PYY
Dynorfina A	Urokortyna		OXM
Enkefaliny	BDNF		IL-1
Norepinefryna	Serotonina		IL-6
GABA	Dopamina		TNF- α
NMDA	Neurotensyna		
Galanina			

Integracja sygnałów regulujących łaknienie następuje w jądrze łukowatym podwzgórza, gdzie umiejscowione są swoiste grupy neuronów mające za zadanie przetworzyć wysyłane impulsy na odpowiedzi nerwowe, a dalej na odpowiedzi behawioralne, które polegają na powstrzymaniu dalszego jedzenia, gdy pojawia się sytość lub na zapoczątkowania nowego posiłku, gdy pojawia się głód [9, 10].

W obrębie jądra łukowatego znajdują się dwa działające antagonistycznie układy, regulujące pobór energii:

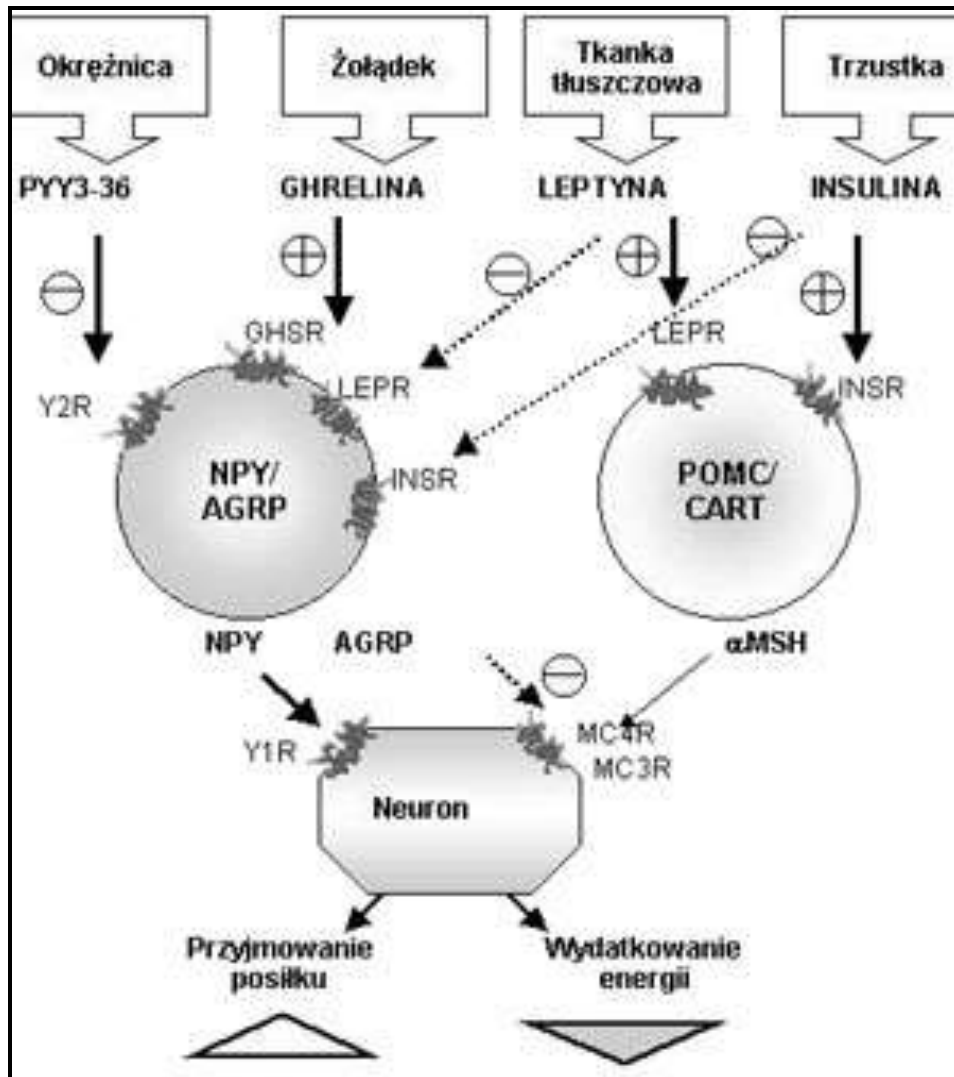
- układ oreksygeniczny – grupa neuronów AgRP/NPY, wykazujących ekspresję substancji stymulujących łaknienie, tj. NPY (neuropeptyd Y) i AgRP (ang. *agouti-*

related peptide, produkt genu AgRP), które inicjują przyjmowanie posiłków i zmniejszają wydatkowanie energii w warunkach głodu;

- układ anoreksygeniczny – grupa neuronów POMC/CART, wykazujących ekspresję substancji hamujących łaknienie, tj. pochodna POMC (proopiomelanokortyny) – hormon α -melanotropowy (α -MSH) oraz peptyd CART (ang. *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* – transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą), które hamują przyjmowanie posiłków i zwiększają wydatkowanie energii w czasie jej nadmiaru [11, 12].

Zależności występujące między tymi układami przedstawia schemat (Ryc.1).

Powstały sygnał – oreksygeny lub anoreksygeny – jest następnie przekazywany do innych części podwzgórza. Należy tutaj szczególnie wyróżnić jądro przykomorowe podwzgórza (*paraventricular nucleus* – PVN) ze swoistymi receptorami melanokortyny typu 4 (MC4R), gdzie następuje integracja sygnałów i dalsza ich modyfikacja decydująca o zwiększeniu poboru energii lub jej wydatkowaniu oraz boczne podwzgórze (*lateral hypothalamic area* – LHA), nazywane „ośrodkiem głodu”, które wydzielają neuropeptydy pobudzające łaknienie – oreksyny A i B i hormon melanocytotropowy (MCH). Jądro brzuszno-przyśrodkowe, zwane „ośrodkiem sytości” wydaje się dzisiaj nie odgrywać już tak istotnej roli, jak początkowo sądzono [13, 14].



Rycina 1. Schemat regulacji przyjmowania pokarmu i wydatkowania energii [12,15]

Model przedstawia wpływ wybranych substancji na poszczególne grupy podwzgórzowych neuronów. Leptyna i insulina wydzielane po spożyciu i wchłonięciu składników pokarmowych, odpowiedzialne są za stymulację układu anoreksygenicznego, przy jednoczesnym hamowaniu syntezy NPY oraz AgRP. Oba układy wywierają antagonistyczny wpływ na bilans energetyczny decydujący o ilości magazynowanej energii w postaci tkanki tłuszczowej.

1.3. Choroby związane z nieprawidłowym łaknieniem

W sytuacji gdy uczucie głodu i sytości staje się nieadekwatne do rzeczywistej potrzeby biologicznej organizmu, niezależnie od przyczyny, homeostaza energetyczna zostaje zachwiana [2]. Choroby wiążące się z nieprawidłowym łaknieniem stanowią obecnie częsty problem zdrowotny dotykający ludzi w krajach rozwiniętych [16]. Na szczególną uwagę zasługują tutaj takie schorzenia, jak otyłość oraz znajdujący się na przeciwnym biegunie zaburzeń odżywiania – jadłowstręt psychiczny. W obu przypadkach u pacjentów obserwuje się zaburzenia w zakresie funkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego, pogłębiające się w miarę trwania choroby i dające zróżnicowane manifestacje endokrynologiczne.

1.3.1. Jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*)

Terminu *anoreksja* po raz pierwszy użyli dwaj lekarze – Francuz Ernest Charles Lasegue w 1873 roku oraz Anglik William Whitney Gull w 1874 roku, opisując przypadki wyniszczenia wynikające z samogłodzenia się. Od tej pory termin ten zaczął być szeroko stosowany przez lekarzy na całym świecie [17]. Niestety mimo licznych badań przyczyny anoreksji nie zostały dotychczas w pełni wyjaśnione. Większość badaczy podkreśla złożony charakter tego schorzenia i przyjmuje, iż znalezienie wspólnego czynnika etiologicznego dla wszystkich chorych jest niemożliwe [18].

Na wieloczynnikowy model etiologiczny anoreksji składają się czynniki biologiczne i psychologiczne, które wraz ze sprzyjającymi warunkami rodzinnymi i społeczno-kulturowymi doprowadzają w konsekwencji do ujawnienia objawów jadłowstrętu. Choroba rozpoczyna się od stopniowego ograniczania pożywienia, najczęściej uzasadnionego decyzją o konieczności odchudzenia się. Stopniowo dieta przyjmuje coraz bardziej restrykcyjną formę. Panowanie nad nawykami żywieniowymi, dające jednocześnie poczucie kontroli i władzy nad sobą samym, wytwarza u pacjentki nastrój euforii, natomiast każde odstępstwo od surowej diety buduje przekonanie o utracie kontroli oraz silnej woli. Sukcesywnie choremu zaczyna towarzyszyć lęk związany z możliwym przybraniem na wadze. Myślenie o jedzeniu przypisuje się charakter myśli obsesyjnych. Stopniowo pacjentka ogranicza także kontakty z rówieśnikami oraz znajomymi i utrwała krańcowo sztywny nieprawidłowy obraz własnego ciała [17, 19, 20].

Istotną część obrazu klinicznego *anorexia nervosa*, obok wspomnianych objawów psychopatologicznych, stanowią liczne objawy somatyczne, które spowodowane są

przedłużającym się okresem głodzenia. Należy zaliczyć do nich zmiany metaboliczne w gospodarce tłuszczowej i elektrolitowej oraz zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zaburzenia hormonalne, zaburzenia neuroprzekąźnictwa, a także zmiany zanikowe tkanek, w tym tkanki mózgowej [21].

W celu rozpoznania jadłowstrętu psychicznego konieczne jest stwierdzenie występowania określonych objawów wyszczególnionych w systemach klasyfikacyjnych ICD i DSM. Kryteria diagnostyczne sformułowane w ICD-10 oraz DSM-IV są do siebie zbliżone. Według ICD-10 [17, 21, 22] głównymi kryteriami rozpoznania jadłowstrętu psychicznego są:

1. Zmniejszenie masy ciała, a u dzieci brak jej przyrostu, powodujące utrzymanie się masy ciała na poziomie 15% poniżej prawidłowej lub oczekiwanej przy danym wieku i wzroście;
2. Narzucone samemu sobie postępowanie powodujące utratę masy ciała lub brak jej przyrostu, polegające na unikaniu tuczących pokarmów, prowokowaniu wymiotów, stosowaniu środków przeczyszczających oraz uprawianiu intensywnych ćwiczeń fizycznych;
3. Zaburzenia w spostrzeganiu własnego ciała, strach przed przytyciem lub otyłością zaburzający prawidłowe odżywianie się, narzucanie sobie niskiego progu masy ciała;
4. Liczne zaburzenia endokrynne, obejmujące wiele układów, prowadzące u kobiet do zaniku miesiączkowania, a u mężczyzn do utraty seksualnych zainteresowań i spadku potencji;
5. Opóźnienie lub zahamowanie pokwitania, jeśli początek choroby miał miejsce przed rozpoczęciem pokwitania.

Klasyfikacja zaburzeń psychicznych DSM-IV Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego wyróżnia te same kryteria niedoboru masy ciała. Uwzględnia również ciągłą obawę przed przyrostem masy ciała oraz nieprawidłowości w samoocenie dotyczące zwłaszcza wyglądu (prawidłowa masa ciała postrzegana jest jako nadmierna). U osób miesiączkujących nie wystąpienie menstruacji co najmniej przez 3 kolejne cykle [21]. Ponadto wyodrębniono w niej dwa podtypy jadłowstrętu, co może być istotne przy planowaniu postępowania terapeutycznego [20, 21]:

- restrykcyjny (ograniczający), ze skrajnym ograniczeniem podaży kalorii;
- bulimiczny (żarłoczno-wydalający), ze sporadycznymi epizodami objadania się i stosowaniem metod służących przeczyszczaniu przewodu pokarmowego.

1.3.2. Nadwaga i otyłość

Zjawisko występowania nadmiernej masy ciała jest stale przybierającym na sile problemem już nie tylko medycznym, ale także kulturowym, socjalnym i ekonomicznym. W 1997 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oficjalnie uznała, że mamy do czynienia z ogólnoswiatową epidemią otyłości obejmującą dorosłych i dzieci. Jednak o ile problem otyłości u dorosłych znany jest od dawna, o tyle u dzieci i młodzieży narasta dopiero od kilkunastu lat [23]. Obecna powszechność występowania zjawiska nadmiernej masy ciała, już nie tylko w krajach wysoko rozwiniętych, ale również w państwach o niskim lub średnim dochodzie narodowym powoduje, że nie bez przyczyny mówi się, iż w XXI wieku świat stanął w obliczu pandemii otyłości [24].

Otyłość jest stanem, w którym dochodzi do patologicznego zwiększenia w organizmie ilości tkanki tłuszczowej, co doprowadza do upośledzenia funkcji różnych narządów organizmu człowieka i decyduje ostatecznie o zwiększeniu ryzyka chorobowości i śmiertelności [24, 25]. W warunkach prawidłowych masa tkanki tłuszczowej u dorosłych mężczyzn nie przekracza 18%, natomiast u kobiet 28% rzeczywistej masy ciała. O otyłości można mówić wtedy, gdy masa tłuszczu u mężczyzny przekracza 22% masy ciała, a u kobiety 32% [26]. Zjawisko gwałtownego wzrastania liczby osób otyłych związane jest przede wszystkim z rozwojem cywilizacyjnym i zmianami stylu życia. Nieprawidłowe nawyki żywieniowe powiązane ze stałym dostępem do taniej, wysoko przetworzonej i kalorycznej żywności, przy jednocześnie zmniejszonej aktywności fizycznej, odpowiedzialne są za powstawanie dodatniego bilansu energetycznego. W sytuacji długotrwałego zaburzenia równowagi energetycznej organizmu, gdy energia z pożywienia pobierana jest nadmiernie w stosunku do jej wydatkowania, dochodzi do magazynowania tego nadmiaru w tkance tłuszczowej i pojawienia się najpierw nadwagi, a następnie otyłości. Dodatkowo obok czynników środowiskowych w powstawaniu nadwagi i otyłości ważną rolę odgrywają również czynniki genetyczne [27] i psychologiczne [28].

Do najczęściej stosowanych metod służących rozpoznawaniu otyłości należą:

- wskaźnik masy ciała BMI (ang. *Body Mass Index*) będący ilorazem masy ciała (w kilogramach) i kwadratu wysokości ciała (w metrach) (kg/m^2)

W zależności od BMI wyróżnia się 3 stopnie otyłości:

- otyłość I stopnia: BMI wynoszące od 30 do 34,9 kg/m^2
- otyłość II stopnia: BMI wynoszące od 35 do 39,9 kg/m^2

– otyłość III stopnia: BMI powyżej 40 kg/m²

- Wskaźnik Cole'a (stosowany szczególnie u dzieci) = $(\text{BMI}_{\text{aktualny}} : \text{BMI}_{\text{dla 50percentyla}}) \times 100\%$
- Pomiar grubości fałdów skórno-tłuszczowych na wysokości mięśnia dwugłowego i trójgłowego ramienia, pod dolnym kątem łopatki i nad talerzem biodrowym. O otyłości można mówić wówczas, jeżeli grubość fałdu tkanki podskórnej na brzuchu w okolicy pępka oraz nad grzebieniem łopatki wynosi więcej niż 25 mm u kobiet oraz 15 mm u mężczyzn.
- Pomiar obwodu talii – wartości nieprawidłowe to: u mężczyzn 94 cm lub więcej, a u kobiety 80 cm lub więcej.
- Pomiar obwodu bioder i obliczenie wskaźnika WHR (*waist/hip ratio*), wyrażającego iloraz obwodu talii i obwodu bioder. Wskaźnik ten wykorzystuje się, aby ocenić w organizmie rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Według WHO wskaźnik WHR przekraczający 1,0 u otyłych mężczyzn oraz 0,85 u otyłych kobiet charakteryzuje otyłość androidalną (typu jabłko, wisceralną, brzuszna). Natomiast WHR mniejszy niż 1,0 u mężczyzn oraz mniejszy niż 0,8 u kobiet wskazuje na otyłość gynoidalną (pośladkowo-udową, typu gruszka) [26, 29, 30].

1.4. Główne substancje regulujące przyjmowanie pokarmu

1.4.1. Grelina – enterohormon pobudzający pobór pokarmu

Odkryta w 1999 roku substancja o nazwie grelina zaangażowana jest w długoterminową (przewlekłą) regulację homeostazy energetycznej poprzez wywieranie pobudzającego wpływu na ośrodek głodu [31]. Ze wszystkich poznanych dotąd peptydów grelina wykazuje najsilniejsze działanie pobudzające apetyt. Jej funkcjonowanie wydaje się być dokładnym przeciwieństwem leptyny [32].

Ten złożony z 28 aminokwasów peptyd stanowi również endogenny ligand dla receptorów stymulujących uwalnianie hormonu wzrostu i w konsekwencji zwiększa wydzielanie tego hormonu w przysadce mózgowej [33, 34].

W produkcję greliny zaangażowane są istotnie dwa obszary komórek organizmu człowieka. Jednym z nich jest błona śluzowa dna żołądka, gdzie zlokalizowane są gruczoły żołądkowe właściwe, zawierające szczególną populację komórek neuroendokrynych (*X/A-like cells*) odpowiedzialnych za syntezę greliny [32].

W obrębie dna żołądka grelina występuje w największym stężeniu. Niższe stężenie odnotowano również w innych

komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym najmniejsze w okrężnicy [35]. Drugim obszarem jest ośrodkowy układ nerwowy, gdzie w syntezie greliny uczestniczą neurony jądra łukowego podwzgórza. Mniejsze ilości są produkowane również przez przysadkę, nerki, trzustkę, łożysko, serce, komórki układu immunologicznego i inne. Zatem miejscem występowania greliny i jej receptorów są zarówno ośrodki centralne (podwzgórze, przysadka), jak i obwodowe (żołądek, jelito, trzustka i inne) [36].

Jak wspomniano grelina wykazuje wielokierunkowe działanie, a niezwykle istotne dla zachowania aktywności biologicznej tego polipeptydu jest powstanie n-oktaacylowanej seryny w pozycji 3, co następuje w procesie posttranslacyjnej acylacji seryny 3 z kwasem oktanolowym [37, 38, 39]. Uważa się, że mechanizm acylacji jest konieczny dla pokonania bariery krew-mózg [40]. Jednocześnie wyniki badań nad greliną pokazują, że obok aktywnej formy acylowanej, istnieje również forma nieacylowana, wykazująca nieendokrynnie działanie na układ krążenia oraz wywierająca wpływ antyproliferacyjny na linie komórek nowotworowych. W surowicy krwi ta forma peptydu występuje w znacznie większym stężeniu niż acylowana grelina [40, 41].

1.4.1.1. Znaczenie greliny w patogenezie jadłowstrętu psychicznego i otyłości

Oreksygenne oraz lipogenne właściwości greliny związane są z kilkoma mechanizmami działania. Według jednego z modeli krążąca grelina, dzięki możliwości przechodzenia przez barierę krew-mózg, dociera do podwzgórza i poprzez aktywację neuronów NPY/AgRP zwiększa ekspresję oreksygenicznych czynników, tj. NPY oraz białka AgRP i w konsekwencji zawiadamia o konieczności pobierania pokarmu. Liczne przeprowadzone badania na gryzoniach przyniosły poparcie dla hipotezy, iż grelina stanowi fizjologiczny inicjator przyjmowania pokarmu. Podana gryzoniom obwodowo i centralnie grelina szybko zapoczątkowywała posiłek oraz przyrost masy ciała, ale także pobudzała sekrecję soku żołądkowego i poprawiała motorykę żołądka [40, 42]. Potwierdzenie takiego działania u ludzi przyniosły badania na zdrowych ochotnikach, u których dożylnie podanie greliny pobudzało odczuwanie głodu. Obserwowany również spontaniczny przedposiłkowy wzrost oraz poposiłkowy spadek stężenia greliny w osoczu decydują o tym, że grelinę nazywa się bezpośrednim czynnikiem inicjującym przyjmowanie pożywienia [43].

U osób chorych na jadłowstręt psychiczny występuje oporność na ten czynnik. Stężenie greliny w surowicy tych pacjentów jest wyraźnie podwyższone, podobnie jak stężenie neuropeptydu Y w płynie mózgowo-rdzeniowym [44]. Mechanizm ten nie jest jednak do końca poznany i przypuszcza się tylko, że wzrost stężenia greliny wynika z procesu adaptacyjnego do zmian w odżywianiu się i jednocześnie stanowi mechanizm kompensujący nieprawidłowe odżywianie. Tak wysokie stężenie greliny nie chroni jednak przed dalszym rozwojem choroby [38]. Fakt, że u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym nie obserwuje się hamowania wydzielania greliny po spożyciu posiłku również może wynikać ze zjawiska przystosowania, spowodowanego przedłużającym się okresem ograniczania pożywienia. Natomiast następujący w efekcie odpowiedniego leczenia wzrost masy ciała u tych pacjentek oraz skorygowanie niewłaściwego sposobu odżywiania powoduje obniżenie stężenia greliny osoczowej oraz przywrócenie prawidłowej natychmiastowej odpowiedzi greliny na przyjmowany posiłek [45].

Z kolei u osób otyłych obserwuje się – być może w efekcie przekarmienia – zmniejszone na czczo wydzielanie greliny. Stwierdzono również, że w wyniku redukcji masy ciała stężenie tego hormonu w osoczu zwiększa się, co w swoich badaniach wykazali m.in. Olszanecka-Glinianowicz i wsp. [46]. Grelina wykazuje zatem ujemną korelację ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) [47], podobnie jak ze stężeniem insuliny i leptyny [44].

1.4.2. Oreksyny

Podobny do greliny mechanizm działania dotyczący zwiększania apetytu, wykazują odkryte w 1998 roku dwa neuropeptydy nazwane oreksynami A (OxA) i B (OxB) lub hipokretynami 1 i 2. Synteza OxA i OxB odbywa się głównie w centralnym układzie nerwowym, w neuronach zlokalizowanych w obszarze bocznego podwzgórza. Większą aktywność i stabilność wykazuje oreksyna A, a pobudzająco na jej wydzielanie wpływa głód oraz hipoglikemia. Eksperymentalne badania na młodych szczurach potwierdziły udział oreksyny A w regulacji łaknienia, bowiem dokomorowe podanie tego peptydu gryzoniom pobudzało pobieranie pokarmu i przyczyniało się do wzrostu masy ciała [31, 48]. Adam i wsp. [49] podali z kolei, że stężenie oreksyny A w osoczu zmniejsza się u osób otyłych i jest istotnie niższe w szczególności u osób z II i III stopniem otyłości. Natomiast z badań m.in. Teske i wsp. [50] wiadomo, że poza regulacją łaknienia efektem działania oreksyn jest także wpływ na spontaniczną, niezależną od woli aktywność ruchową. W

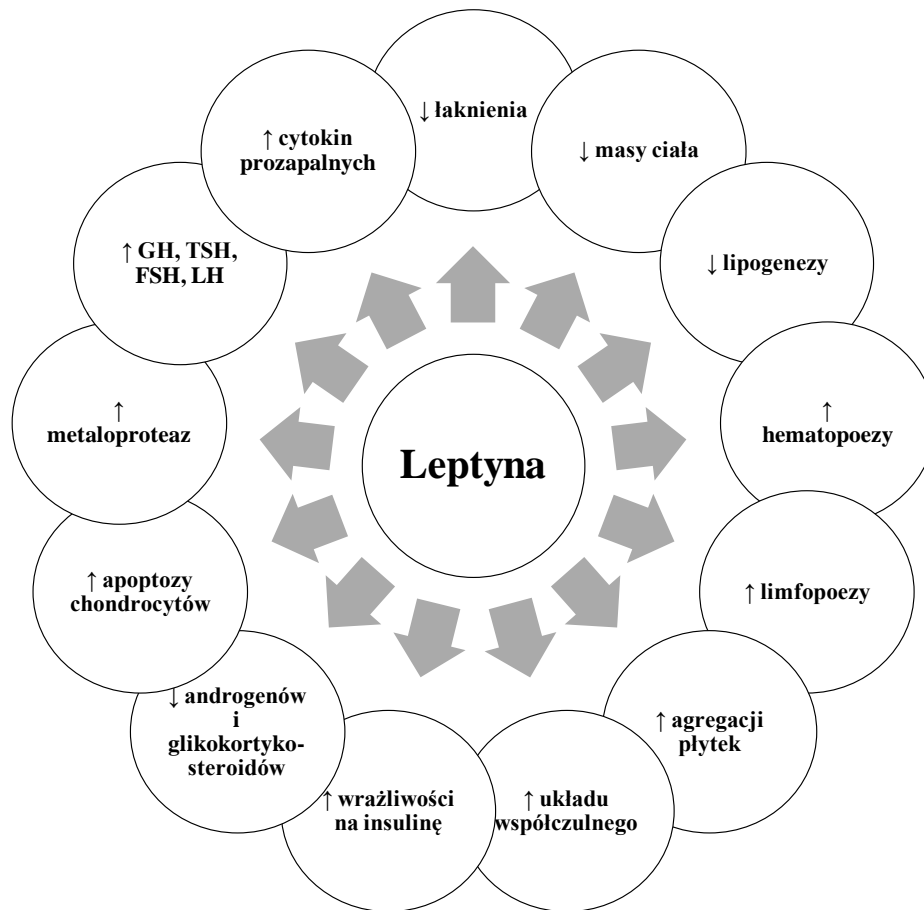
badaniach wykazano, że reakcja gryzoni na podawaną oreksynę A jest różna w zależności od tego, czy zwierzę jest szczupłe czy otyłe. Szczury otyłe wykazywały mniejszą wrażliwość na podawaną oreksynę A, natomiast u szczurów opornych na otyłość (wyhodowanych na potrzeby doświadczenia) obserwowano wzrost aktywności. Gdyby wyniki tych badań odnieść analogicznie do pacjentek z jadłowstrętem psychicznym, można hipotetycznie wnioskować, że to w efekcie podwyższonego poziomu oreksyny, wynikającym z przedłużającego się okresu głodzenia, dochodzi do ich nadaktywności i następnie spadku masy ciała i wychudzenia.

1.4.3. Leptyna – adipokina stanowiąca wyznacznik otyłości

Leptyna stanowi drugi, obok greliny, ważny peptyd uczestniczący w długoterminowej kontroli przyjmowania pokarmu [31]. Hormon ten, zwany również „hormonem sytości”, jest białkiem zbudowanym ze 167 aminokwasów [51, 52], kodowanym przez gen *ob* (gen otyłości). Wyizolowana w 1994 roku leptyna (nazwa pochodzi od greckiego słowa *leptos* znaczy szczupły), syntetyzowana i wydzielana jest głównie przez komórki białej tkanki tłuszczowej [53, 54] oraz w mniejszym stopniu przez mięśnie szkieletowe, przysadkę, mózg [53], żołądek, łożysko, gruczoł sutkowy [55] i serce [56].

Biologiczne działanie leptyny związane jest z jej oddziaływaniem na swoiste receptory. Do tej pory wyróżniono 6 izoform receptorów leptyny (OB-Ra, b, c, d, e, f), które podzielono na 3 klasy (długą, krótką oraz formę wydzielniczą). Najlepiej poznaną stanowi długa izoforma OB-Rb, występująca głównie w podwzgórz, ale także w miocytach, nerkach, wątrobie i komórkach śródbłonna. Połączenie leptyny ze swoistymi receptorami OB-R powoduje aktywację systemu JAK-STAT (*Just another kinase – signal transducers and activators of transcription*) i w efekcie uruchomienie wydzielania grupy neuropeptydów i neuroprzebieżników biorących udział w regulacji łaknienia i masy ciała [53, 57].

W organizmie ludzkim leptyna odgrywa rolę w wielu ważnych procesach życiowych [53]. Jej szeroki zakres oddziaływania w ustroju przedstawia schemat (Ryc. 2).



Rycina 2. Oddziaływanie leptyny na organizm człowieka [57]

Początkowo leptynie przypisywano głównie rolę regulatora bilansu energetycznego i ta funkcja dotychczas została najlepiej poznana. W warunkach fizjologicznych stężenie leptyny w osoczu jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej organizmu, dlatego u osób otyłych obserwuje się wyższe stężenie tego hormonu w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. To sugeruje, że większość ludzi otyłych nie jest wrażliwa na endogennie wyprodukowaną leptynę [58]. Redukcja ilości tkanki tłuszczowej i tym samym zmniejszenie masy ciała u osób z otyłością prowadzi do zmniejszenia stężenia leptyny. Ponadto ilość uwalnianej leptyny różni się w zależności od płci. U dziewcząt w okresie dojrzewania wykazano wyższe – w porównaniu do chłopców – stężenia leptyny we krwi. Podobnie u dorosłych kobiet stężenie tego hormonu jest wyraźnie wyższe niż u mężczyzn przy tym samym wskaźniku masy ciała (BMI). Stanowi to odbicie różnic w ilości tkanki tłuszczowej u obu płci. Leptyna jak większość hormonów jest wydzielana pulsacyjnie, poza tym wykazuje rytm dobowy – z wysokimi stężeniami w godzinach nocnych oraz niskimi w ciągu dnia [59].

Głównym efektem działania leptyny jest zarówno pobudzenie grupy neuronów POMC/CART, zwiększających wydzielanie peptydów α -MSH i CART stymulujących uczucie sytości, jak i hamowanie syntezy i wydzielania jednego z najsilniejszych stymulatorów łaknienia, tj. neuropeptydu Y, co doprowadza do aktywacji lipolizy oraz hamowania lipogenezy i przyczynia się do wzrostu wydatku energetycznego. Ponadto leptyna zmniejsza aktywność układu kannabinoidowego, a dzięki hamowaniu wydzielania AgRP zmniejsza wtórnie syntezę substancji powodujących wzrost łaknienia tzn. oreksyn i hormonu melanocytotropowego w podwzgórzu [34]. Poznanie tych mechanizmów dało nadzieje na stworzenie skutecznej terapii w walce z otyłością. Jednak suplementacja tą adipokiną nie u wszystkich pacjentów okazuje się skuteczna. Wynika to z występującej u osób otyłych oporności na ten hormon (analogicznie do insulinooporności) [7, 59]. Jedynie u pacjentów z mutacją genu leptyny podanie tego hormonu przynosi bardzo dobre efekty i przyczynia się m.in. do spadku apetytu oraz masy ciała pacjentów [60]. Prawdopodobnie przyczyną leptynoporności jest zaburzony transport leptyny przez barierę krew-mózg lub defekt jednej z izoform receptora leptyny i nieprawidłowe przekazanie sygnału przez ten receptor [61].

1.4.3.1. Leptyna a jadłowstręt psychiczny i otyłość

Rola leptyny jako substancji anoreksygenicznej w regulacji łaknienia i kontroli masy ciała oraz jej znaczenie w powstawaniu zaburzeń masy ciała nadal są dyskutowane. Jak już wcześniej wspomniano, stężenie leptyny w surowicy krwi stanowi odzwierciedlenie zawartości całkowitej masy tłuszczowej organizmu i pozytywnie koreluje ze wskaźnikiem masy ciała (BMI). Wykazano również, że wzrost masy tkanki tłuszczowej, spożycie pokarmu, hiperglikemia, hiperinsulinemia, a także wzrost temperatury otoczenia powodują zwiększenie wydzielania leptyny [62]. Nie bez znaczenia dla stężenia leptyny w ciągu dnia pozostaje rodzaj spożywanego pokarmu. Romon i wsp. [63] wykazali, że posiłek bogatowęglowodanowy powoduje wyższy wzrost stężenia leptyny w porównaniu z posiłkiem o tej samej wartości energetycznej, ale większej zawartości tłuszczu. Należy jednak podkreślić, że poposiłkowa leptynemia jest niższa u osób otyłych w porównaniu do osób szczupłych. Wyniki te sugerują, że w odpowiedzi na posiłek fizjologiczna regulacja wydzielania leptyny u osób otyłych może być zaburzona.

O ile u otyłych stężenie leptyny na czczo jest na ogół podwyższone, to w stanach zmniejszenia zapasów tłuszczu np. w *anorexia nervosa* ulega obniżeniu. Być może stanowi to istotny mechanizm neuroendokrynej adaptacji organizmu do wyniszczenia, mający na celu zapobiegnięcie dalszemu spadkowi apetytu i masy ciała. Stopień hipoleptynemie będącej

następstwem skrajnie niskiej masy tłuszczowej w jadłowstręcie psychicznym może stanowić wskaźnik ciężkości tej choroby [64].

1.4.3.2. Otyłość uwarunkowana jednogennie – mutacje genu leptyny i receptora leptyny

Genetyczne mechanizmy rozwoju otyłości nie zostały jeszcze dokładnie poznane i wciąż pozostają w kręgu zainteresowań naukowców. Dotychczas ustalono, że z mutacją w obrębie genu kodującego leptynę oraz z mutacją genu receptora leptyny wiąże się zjawisko otyłości monogenowej. Ta forma otyłości występuje stosunkowo rzadko, stanowi jednak poważny problem kliniczny, ponieważ przyczynia się do rozwoju ciężkiej postaci otyłości i to już w wieku dziecięcym. Choć mechanizm zaburzenia funkcji leptyny jest różny, efekt obu mutacji jest podobny. Fenotyp cechuje się przede wszystkim otyłością znacznego stopnia, która jak już wspomniano zaczyna powstawać bardzo szybko w pierwszych miesiącach życia [27, 59].

1.4.3.3. Związek leptyny z insuliną

Insulina podobnie jak leptyna jest głównym sygnałem obwodowym zawiadamiającym mózg o stanie energetycznym organizmu. Obie substancje wykazują hamujący wpływ na ekspresję NPY/AgRP i aktywują układ POMC, tym samym hamują chęć przyjmowania pokarmów. Stężenie insuliny w surowicy, podobnie jak stężenie leptyny, wzrasta w stanach dodatniego bilansu energetycznego i maleje w stanach bilansu ujemnego [65]. Badania Kolaczynskiego i wsp. [66] wykazały, że długotrwały wlew z insuliny przyczynia się do wzrostu poziomu leptyny we krwi. Uzyskane dane sugerują, że insulina może zwiększać ekspresję genu *ob* i uwalnianie leptyny z adipocytów. Rolą agonistycznego duetu insulina/leptyna jest ponadto potęgowanie sycącego działania cholecystokininy (CCK) [67].

1.4.4. Cholecystokinina

Badania na gryzoniach udowodniły, że funkcja cholecystokininy (CCK) ogranicza się jedynie do zmniejszenia wielkości przyjmowanego posiłku, natomiast nie zmniejsza ogólnej ilości kalorii spożywanych w ciągu dnia, ponieważ jednocześnie pojawia się kompensacyjny wzrost liczby zjadanych posiłków. CCK działa poprzez pobudzanie receptorów CCK-A, których obecność stwierdzono we włóknach aferentnych nerwu błędnego. Brak receptorów CCK-A u szczurów predysponuje do otyłości, a podanie egzogennej cholecystokininy nie wpływa wówczas na zmniejszenie wielkości spożywanego pokarmu. U ludzi działanie sycące cholecystokininy jest osłabione po wykonaniu wagoctomii [68]. CCK jest wydzielana pod

wpływem dostarczanych z pożywieniem substancji odżywczych przez wyspecjalizowane komórki błony śluzowej jelita cienkiego, które skoncentrowane są głównie w dwunastnicy i jelicie czczym. Szczególnie skuteczne w podnoszeniu poziomu cholecystokininy w osoczu są posiłki bogate w tłuszcze oraz białka, ponieważ kwasy tłuszczowe oraz produkty trawienia białek są najsilniejszymi bodźcami uwalniającymi cholecystokininę z komórek błony śluzowej, podczas gdy węglowodany stanowią słabe stymulatory wydzielania CCK [69]. Rola CCK w regulacji trawienia oraz apetytu znana jest od dawna. Efektem jej działania jest m.in. pobudzenie skurczu pęcherzyka żółciowego i trzustki, zwiększenie wydzielania soku trzustkowego i żołądkowego oraz spowolnienie opróżniania żołądka [69, 70, 71]. Zmniejszenie rozmiaru oraz czasu trwania posiłku pod wpływem CCK obserwuje się szybko, jednak okres półtrwania CCK wynoszący tylko 1-2 minuty powoduje, że skutki działania są krótkotrwałe [69].

1.4.5. Peptyd glukagonopodobny

Podobne działanie do cholecystokininy wykazuje wyizolowany w 1985 peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1), będący ważnym przedstawicielem insulinotropowej grupy hormonów jelitowych zwanych inkretynami [72]. GLP-1 powstaje pod kontrolą genu glukagonu, zlokalizowanego w komórkach α trzustki oraz w komórkach L błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy, w wyniku enzymatycznego rozkładu cząsteczki proglukagonu. Obok GLP-1 z części C-końcowej proglukagonu wydzielany jest również peptyd glukagonopodobny-2 (GLP-2), natomiast część N-końcowa uwalnia nieaktywny biologicznie peptyd glicentynę, który w wyniku dalszych modyfikacji ulega przekształceniu do oksyntomoduliny peptydowej [73]. Wydzielanie GLP-1 oraz oksyntomoduliny (OXM) wzrasta po przyjęciu posiłku, zwłaszcza węglowodanowo-tłuszczowym, proporcjonalnie do ilości spożytych kalorii [73, 74]. Poza istotnym wpływem GLP-1 na nasilenie wydzielania insuliny, peptyd ten hamuje czynność wydzielniczą przewodu pokarmowego [73] oraz wydzielanie glukagonu, ponadto opóźnia opróżnianie żołądka, a poprzez bezpośredni wpływ na ośrodek sytości w podwzgórzu redukuje ilość przyjmowanego pokarmu i w efekcie przyczynia się do utraty masy ciała [75]. Przeszkodą w wykorzystaniu GLP-1 do celów terapeutycznych w przypadku zwalczaniu otyłości jest jego krótki okres półtrwania i szybka inaktywacja przez dipeptydylo-peptydazę-4 (DPP-4) [76].

1.4.6. Oksyntomodulina

Anorektyczne działanie zarówno u zwierząt, jak i u ludzi wykazuje również oksyntomodulina, oddziałująca na ten sam receptor co GLP-1, ale wykazująca odmienny

mechanizm działania [76, 77]. Wykazano, że wielokrotna przedposiłkowa podskórna podaż egzogennej OXM osobom z otyłością spowodowała w okresie 4-tygodniowego badania znaczne zmniejszenie masy ciała (o 2,3kg) w porównaniu z 0,5 kg spadkiem w grupie placebo. Ponadto stwierdzono, że OXM wpływa korzystnie na wzrost zużycia energii [76], a także obniża stężenie greliny w osoczu [78].

1.4.7. Peptyd PYY₃₋₃₆

Atrakcyjną opcją terapeutyczną dla osób z otyłością może być egzogenna podaż peptydu PYY₃₋₃₆. Badania wykazały, że stężenie endogennego PYY₃₋₃₆ zarówno na czczo, jak i po posiłku jest istotnie niższe u osób otyłych w porównaniu z osobami szczupłymi [79]. Pełna forma peptydu PYY (PYY₁₋₃₆) jest 36-aminokwasową cząsteczką i wraz z neuropeptydem Y (NPY) oraz polipeptydem trzustkowym (PP) zaliczana jest do rodziny polipeptydów trzustkowych. Peptyd PYY jest produkowany i wydzielany przez komórki L błony śluzowej jelita krętego oraz okrężnicy wprost proporcjonalnie do kaloryczności przyjmowanego posiłku. PYY₁₋₃₆ pod wpływem dipeptydylo-peptydazy-4 ulega proteolizie, co skutkuje odcięciem dwóch aminokwasów od N-końca łańcucha peptydowego. Powstała w ten sposób forma PYY₃₋₃₆ zachowuje aktywność biologiczną i stanowi główną formę peptydu PYY krążącego w surowicy [80]. Ponadto PYY₃₋₃₆ wykazuje szczególne powinowactwo do jednego z podtypów receptorów Y, tj. zlokalizowanego w neuronach jądra łukowatego – Y2 i poprzez hamujący wpływ na NPY zmniejsza w konsekwencji łaknienie i u osób otyłych, i u osób szczupłych [81, 82]. Ponadto zmniejszanie apetytu przez PYY wiąże się z obniżaniem stężenia greliny przez ten peptyd [79] oraz opóźnianiem opróżniania żołądka [81].