

GRELINA – HORMON REGULUJĄCY ENERGETYCZNY METABOLIZM USTROJU, ZNACZENIE KLINICZNE. CZĘŚĆ 2. WPŁYW NA METABOLIZM WĘGLOWODANÓW I LIPIDÓW.

GHRELIN – HORMONE WHICH REGULATES THE ENERGY METABOLISM OF THE BODY, CLINICAL SIGNIFICANCE. PART 2. INFLUENCE ON CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM.

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Opisowej i Topograficznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze (opiekun Koła: dr hab. n. med. Marek Kucharzewski),

² Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze.
Kierownik Katedry i Zakładu: dr hab. n. med. Marek Kucharzewski.

STRESZCZENIE. *Grelina jest polipeptydowym hormonem produkowanym przede wszystkim w komórkach błony śluzowej żołądka i wydzielany do układu krążenia głównie w sytuacji ujemnego bilansu energetycznego. Stanowi ona jeden z najsilniej pobudzających łaknienie czynników regulujących metabolizm ustroju, dlatego też bywa nazywana „hormonem głodu”. Efekt oreksygeny greliny realizowany jest zarówno ośrodkowo poprzez oddziaływanie na liczne jądra podwzgórza, jak i obwodowo – za pośrednictwem nerwu błędnego. W pracy omówiony został jej wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową organizmu. Zasadniczym skutkiem jej funkcjonowania jest obniżenie sekrecji insuliny oraz powstająca w wyniku tego hiperglikemia. Dodatkowo grelina nasila proces adipogenezy, prowadząc do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej.*

Słowa kluczowe – Regulacja apetytu, grelina, leptyna, węglowodany, lipidy.

SUMMARY. *Ghrelin is a polypeptide hormone produced mostly in the mucosal cells of the stomach and secreted into the circulatory system mainly in the case of negative energy balance. It is one of the strongest hunger-inducing factors regulating the metabolism of the body, therefore it is sometimes called „the hunger hormone”. An orexigenous effect of ghrelin is realized both centrally, by acting on numerous nuclei of the hypothalamus, and peripherally - via the vagus nerve. This paper discusses its impact on carbohydrate and lipid metabolism. The principal function of this hormone is reducing the secretion of insulin and hyperglycemia as a result. In addition, ghrelin enhances adipogenesis process, leading to an increase in the amount of adipose tissue.*

Key words – Regulation of appetite, ghrelin, leptin, carbohydrates, lipids.

WPROWADZENIE

Grelina (GRE) jest hormonem, który został odkryty przez Kojima i wsp. w 1999 roku. Jest on produkowany głównie przez komórki neuroendokryne X/A dna i trzonu żołądka. Grelina jest związkiem polipeptydowym, zbudowanym z 28 aminokwasów i kodowanym przez gen zlokalizowany na ramieniu krótkim trzeciego chromosomu. Jednym z ważniejszych etapów podczas jego syntezy jest posttranslacyjna modyfikacja powstającego pierwotnie łańcucha polipeptydowego polegająca na acetylacji aminokwasu seryny (trzeciego aminokwasu od końca aminowego). W tym procesie niezbędnym jest specyficzny enzym, mianowicie O-acetylotransferaza greliny (GOAT). Dzięki tym zmianom grelina, zwana acylowaną, zachowuje większość pełnionych w organizmie funkcji. Fizjologiczne działanie hormonu wywierane jest przede wszystkim za pośrednictwem receptorów GHS-R1a. Ich występowanie odnaleźć można w większości narządów organizmu, m.in. w podwzgórzu i przysadce mózgowej, w trzustce, sercu i naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej i nerkach. Oprócz formy acylowanej hormonu w organizmie ludzkim znajduje się także postać nieacylowana. Obydwie formy odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu ustroju (1-5). W tej części pracy omówiony zostanie wpływ greliny na gospodarkę węglowodanową i lipidową organizmu człowieka.

CZYNNIKI REGULUJĄCE ŁAKNIENIE

Warunkiem życia każdego organizmu jest przyjmowanie pokarmu. W stanie fizjologii bilans energetyczny, czyli różnica między zapotrzebowaniem, a dostarczaniem energii, jest względnie stała. Zachowanie równowagi energetycznej i odpowiedniej masy ciała możliwe jest dzięki mechanizmom regulującym łaknienie. Proces spożywania pokarmu jest niezmiernie złożony i podlega przede wszystkim kontroli ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zależy on zarówno od czynników zewnętrznych, do których zalicza się przede wszystkim:

- czynniki kulturowe,
- czynniki społeczne,
- wygląd, smak i zapach pokarmu,

- temperaturę otoczenia,
 - poziom stresu,
- jak i od czynników wewnętrznych, takich jak: neuropeptydy, hormony produkowane w przewodzie pokarmowym oraz hormonów tkanki tłuszczowej (6,7,8). W tabeli 1 przedstawiono najważniejsze endogenne regulatory mające wpływ na spożywanie pokarmu (6-15) (tab. 1).

„OŚRODKI GŁODU I SYTOŚCI”

Najważniejszą rolę koordynującą w regulacji łaknienia odgrywa podwzgórze, w obrębie którego zlokalizowane są dwa ośrodki pełniące przeciwstawne funkcje. W jego części bocznej - w jądrze pola podwzgórzowego bocznej (ang. *lateral hypothalamic area*, LHA) wyodrębniono tzw. „ośrodek łaknienia” bądź „głodu”. Stymulacja neuronów bocznej części podwzgórza powoduje bardzo silne wyzwolenie mechanizmów poszukiwania pokarmu, powoduje nadmierne jego przyjmowanie i może przyczynić się do rozwoju otyłości. Uszkodzenie tej części OUN prowadzi do jadłowstrętu, natomiast obserwowane u zwierząt laboratoryjnych obustronne zniszczenie „ośrodka głodu” w krótkim czasie może doprowadzić do śmierci głodowej. Z kolei „ośrodek sytości”, którego główną funkcją jest hamowanie przyjmowania pokarmu, zlokalizowany jest w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza (ang. *ventromedial hypothalamus*, VMH). W wyniku jego eksperymentalnej destrukcji obserwuje się szybko powstającą nadwagę i otyłość, tymczasem pobudzenie elektryczne prowadzi do utraty łaknienia (8,10,13,16-19).

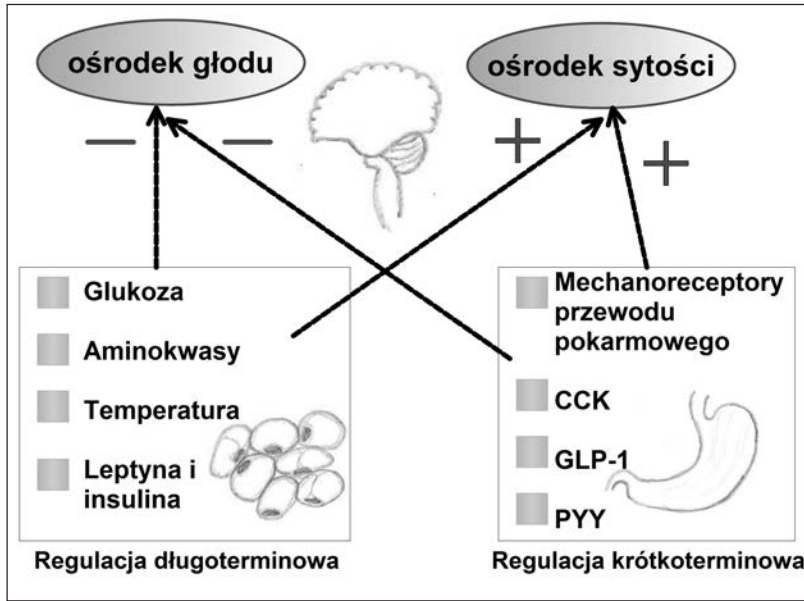
KRÓTKO I DŁUGOTERMINOWA REGULACJA PRZYJMOWANIA POKARMU

Sygnaly obwodowe docierające do OUN pozwalają, w zależności od potrzeb człowieka, na odpowiednią modyfikację tzw. krótkoterminowej i długoterminowej równowagi energetycznej ustroju (ryc. 1). Regulacja krótkoterminowa związana jest przede wszystkim z obecnością w przewodzie pokarmowym skonsumowanego pożywienia. Po posiłku (wskutek rozciągnięcia ścian żołądka i aktywacji mechanoreceptorów) następuje za

Tabela 1. Hormonalne regulatory wpływające na spożywanie pokarmu.

Hormony przewodu pokarmowego	Hormony tkanki tłuszczowej	Neuropeptydy
<ul style="list-style-type: none">• Grelina (GRE)• Peptyd YY (PYY)• Polipeptyd trzustkowy• Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1)• Cholecystokina (CCK)• Oksyntomodulina• Insulina	<ul style="list-style-type: none">• Leptyna (LEP)• Rezystyna• Wisfatyna• Adiponektyna	<ul style="list-style-type: none">• Oreksyna A i B (OXA i OXB)• Neuropeptydy (NPY)• Hormon melanokortykotropowy (MCH)• Białko agoutipodobne (AgRP)• Proopiomelanokortyna (POMC)• Peptydy indukowane przez amfetaminę i kokainę (CART)• β-endorfina

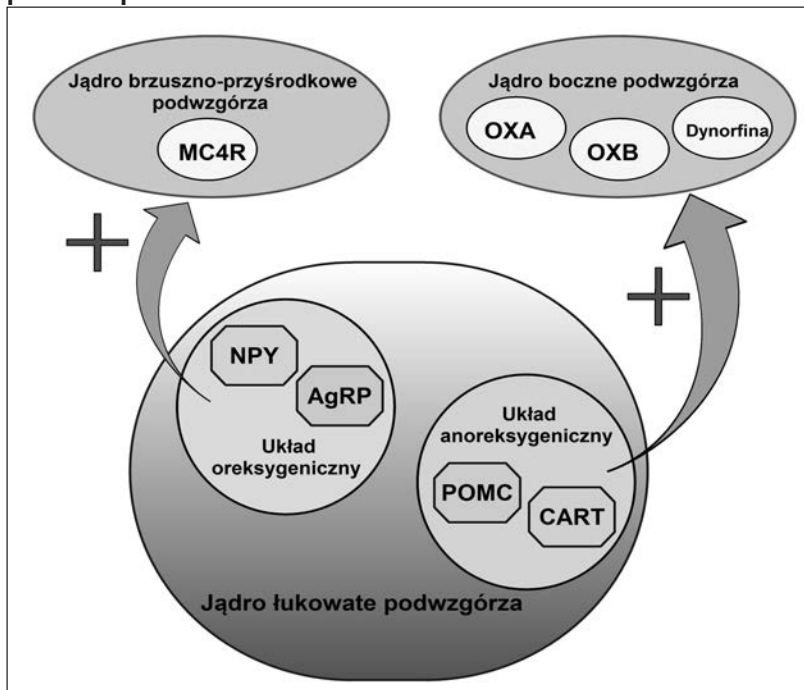
Ryc. 1. Regulacja krótko i długoterminowa przyjmowania pokarmu.



pośrednictwem nerwu błędnego zwrotna stymulacja nerwowa „ośrodka sytości” oraz zahamowanie „ośrodka głodu” w podwzgórzu (1,13,16). Umożliwia to dopasowanie rozmiarów posiłków do aktualnej pojemności jelit, zabezpiecza przed „przeładowaniem” nadmierną ilością pokarmu (16). Ponadto w przewodzie pokarmowym dochodzi także do pobudzenia hormonalnie czynnych komórek serii APUD (ang. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) i wydzielania licznych

krwi powoduje zahamowanie „ośrodka głodu” i równoczesną stymulację „ośrodka sytości” w OUN. Odwrotna sytuacja ma miejsce, kiedy obniżeniu ulega stężenie tych związków. Ponadto hormony takie jak insulina, czy produkowana w tkance tłuszczowej leptyna, których stężenia są wprost proporcjonalne do ilości magazynów tłuszczowych ustroju, wykazują zdolność przenikania do OUN i bezpośredniego wpływania na ośrodki podwzgórza (1,6,13,19).

Ryc. 2. Wpływ jądra łukowatego na pozostałe ośrodki biorące udział w regulacji pobierania pokarmu.



enterohormonów (m.in. cholecystokiny (CCK), peptydu YY (PYY), glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), polipeptydu trzustkowego (PP)), które z jednej strony regulują aktualną czynność układu trawiennego, z drugiej hamują przyjmowanie pokarmów (18-20). W ostatnich latach wykazano, że oprócz wyżej wymienionych hormonów zmniejszających łaknienie, w przewodzie pokarmowym wydzielane są także związki pobudzające apetyt. Wydaje się, że najważniejszym z nich jest grelina (1). Z kolei regulacja długoterminowa, która w głównej mierze odzwierciedla zasoby energetyczne ustroju – ilość tkanki tłuszczowej, opiera się na mechanizmie równowagi węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej organizmu. Wzrost poziomu glukozy i aminokwasów w osoczu

UKŁAD OREKSYGENICZNY I ANOREKSYGENICZNY

Integracja sygnałów obwodowych dotyczących stanu energetycznego organizmu zachodzi w głównej mierze w jądrze łukowatym podwzgórza (6,10,18). Zlokalizowane jest ono pod trzecią komorą mózgu, nad wyniosłością pośredkową. Tam bowiem występuje największe rozluźnienie bariery krew-mózg, co umożliwia względnie łatwe przenikanie związków regulatorowych, a co za tym idzie dokładne odbieranie sygnałów obwodowych przez podwzgórze. Neurony jądra łukowatego są morfologicznie i czynnościowo połączone z innymi częściami mózgu. Dzięki wzajemnym powiązaniom z korą mózgową, ciałem migdałowatym i pniem mózgu jądro łukowate odbiera informacje dotyczące emocjonalnych, poznawczych i nagradzających aspektów jedzenia (18).

W jego obrębie znajdują się dwa ważne układy regulacyjne utworzone przez specjalne grupy neuronów, których zadaniem jest produkcja i wydzielanie specyficznych substancji regulujących pobór i wydatkowanie energii w warunkach głodu bądź sytości (ryc. 2.). Mowa tutaj o układzie oreksygenicznym – pobudzającym łaknienie poprzez ekspresję neuropeptydu Y (NPY) i białka Agouti-podobnego (AgRP) oraz anoreksygenicznym – wykazującym działanie przeciwne za pośrednictwem proopiomelanokortyny (POMC) i peptydów indukowanych przez kokainę i amfetaminę (CART) (8,10,13,18,21). NPY obniża wydatkowanie energii, zmniejsza aktywność układu współczulnego i hamuje proces termogenezy w brunatnej tkance tłuszczowej (13,21). Powstający w jądrze łukowatym wskutek uwolnienia wspomnianych związków sygnał oreksygeniczny bądź anoreksygeniczny jest następnie przekazywany do innych części podwzgórza, m.in. „ośrodka głodu” i „ośrodka sytości”, a także do jądra przykomorowego (6,18,21). W jądrze brzuszno-przyśrodkowym znajdują się receptory melanokortynowe typu 3 i 4 (MC3R i MC4R), których pobudzenie (głównie receptora MC4R) poprzez POMC i CART wywołuje uczucie sytości i hamuje pobieranie pokarmu (7,21). Tymczasem stymulacja jądra bocznego, do której dochodzi dzięki obecności NPY i AgRP, skutkuje nasiloną sekrecją neuropeptydów stymulujących łaknienie, przede wszystkim oreksyny A i B, a także dynorfiny – substancji o charakterze opioidowym (6,7,13,18). Jądro przykomorowe odpowiedzialne jest zwłaszcza za modyfikowanie sygnału o takie informacje jak stopień wypełnienia żołądka i jelit, czy stres (18).

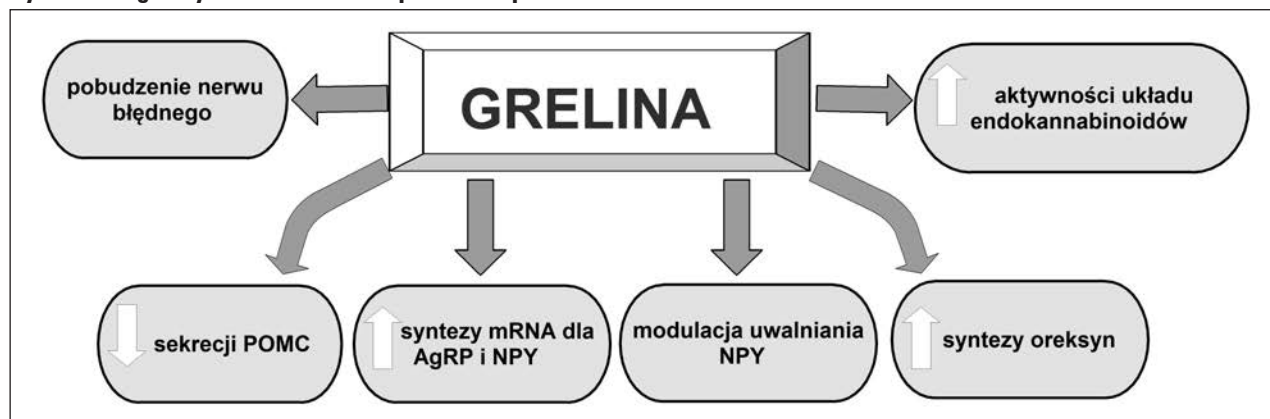
Poza głównymi mechanizmami regulacji poboru pokarmu wyróżnić można także inne, w których uczestniczą odmienne neuroprzekaźniki. Otóż stymulacja łaknienia zachodzi również wskutek aktywacji układów: dopaminergicznego, α 2-adrenergicznego i GABA-ergicznego, natomiast do zahamowania odczucia głodu prowadzi wzrost aktywności układów: β -adrenergicznego, cholinergicznego i serotonergicznego (7). Ponadto warto w tym miejscu wspomnieć o roli układu kannabinoidowego

w regulacji spożywania pokarmu. Endogennie produkowane kannabinoidy, tzw. endokannabinoidy, do których zalicza się pochodne kwasu arachidonowego: anandamid, 2-arachidonoilglicerol, eter noladyny i wirodhaminę, oddziałują na OUN za pośrednictwem receptorów CB1 i CB2. Wydaje się, że układ kannabinoidowy wpływa na pobór pokarmu za pośrednictwem receptora typu 1. W układzie mezolimbicznym pod wpływem endokannabinoidów wyzwalana jest motywacja pobudzająca i aktywacja zachowań, których efektem jest poszukiwanie i spożywanie „smacznego” pokarmu – będącego źródłem przyjemności (14,15). Podczas przyjmowania posiłku dochodzi do pobudzenia „ośrodka nagrody” w mózgu (4,14,15). Endokannabinoidy działają niezależnie od NPY, natomiast wpływają na receptory dla oreksyn i MC4R, a także na ekspresję i funkcje CART oraz hormonu melanokortykotropowego (MCH) (14,15). Ciekawym odkryciem było wykazanie obecności kannabinoidów w niektórych produktach spożywczych, takich jak kakao czy czekolada. Jednak ich stężenia były zbyt małe, by po wchłonięciu do krwiobiegu mogły pojawić się jakiejkolwiek właściwości psychotropowe (14).

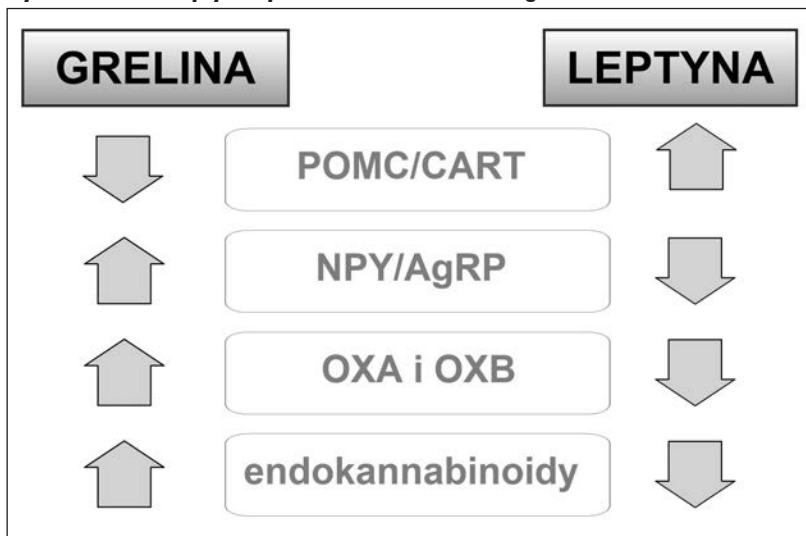
GRELINA – REGULACJA PRZYJMOWANIA POKARMU

Istotną rolę w regulacji przyjmowania pokarmu odgrywa produkowany w żołądku hormon o nazwie grelina. Pośrednim tego dowodem jest znaczna ekspresja peptydu oraz występowanie dużych ilości receptorów GHS-R1a w jądrach podwzgórza – głównych ośrodkach regulujących łaknienie (13,17,23) (ryc. 2). Po pierwsze GRE oddziałuje na OUN za pośrednictwem stymulacji nerwu błędnego (16,17,23). Warto tutaj wspomnieć, że była pierwszym odkrytym związkiem stymulującym apetyt zarówno po podaniu centralnym, jak i obwodowym. Wcześniej zidentyfikowane substancje (m.in. NPY, AgRP i oreksyny) pobudzały pobór pokarmu tylko po podaniu do komórek mózgu (17). Na początku XXI wieku

Ryc. 3. Rola greliny w mechanizmach pobierania pokarmu.



Ryc. 4. Grelina i leptyna - przeciwstawna rola w organizmie.



udowodniony został wpływ greliny na przekazywanie sygnałów aferentnych i eferentnych X-tym nerwem czaszkowym. Mianowicie blokada transmisji sygnału nerwem błędnym powodowała po podaniu hormonu całkowite zniesienie apetytu, sekrecji hormonu wzrostu, aktywacji produkcji NPY (13,23). Z drugiej strony GRE swoje fizjologiczne działanie wykazuje także na drodze endo - , para - i autokrynej (16,17,24). Jednakże mechanizm jej funkcjonowania polegający na pobudzaniu apetytu nie jest do końca wyjaśniony. Według jednej z teorii peptyd ten nasila proces transkrypcji (nawet do 40%) genów natchmiastowej odpowiedzi, kodujących mRNA dla AgRP i NPY znajdujących się w środkowej części jądra łukowatego podwzgórza (16,21,23). Prawdopodobnie dochodzi do tego wskutek przechodzenia krążącej GRE przez barierę krew-mózg (2,6). Ponadto wykazano bliskie sąsiedztwo neuronów wytwarzających ten hormon w podwzgórzcu z aksonami komórek nerwowych syntetyzujących NPY. Może to wskazywać na kolejny mechanizm działania greliny, który polega na presynaptycznej modulacji uwalniania NPY i kwasu γ -aminomasłowego (GABA) oraz wzroście aktywności neuronów zawierających NPY (2). Dodatkowo GRE powoduje hiperpolaryzację neuronów zawierających POMC w jądrze łukowatym (2,7) oraz zmniejsza jej sekrecję (5).

Nie bez znaczenia jest również wpływ GRE na odkryte w 1998 roku, produkowane w podwzgórzcu bocznym związki nazwane oreksynami. Są to jedne z najsilniej pobudzających proces przyjmowania pokarmu znanych substancji. Potwierdzeniem ich znaczącej roli w kontroli apetytu jest lokalizacja neuronów oreksynowych i ich receptorów. OXA i OXB współdziałają z innymi peptydami oreksynogennymi lub anoreksygennymi, m.in. z GRE i leptyna (LEP), tworząc funkcjonalne i anatomiczne połączenia (10,22). Tak więc grelina silnie stymuluje

neurony produkujące oreksyny i odwrotnie (10,13). Badania na zwierzętach laboratoryjnych pokazały, że oreksyny to substancje będące najprawdopodobniej modulatorami czynności GRE, przyspieszające i potęgujące jej działanie w organizmie (10).

Niezmiernie istotne w aspekcie motywacji pobierania pokarmu wydaje się także odkrycie wpływu greliny na tzw. „ośrodek nagrody” w mózgu. Mianowicie peptyd ten oddziałuje na wspomniany wcześniej układ endogennych kannabinoidów, powodując podwyższenie ich stężenia w podwzgórzcu (4). Potwierdza to fakt, iż mimo że, receptory CB₁ w podwzgórzcu występują w stosunkowo niewielkich ilościach, to wykazują wysoką sprawność funk-

cjonalną. Prawdopodobnie więc receptor CB₁ wchodzi w interakcję z innymi hormonami peptydowymi, takimi jak GRE, co w efekcie zwiększa wydajność układu kannabinoidowego w podwzgórzcu (25).

GRELINA A LEPTYNA

Mówiąc o regulacji pobierania pokarmu nie sposób nie wspomnieć także o hormonie wykazującym przeciwne do greliny efekty fizjologiczne, mianowicie o leptynie (ryc. 4.). Substancja ta jest białkiem utworzonym z 167 aminokwasów, syntetyzowanym przede wszystkim przez adipocyty w białej tkance tłuszczowej (6,8,16). Stężenie całkowite LEP jest wprost proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej ustroju. U osób otyłych, w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała, obserwuje się jej wyższe stężenia w surowicy krwi. Jednakże u pacjentów z otyłością dochodzi do powstania zjawiska leptynooporności – czyli braku wrażliwości organizmu na endogennie wytwarzany hormon – i w konsekwencji do braku efektu jej działania (6,8,13). LEP przenika do OUN, głównie do jądra łukowatego podwzgórza, wprost proporcjonalnie do stężenia w osoczu (13). Jej zasadniczą funkcją jest hamowanie szlaku oreksygennego oraz pobudzenie szlaku anoreksygennego (8). Odbywa się to przede wszystkim poprzez aktywację grupy neuronów POMC/CART na poziomie transkrypcji genów, a także bezpośrednią depolaryzację, co skutkuje zwiększeniem sekrecji peptydów stymulujących uczucie sytości. Poza tym dochodzi również do niezwykle silnego zahamowania syntezy i wydzielania NPY oraz AgRP (6,7,13,16). Dzięki zmniejszeniu sekrecji AgRP wtórnie obniżeniu ulega także produkcja oreksyny A (OXA), oreksyny B (OXB) i MSH w podwzgórzcu. LEP prowadzi ponadto do ograniczenia aktywności układu kannabinoidowego poprzez zmniejszenie stężenia

endokannabinoidów (6,13). Jak widać, szlaki GRE i LEP nakładają się na siebie i wzajemnie na siebie oddziałują. GRE wykazuje zdolność do depolaryzowania większości neuronów jądra łukowatego, które zazwyczaj blokowane są przez LEP (10,16). Bezpośrednim tego dowodem są wyniki badań Kim i wsp. (26), w których dokomorowe podanie samej LEP powodowało obniżenie poziomu glukozy i insuliny we krwi, zmniejszało o około 39% przyjmowanie pokarmu i 41% masę tkanki tłuszczowej. Natomiast w sytuacji jednoczesnego podania LEP i GRE nie obserwowano żadnych rezultatów działania LEP (23,26). Dlatego też wydaje się zasadne nadanie substancjom tym określeń: GRE – „hormon głodu”, LEP – „hormon sytości” (2,6). Ścisłe zależności i powiązania między nimi w regulacji gospodarki energetycznej organizmu, masy ciała i apetytu pozwoliły na sformułowanie w 2003 roku przez dwóch naukowców (Cummings i Foster (27)), jakże trafnego, pojęcia *tango grelinowo – leptynowe* (23,27).

GRELINA A GOSPODARKA WĘGLOWODANOWA

Grelina wpływa na metabolizm węglowodanów w ustroju na kilku poziomach (ryc. 5.). Po pierwsze modyfikuje czułość obwodowych neuronów czuciowych i hamuje aktywność neuronów ośrodkowych odbierających informacje o poziomie glikemii (17). Po drugie w sposób pośredni zwiększa stężenia glukozy w osoczu krwi poprzez stymulację wydzielania substancji hiper-glikemizujących: przede wszystkim hormonu wzrostu, ale również, chociaż w mniejszym stopniu, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), kortyzolu, adrenaliny oraz glukagonu (17,19). Ponadto uważa się, że GRE reguluje metabolizm obwodowy glukozy przez oddziaływanie na proces syntezy wspomnianego monosacharydu w wątrobie. Dodatkowo zmniejsza jego wychwyt w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Związane jest to głównie z wpływem GRE na aktywność kinazy aktywowanej 5`AMP (5`AMP-activated protein kinase – AMPK) (5). Enzym ten należy do grupy białek z rodziny kinaz serynowo-treoninowych, występuje w prawie

wszystkich tkankach ssaków. Odpowiedzialna jest za regulację homeostazy energetycznej organizmu – bierze udział w przełączaniu między metabolizmem katabolicznym i anabolicznym (18). W hepatocytach pod wpływem GRE, i niezależnie od pobudzenia receptora GHS-R1a, dochodzi do zmniejszenia funkcjonowania AMPK, co skutkuje nasileniem procesu glukoneogenezy jako następstwo zwiększenia ekspresji enzymu karboksylazy fosfoenolopirogronianowej (5,18).

Grelina a sekrecja insuliny

Wpływ GRE na wydzielanie insuliny (INS) jest kontrowersyjny. Jednakże istnieją ewidentne dowody wskazujące na wzajemne zależności pomiędzy tymi hormonami. Większość badań dowiodło, że stężenia hormonów GRE i INS na czczo wykazują ujemną korelację. Problemem stają się natomiast rozważania dotyczące wpływu egzogennej GRE na gospodarkę węglowodanową i sekrecję INS. W zależności od warunków eksperymentalnych po podaży GRE obserwowano in vivo u ludzi zarówno wzrost glikemii i obniżenie syntezy INS, jak i efekt przeciwny (5,16,28-30). Bardziej prawdopodobne wydaje się jednak, że podanie GRE prowadzi do obniżenia stężenia INS, a w konsekwencji do wzrostu poziomu glukozy we krwi (5,10,16,17,24).

Grelina wytwarzana jest przez komórki epsilon (ϵ) zlokalizowane w wyspach trzustki (29,30). Pochodzą one z tych samych komórek prekursorowych, co komórki β , jednak za ostateczne różnicowanie w odpowiednim kierunku odpowiedzialne są dwa białka, mianowicie czynnik transkrypcyjny NK2 (Nkx2) i Pax4 (2,29). GRE oddziałuje na wyspy Langerhansa na drodze egzo-, para- i autokrynnej, reguluje sekrecję INS oraz insulinowrażliwość tkanek (5,24). Potencjalny mechanizm działania GRE związany jest z zahamowaniem syntezy białka sirtuiny typu 1 (ang. Silent Information Regulator 2 Protein 1 – Sirt1), będącej regulatorem ekspresji genu UCP typu 2 (ang. Uncoupling Proteins - białka rozprzegające) bądź zwiększania ekspresji genów dla UCP 2. Sirtuina typu 1 występuje głównie w mózgu, sercu, wątrobie, trzustce, mięśniach szkieletowych oraz śledzionie. Należy do

Ryc. 5. Rola greliny w regulacji gospodarki węglowodanowej.



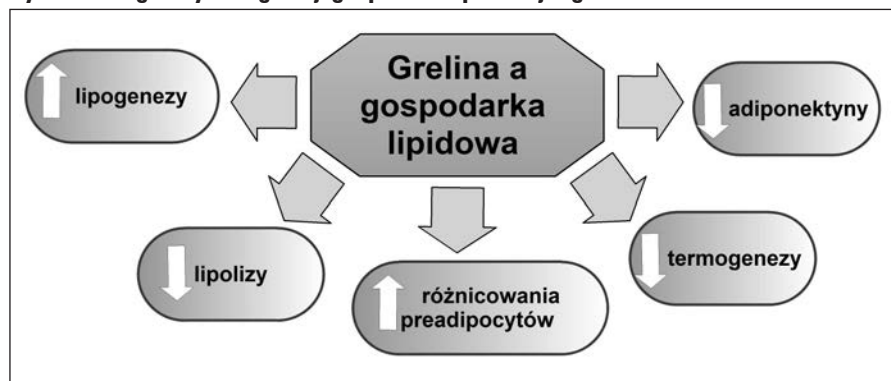
enzymów z grupy jądrowych NAD⁺-zależnych deacetylaz, neutralizujących wiele czynników transkrypcyjnych, blokujących aktywność genów, m.in. UCP2 w komórkach β (5,30). Rola UCP2 w regulacji metabolizmu węglowodanów polega na zmniejszeniu wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny, a co za tym idzie prowadzi do zwiększenia insulinowrażliwości. Badania wykazały, że u myszy z wyłączonym genem GRE (knockout mice) ekspresja mRNA dla UCP2 w trzustce jest o połowę mniejsza (5,29). W wyniku tego zwiększeniu ulega wewnątrzkomórkowe stężenie ATP. Wzrost ATP inaktywuje błonowe ATP-zależne kanały potasowe, doprowadzając do depolaryzacji błony komórkowej. Efektem tych zmian jest nasilona sekrecja INS. Podsumowując GRE hamuje uwalnianie INS wskutek zmniejszenia ilości Sirt1 bądź poprzez nadekspresję UCP2 (5). Dodatkowo w komórkach β trzustki zahamowanie aktywności AMPK najprawdopodobniej prowadzi do obniżenia sekrecji INS (18). GRE modyfikuje również obwodowe działanie INS. Ogranicza jej hamujący wpływ na glukoneogenezę, a także poprzez redukcję wydzielania adiponektyny – substancji uwrażliwiającej komórki na INS – moduluje aktywność tej ostatniej (17).

Warto wspomnieć, że stężenia GRE ulegają zmniejszeniu w stanach insulinooporności. Obserwuje się to przede wszystkim u chorych na cukrzycę typu 1 i 2, szczególnie z towarzyszącą otyłością. U chorych z cukrzycą typu 2 występuje obniżone stężenie GRE całkowitej przy jednoczesnym wzroście stężenia jej postaci acetylowanej. Pacjenci z cukrzycą typu 1 natomiast wykazują zmniejszone poziomy GRE całkowitej, tymczasem stężenie formy acetylowanej stopniowo wzrasta w trakcie leczenia INS, ulegając normalizacji po kilku miesiącach terapii. Jednakże przyczyna hipogrelinemii nie została w pełni wyjaśniona. Podejrzewa się, że jest mechanizmem kompensacyjnym w sytuacji niemożności zachowania homeostazy energetycznej ustroju (5,28,29).

GRELINA A GOSPODARKA LIPIDOWA ORGANIZMU

Po podaniu GRE obserwuje się u gryzoni znaczny wzrost ilości tkanki tłuszczowej oraz masy ciała, jednak przyrost ten nie jest związany z powiększeniem narządów. Brak rozwoju kości i mięśni sugeruje, że GRE bierze udział w kontroli masy ciała w sposób niezależny od wydzielania hormonu wzrostu (10,16,17,23,32). GRE wykazuje zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy wpływ na

Ryc. 6. Rola greliny w regulacji gospodarki lipidowej organizmu.



gospodarkę lipidową (5). Za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego dochodzi do wzrostu wychwyty przez adipocyty glukozy i trójglicerydów, co prowadzi do wzmożonej lipogenezy (5,17). Badania in vitro potwierdziły, że GRE stymuluje różnicowanie preadipocytów do dojrzałych komórek. Dodatkowo GRE powoduje zahamowanie procesu lipolizy. Benso i wsp. (32) udowodnili, że podanie GRE nieacylowanej powoduje obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych wywołane wskutek zahamowania lipolizy oraz nasilenia akumulacji lipidów w adipocytach trzewnych (32). Za sprawą GRE zmniejszeniu ulega ekspresja UCP w brunatnej tkance tłuszczowej (5). Bezpośrednim tego skutkiem jest spowolnienie tempa termogenezy (5,17). Poza tym GRE modyfikuje metabolizm lipidów w wyniku zmian aktywności AMPK w wątrobie, mięśniach oraz tkance tłuszczowej (5,32,33). Skutkuje to zwiększeniem ilości trójglicerydów zgmagazynowanych w hepatocytach kosztem komórek mięśni szkieletowych (ryc. 6) (5,18,19).

GRE powoduje także zminimalizowanie poziomu produkowanej w organizmie tylko w tkance tłuszczowej adiponektyny, która z kolei nasila proces oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych. Ponadto w warunkach fizjologicznych adiponektyna odpowiedzialna jest za obniżenie osoczowych stężeń trójglicerydów i LDL oraz podwyższenie HDL. Prawdopodobnie cząsteczki HDL pełnią rolę przekaźników dla GRE (31) – hormon poprzez związanie się z lipoproteiną HDL może zaburzać sprzężanie przez nią lipidów i ich transport (19).

PODSUMOWANIE

Podsumowując warto zaznaczyć, że grelina wraz z innymi substancjami oreksygennymi i anoreksygennymi odgrywa znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu. Jest substancją o działaniu wielokierunkowym, ponieważ nie tylko stanowi ważne ogniwo w mechanizmie regulującym apetyt i pobieranie pokarmu, ale również wywiera wpływ na gospodarkę węglowodanową, lipidową oraz kontroluje masę ciała. Dokładne

poznanie sposobów jej działania oraz pełnionych przez nią w ustroju funkcji być może w niedalekiej przyszłości umożliwi odkrycie nowych metod leczenia niektórych chorób, np. otyłości, czy cukrzycy. Dlatego też wydaje się konieczne prowadzenie dalszych badań w tym kierunku.

PIŚMIENNICTWO

1. *Dembiński A, Warzecha Z*: Grelina – hormon żarłoczności? *Kosmos – problemy nauk biologicznych*. 2010; 288-289, 297-304.
2. *Kędzia A, Przybyszewska W*: Grelina – nowy hormon zaangażowany w regulację wzrastania i homeostazę metaboliczną ustroju. *Endokrynol Ped*. 2007; 20, 53-60.
3. *Kojima M, Hosoda H, Date Y, i wsp.*: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999; 402, 656–660.
4. *Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemon H*: Rola greliny w organizmie. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2011; 65, 1-7.
5. *Olszewski W, Gluszek J*: Antagoniści greliny w terapii cukrzycy typu 2 – czy jest to bezpieczna droga? *Przegląd Kardiodiabetologiczny*. 2010; 5, 98–105.
6. *Korek E, Krauss H, Piątek J, i wsp.*: Regulacja hormonalna łaknienia. *Med Og Nauk Zdr*. 2013; 19, 211–217.
7. *Nylec M, Olszanecka-Glinianowicz M*: Mało znane nowe ogniwa regulacji poboru pokarmu. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2010; 64, 291-295.
8. *Waszczeniuk M, Adamska E, Gościk J, i wsp.*: Ocena metabolicznych i hormonalnych następstw spożycia posiłków o różnej zawartości węglowodanów (badania wstępne). *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders*. 2012; 8, 44-52.
9. *Łączka K, Czyżyk A*: Hormony a układ sercowo-naczyniowy. *Endokrynol Pol*. 2008; 59, 420-432.
10. *Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasik-Krótki J*: Grelina – strażnik równowagi energetycznej. *Psychiatr Pol*. 2006; 40, 119-128.
11. *Baranowska B, Bik W*: Fizjologiczna rola adiponektyny. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*. 2010; 6, 503-508.
12. *Dąbrowska M, Szydłarska D, Bar-Andziak E*: Adiponektyna a insulinooporność i miażdżyca. *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders*. 2011; 7, 186–191.
13. *Kocelak P, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M*: Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu. *Endokrynol Pol*. 2009; 60, 296–301.
14. *Rutkowska M, Jamontt J*: Udział układu kannabinoidowego w regulacji pobierania pokarmu. *Adv Clin Exp Med*. 2005; 14, 1011–1017.
15. *Zahorska-Markiewicz B, Kocelak P*: Rola układu kannabinoidowego w regulacji poboru pokarmu. *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders*. 2005; 1, 12–17.
16. *Janas-Kozik M*: Regulacyjna rola oreksyny A, oreksyny B, greliny i leptyny u chorych z jadłowstrętem psychicznym leczonych psychoterapią w trakcie 6-miesięcznej obserwacji. *Rozprawa habilitacyjna*. Śląska Akademia Medyczna, Katowice, 2007.
17. *Gurgul E*: Ekspresja ghreliny i obestatyny w różnych stanach funkcjonalnych tarczycy. *Rozprawa doktorska*. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2011.
18. *Fijałkowski F, Jarzyna R*: Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2010; 64, 231-243.
19. *Budzyński W*: Ocena czynników regulujących homeostazę energetyczną i wybranych markerów zapalenia u kobiet rodzących po przebytej infekcji układu moczowego w III trymestrze ciąży. *Rozprawa doktorska*. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2012.
20. *Brennan I.M, Luscombe-Marsh N.D, Seimon R.V, i wsp.*: Effects of fat, protein, and carbohydrate and protein load on appetite, plasma cholecystokinin, peptide YY, and ghrelin, and energy intake in lean and obese men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303, 129–140.
21. *Krzyżanowska-Świniarska B, Kempa A, Robaczyk M*: Gen preprogreliny i receptor greliny a zespół metaboliczny. *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders*. 2005; 1, 18–23.
22. *Jawiarczyk A, Bolanowski M*: Oreksyny – neuropeptydy o działaniu plejotropowym. *Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders*. 2010; 6, 147–153.
23. *Pietrzak P, Komunia A, Godlewski M. M, i wsp.*: Wpływ greliny na przewod pokarmowy. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2007; 4, 185–191.
24. *Otto-Buczowska E, Chobot A*: Role of ghrelin and leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. Part I. Ghrelin. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2012; 66, 795-798.
25. *Alen F, Crespo I, Ramirez-López M.T, i wsp.*: Ghrelin-induced orexigenic effect in rats depends on the metabolic status and is counteracted by peripheral CB1 receptor antagonism. *PLoS One*. 2013; 8, e60918.
26. *Kim M.S, Namkoong C, Kim H.S i wsp.*: Chronic central administration of ghrelin reverses the effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 28, 1264-1271.
27. *Cummings D. E, Foster K. E*: Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology*. 2003; 124, 1532-5.
28. *Dytfeld J, Pupek-Musialik D*: Grelina i jej związek z insulinemią i insulinoopornością u osób otyłych

- z nadciśnieniem tętniczym. Przegląd Kardiodiabetologiczny. 2007; 2, 27–34.
29. *Verhulst P, Depoortere I*: Ghrelin's second life: From appetite stimulator to glucose regulator. *World J Gastroenterol.* 2012; 25, 3183-3195.
30. *Shao S, Yang Y, Yuan G, i wsp.*: Signaling molecules involved in lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction. *DNA Cell Biol.* 2013; 32, 41-49.
31. *Michalski B, Krzemińska-Pakula M, Kasprzak J.D.*: Przez żołądek do serca – znaczenie greliny w patogenezie schorzeń układu krążenia. *Kardiol Pol* 2008; 66, 564-568.
32. *Benso A, St-Pierre D. H, Prodam F, i wsp.*: Metabolic effects of overnight continuous infusion of unacylated ghrelin in humans. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166, 911-6.

Adres do korespondencji:

Potempa Magdalena

Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze,

ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze,

e-mail: magdalenapotempa@o2.pl

PRZEKAZYWANIE SYGNAŁÓW Z PRZEWODU POKARMOWEGO DO MÓZGU

Przewód pokarmowy jest miejscem przyjmowania, trawienia i wchłaniania wszystkich składników pożywienia. W wyniku tego wieloetapowego procesu powstają substraty metaboliczne, które są dostarczane do krążenia wrotnego i wątroby oraz całego organizmu, a gdy jest ich zbyt dużo - podlegają spichrzeniu w adypocytach. Przebieg trawienia i wchłaniania jest bardzo precyzyjnie regulowany.

Odpowiednie sygnały nerwowe (neurony lokalne i domózgowe) oraz hormonalne (endokrynne i parakrynne) koordynują poszczególne etapy trawienia i wchłaniania, zmieniają apetyt i wpływają na ilość spożywanego pokarmu, przyczyniając się do powstania uczucia sytości i zaprzestania jedzenia. Sygnały powstające w wyniku wypełnienia przewodu pokarmowego oraz działania zmian chemicznych związanych z trawieniem są odbierane przez zakończenia czuciowe włókien nerwu błędnego i przewodzone do ośrodków mózgowych. Jest to proces interocepcji odbywający się za pośrednictwem aferentnych włókien nerwu błędnego. Następnie sygnały te ulegają integracji i modyfikacji w obrębie ośrodków mózgowych zależnie od wpływu innych bodźców – spoza układu pokarmowego, np. od wpływów psychoemocjonalnych lub metabolicznych.

Kształtuje się w ten sposób apetyt lub uczucie sytości oraz zachowania żywieniowe. Z ośrodków mózgowych takie sygnały przekazywane są włóknami eferentnymi nerwu błędnego do przewodu pokarmowego, wpływając na jego funkcję. Drugim układem regulacyjnym są komórki endokrynne i parakrynne, które odbierają sygnały trawienne i metaboliczne i wydzielają różne humoralne regulatory czynności przewodu pokarmowego. Mogą one mieć charakter regulatorów działających ogólnie (regulatory endokrynne) w tym na ośrodki mózgowie (zmiany apetytu i sytości np. grelina i leptyna) lub regulatorów lokalnych zmieniających czynność poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego (regulatory parakrynne np. gastryna).