

Grelina - strażnik równowagi energetycznej

Ghrelin – The guardian of energy balance

Małgorzata Janas-Kozik^{1,2}, Irena Krupka-Matuszczyk¹,
Jagna Tomasiak-Krótki³

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiej AM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Krupka-Matuszczyk

² Oddział Psychiatrii Wieku Rozwojowego Śląskiej AM w Sosnowcu
Kierownik: dr med. M. Janas-Kozik

³ Poradnia Zdrowia Psychicznego Dzieci i Młodzieży,
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki w Katowicach
Kierownik Zespołu Poradni Specjalistycznych: dr med. E. Emich-Widera

Summary. Ghrelin was discovered in 1999 and is a subject of various studies. This endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) is mostly released by the fundus mucosa in the stomach. Many studies show us, that besides its stimulation of Gh secretion, ghrelin is directly related to the energy balance controlling mechanism. It also influences motoric action of the digestive track, secretion of hydrochloric acid, endo- and exogenic pancreatic function. GHS-R receptors are found in arcuate neurons and other lateral hypothalamus neurons. These areas are critical for the regulation of feeding. Ghrelin stimulates food intake together with other orexy- and anorexygenic peptides like: NPY, AGRP, OXA, and OXB. The plasma ghrelin level depends on the nutrition state. Increased ghrelin levels are observed shortly before food intake, and the decreases can be noted 2 hours after eating. During fasting and/or malnutrition plasma ghrelin level rises. This also happens in eating disorders: anorexia nervosa, bulimia nervosa. This article presents facts and hypotheses supporting the neuroendocrinologic and metabolic mechanisms affecting the plasma ghrelin levels and the role of ghrelin in feeding behaviour.

Słowa klucze: grelina, zaburzenia odżywiania się, równowaga energetyczna

Key words: ghrelin, eating disorders, energy balance

Grelina (grow = wzrastać, rosnać) została odkryta w 1999 r. przez Kojimę i wsp. [1] w trakcie poszukiwań endogennego ligandu dla receptora pobudzającego wydzielanie hormonu wzrostu (GHS-R). Jest to peptyd zbudowany z 28 aminokwasów. Jego aktywność biologiczna jest wynikiem potranslacyjnej acylacji z kwasem oktanolowym seryny 3. Wyróżnia się grelinę nieacylowaną, oktanoacylowaną, deconoacylowaną, decanoacylowaną [2, 3]. Dotychczas wyodrębniono dwa typy receptora wydzielającego hormon wzrostu: GHS-R 1a oraz GHS-R 1b, jednakże postuluje się istnienie jeszcze przynajmniej jednego typu, a nawet kilku typów [4, 5, 6]. GHS-R

1a jest związany z białkiem G. Pobudzenie tego receptora przez grelinę lub hormon wzrostu (GH) uruchamia ścieżkę sygnalizacyjną fosfolipazy C, powodując wzrost przemiany inozytolu fosforowego i aktywacji kinazy C, co prowadzi do uwolnienia wapnia z zapasów wewnątrzkomórkowych, otwarcia kanałów wapniowych dla transportu wapnia do komórki, a zablokowania kanałów potasowych [4, 7, 8]. Receptor GHS-R1b nie wiąże greliny, ani hormonu pobudzającego wydzielanie GH, i nieznane są jego funkcje [6].

Wydzielanie greliny nie zależy od wieku i płci. W poszczególnych etapach życia jej stężenie w surowicy krwi obwodowej noworodków jest podobne do stężenia w surowicy krwi dzieci i dorosłych i nie pokrywa się ze zmianami w poziomach wydzielania hormonu wzrostu (GH). Wydzielanie greliny u urodzonych o czasie noworodków jest niezależne od ich wagi i długości ciała oraz wydzielania innych hormonów, takich jak: insulinopodobny czynnik wzrostu – 1 (IGF-1), insulina, leptyna. Ciekawostką było odkrycie, iż noworodki, które przyszły na świat za pomocą cięcia cesarskiego, wykazują niższe stężenie greliny niż urodzone siłami natury. Zjawisko to nie zostało jeszcze wytłumaczone [9].

Głównym miejscem wydzielania greliny są komórki endokrynne przewodu pokarmowego, a w szczególności komórki kwasooporne w dnie żołądka [10, 11]. Ekspresja mRNA greliny w żołądku jest zdecydowanie wyższa niż w innych tkankach [10, 12]: podwzgórzcu [13], trzustce [2], jelicie [2], jądrach [2], przysadce [2], hipokampie [4], łożysku [10] i innych [2]. Usunięcie części żołądka, która jest odpowiedzialna za produkcję kwasu solnego, powoduje spadek wydzielania greliny o 80% [10].

Z żołądka grelina, nie kontaktując się z jego światłem, dzięki kapilarom sąsiadującym z komórkami wydzielniczymi, dociera układem krążenia do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie przekracza barierę krew–mózg i wywołuje rozmaite efekty: kontroluje apetyt i odżywianie się, uwalnia GH [10, 13, 14], hormon laktotropowy, hormony korykotropowe [10], oddziałuje na układ krążeniowo-naczyniowy obniżając ciśnienie i zwiększając wyrzut mięśnia sercowego [7, 14], wpływa na proliferację komórek nowotworowych [7, 15]; a grelinooporność może być związana z pojawianiem się kacheksji w przewlekłych chorobach nowotworowych [16, 17].

W prezentowanym artykule skupiono się przede wszystkim na podsumowaniu dotychczasowych doniesień o roli greliny w regulacji apetytu i odżywiania się oraz w utrzymaniu równowagi energetycznej.

Jak już wspomniano, grelina jest syntetyzowana głównie w żołądku [11, 12, 18]. Nie poznano dotąd specyficznych sygnałów regulujących bezpośrednio jej wydzielanie z żołądka [19]. Drugim istotnym miejscem produkcji greliny jest jądro łukowate podwzgórzca (ARC), które jest krytycznym obszarem dla regulacji łaknienia [12]. Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach przypuszcza się, że istnieją prawdopodobnie dwa niezależne systemy oddziaływania greliny: obwodowy oraz ośrodkowy. Wydzielana obwodowo grelina oddziałuje poprzez nerw błędny [7] – po zablokowaniu żołądkowych aferentnych włókien nerwu błędnego nie jest w stanie prawidłowo stymulować spożycia pokarmu [20]. Grelina wydzielana ośrodkowo działa bezpośrednio na ośrodki znajdujące się w podwzgórzcu i w pniu mózgu [7, 20].

Receptory GHS-R dla greliny znajdują się w jądrze łukowatym i innych obszarach podwzgórza bocznego [12, 21]: jądrze przykomorowym i brzuszno-przyśrodkowym [22]. Podanie ośrodkowo greliny pobudza spożywanie pokarmu, natomiast ablacja jądra łukowatego za pomocą glutaminianu sodu osłabia przyjmowanie pokarmu [17]. Zarówno jądro łukowate, jak i inne obszary podwzgórza bocznego zawierają neurony, które wydzielają inne neuropeptydy biorące udział w regulacji spożywania pokarmu. Należą do nich: neuropeptyd Y (NPY), białko agoutipodobne (AGRP), peptydy indukowane przez kokainę i amfetaminę (CART), proopiomelanokortyna (POMC), hormon melanonkortykotropowy (MCH), oreksyna A (OXA) i oreksyna B (OXB) [12, 23]. Grelina bezpośrednio pobudza neurony NPY/AGRP i neurony glukozowrażliwe (80% z nich to neurony NPY) w obrębie jądra łukowatego. Są to neuronalne układy zaangażowane w pobudzanie apetytu [24]. Podanie ośrodkowo greliny powoduje wzrost ekspresji mRNA NPY i AGRP w 40% neuronów zawierających NPY, AGRP [12, 25, 26]. NPY i AGRP stymulują spożywanie pokarmu poprzez receptory w przykomorowym jądrze podwzgórza [20]. Szczególnie istotne dla inicjowania przyjmowania pożywienia jest aktywacja neuronów NPY jądra łukowatego. Hamowanie tej inicjacji następuje poprzez blokowanie receptora NPY Y1.

Większość neuronów reagujących na grelinę (80%) również reagowała na oreksynę i odwrotnie (86%), co jest potwierdzeniem powiązania obu populacji komórek [24]. Włókna neuronów produkujących grelinę połączone są z synapsami neuronów produkujących oreksyny. Oreksyny A i B są neuropeptydami syntetyzowanymi w bocznym podwzgórzu, silnie stymulującymi łaknienie [12, 27, 28, 29]. Podanie ośrodkowo greliny indukuje zwiększoną ekspresję tychże neuronów, co jest dowodem na to, iż grelina stymuluje przyjmowanie pokarmu przez oba systemy: NPY/AGRP oraz poprzez oreksyny [12]. Również włókna NPY są połączone głównie z neuronami OX. Są to połączenia anatomiczne i funkcjonalne [12]. Jednakże należy zaznaczyć, że w badaniach doświadczalnych na myszach z upośledzoną syntezą oreksyn grelina również indukowała spożycie pożywienia, lecz znacznie wolniej niż u myszy z niezaburzoną funkcją wydzielniczą oreksyn. Stąd nasuwa się wniosek, iż oreksyny są jedynie modulatorem działania greliny i przyspieszają jej działanie, wynikiem czego jest szybki wzrost apetytu [12].

Przeciwstawne działanie do greliny ma leptyna. Grelina i leptyna współdziałają ze sobą w podobnych obiegach, włączając w nie liczne jądra podwzgórza i pnia mózgu. Zachodzące na siebie szlaki krzyżują się m.in. w jądrze łukowatym. W obrębie tego jądra znajdują się dwie populacje komórek: komórki oreksygeniczne współwystępujące z NPY i AGRP oraz komórki anoreksygeniczne, zidentyfikowane dzięki współwystępowaniu POMC i CART [17, 30]. Na dowód nakładania się szlaków grelinowych i leptynowych w jądrze łukowatym składa się też zdolność greliny do depolaryzowania większości neuronów jądra łukowatego, które są blokowane przez leptynę [17, 31]. Istnieją również dowody na to, iż grelina i leptyna oddziałują na homeostazę energetyczną poprzez nerwy obwodowe biorące początek w ogonowej części pnia mózgu. Podanie greliny bezpośrednio do obszaru grzbietowobłędnego powoduje hiperfagię; odwrotne działanie wykazuje leptyna [12, 32].

Ważną funkcją greliny jest jej wpływ na funkcje wydzielnicze trzustki. Grelina ma hamujący wpływ na wydzielanie insuliny przez komórki beta-trzustkowe. Grelinowe mRNA zostało odkryte w komórkach alfa trzustki. Być może grelina reguluje tą drogą stężenie insuliny, glukozy lub obu tych białek w surowicy krwi, a być może działa hamująco na funkcje wydzielnicze trzustki poprzez mechanizm jej układu nerwowego [10]. Ostatnie badania wykazały, że grelina działa na homeostazę glukozy, pobudzając układ sygnalizujący insuliny i uruchomienie jej obwodowych antagonistów. Wg niektórych doniesień glukoza i insulina powodują obniżenie poziomu greliny w surowicy [33], inne zaś źródła podają, iż fizjologiczne dawki insuliny nie zmniejszają wydzielania greliny u ludzi. Grelina najprawdopodobniej działa na metabolizm glukozy i insuliny w innym mechanizmie niż w powiązaniu z tkanką tłuszczową. Być może wywiera przeciwne działanie na insulinę, poprzez działanie na somatotropinę, jednakże zależność pomiędzy greliną a insuliną nie jest całkiem jasna i pozostaje kontrowersyjna [10]. Są ewidentne dowody na to, iż pomiędzy tymi dwoma białkami (insuliną i greliną) zachodzi ujemne sprzężenie zwrotne.

W doświadczalnych badaniach podanie greliny obniża stężenie insuliny i odwrotnie. Zaobserwowano również, że poziomy greliny są przeciwstawne do poziomów glukozy i insuliny [34].

Greliną jest obecnie uważana za ważny wskaźnik niedoboru energii. Jej zwiększone wydzielanie świadczy o ujemnej równowadze energetycznej (w wyniku głodzenia się, hipoglikemii spowodowanej insuliną, kacheksji, jadłowstrętu psychicznego) powodując wzrost jej wydzielania [12, 22, 35, 36], natomiast spadek – o dodatnim bilansie energetycznym (spożyciem pokarmu, hiperglikemią, otyłością) [12, 37]. Badania ludzi wykazały wzrost stężenia osoczowej greliny przed posiłkiem i spadek po posiłku, sugerując, iż grelina odgrywa fizjologiczną rolę w głodzie i rozpoczęciu jedzenia [17, 38]. W stanie głodu i okresie poszczenia stężenie greliny ostro wzrasta przed posiłkiem i opada w ciągu godziny po posiłku. Szczyt stężenia greliny jest podobny przed każdym posiłkiem w ciągu dnia [20, 38]. Natomiast śledząc dobowy rytm wydzielania greliny, najwyższe jej stężenie zaobserwowano w nocy między 20.00 a 4.00, ze szczytem między 24.00 a 2.00 [39, 10].

Wzrost stężenia greliny w osoczu związany jest z poszczeniem i pojawia się także u zwierząt zarówno podczas ostrego, jak i chronicznego niedoboru pożywienia [17]. Te podwyższone wartości greliny mają funkcjonalne konsekwencje, jak np. odwracanie stanu niedoboru energii, podczas którego wzrastają [17]. W wyniku redukcji wagi stężenie greliny w osoczu podwyższa się znacząco, sugerując mechanizm przywracający wzrost wagi poprzez odpowiednią dietę. Najniższa dawka greliny, która znamienne stymuluje spożycie pokarmu, to 30 pmol. Po podaniu greliny w dawce 30 pmol i aktywacji receptora GHS-R w jądrze łukowatym stymulacja była większa i szybsza niż po podaniu greliny bezpośrednio do innych jąder podwzgórza (jądra przykomorowego, jądra brzusznopółkrowego, jądra bocznego podwzgórza, jądra grzbietowopółkrowego). Znamienne stymulacja jedzenia pojawiała się 0 do 1 godziny po iniekcji greliny i trwała do 2 godzin, ale efekt nie był już tak znamienny, natomiast po upływie 2 do 24 godzin stymulacja zanikała [14].

Stężenie greliny nie zależy jedynie od masy tłuszczowej ciała, ale również od stanu odżywienia [39]. Składniki diety wpływają w znamienny sposób na jej stężenie. Mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko nie zostały jeszcze wyjaśnione. Stężenie greliny w osoczu obniża się po posiłku, przy czym po posiłku bogatym w węglowodany spadek procentowy jest wyraźnie większy niż po posiłku bogatym w tłuszcze. Po spożyciu pokarmów ubogobiałkowych sekrecja greliny wzrasta, natomiast pokarmy bogate w tłuszcze powodują wydzielanie peptydu YY, białka podobnego do glukagonu, cholecystokininy i leptyny [40]. Nasuwa się więc wniosek, iż węglowodany mają większe właściwości sycące niż tłuszcze [33]. Należy też zaznaczyć, iż odpowiedź greliny na posiłek bogaty w węglowodany i tłuszcze nie korelowała z fizjologicznymi poposiłkowymi zmianami w stężeniach krążących leptyny, insuliny i glukozy [33, 41].

Od czasu odkrycia greliny, wyznacznika homeostazy energetycznej organizmu, przeprowadzono liczne badania nad chorobami wiążącymi się z zaburzeniami odżywiania się, jak np. jadłowstręt psychiczny (AN), bulimia psychiczna (BN), otyłość. Stwierdzono różnice w stężeniach krążącej greliny pomiędzy pacjentkami z AN a pacjentkami z BN, chociaż obie grupy miały zbliżone BMI [42]. W BN stężenie greliny w surowicy krwi wzrasta, choć BMI nie różni się znacznie od normy, co sugeruje, że nawracające i częste wymioty powodują wzrost greliny [10]. Jeden z powodów różnic w stężeniu krążącej greliny może być związany ze stanem żołądka, który jest jednym z głównych miejsc jej sekrecji [42, 23]. Doniesienia wskazują, iż wymioty powodują różne zmiany w przełyku i żołądku, począwszy od zapalenia przełyku po perforację żołądka czy przełyku i wzrost wydzielania tlenu azotu z komórek śluzowych żołądka [42]. W związku z powyższym postulowano, iż ta mechaniczna stymulacja i zmiany międzykomórkowe mogą przyspieszać uwalnianie greliny lub powodują uszkodzenie komórek endokrynnych wydzielających ją. Innym możliwym wytłumaczeniem może być regulacja peptydów gastroenterologicznych poprzez układ nerwu błędnego [42]. Wysłunięto hipotezę, iż stężenie greliny na czczo wzrasta w celu zwiększenia ilości pobieranego pokarmu i metabolizmu oszczędzającego energię w odpowiedzi na przewlekłe zmiany w ujemnym bilansie energetycznym, zarówno u AN, jak i BN [42]. Pacjentki z AN mają stężenie osoczowej greliny przypominające to po spożyciu pokarmu, które nie ulega zmianie nawet po dwóch godzinach po jedzeniu. Ta niedostosowana odpowiedź może być wynikiem przystosowania spowodowanego przewlekłym ograniczaniem przyjmowania pożywienia. Wzrost masy ciała u pacjentek z AN oraz skorygowanie nieprawidłowego wzorca odżywiania się powoduje obniżenie stężenia osoczowej greliny i przywrócenie prawidłowej, natychmiastowej odpowiedzi osoczowej greliny na pojedynczy posiłek [43]. Wstępne badania ujawniły, że stężenie greliny w osoczu w okresie głodowania ujemnie koreluje z procentową zawartością tłuszczu i wagą ciała [17].

Istnieją sugestie, iż grelina powoduje wzrost sekrecji GH u głodnych ludzi. Wydzielanie GH jest bardziej znamiennie po eksperymentalnym podaniu greliny niż po zadziałaniu czynnika uwalniającego hormon wzrostu (GHSH). Być może grelina wpływa na wydzielanie somatostatyny [10]. Podanie greliny powoduje wzrost ilości tkanki tłuszczowej i masy ciała, nie dając przerostu organów. Sugeruje to, że grelina odgrywa rolę w kontroli masy ciała, ale niezależnie od osi związanej z wydzielaniem GH [12, 14].

Podczas gdy w stanach niedożywienia, czyli w niedoborze energetycznym, obserwujemy podwyższone wartości greliny, odwrotną sytuację obserwujemy w otyłości, czyli w dodatnim bilansie energetycznym. W otyłości, przy wzroście BMI, stężenie greliny w osoczu obniża się. Wraz z ubytkiem masy ciała stężenie osoczowej greliny wzrasta, ale po zaprzestaniu jedzenia zarówno u otyłych, jak i u osób szczupłych obserwuje się jego obniżenie [10]. Żołądkowy bypass zauważalnie obniża poziom greliny, co prawdopodobnie przyczynia się do efektu redukcji masy ciała [17, 44]. U pacjentów z zespołem Prader-Williego występuje wysokie stężenie greliny i uważa się, że przyczynia się to bezpośrednio do hiperfagii i otyłości, które charakteryzują ten zespół.

Podsumowując, grelina to białko, które odgrywa znaczącą rolę w organizmie zwierzęcym i człowieka. W powiązaniu z innymi peptydami oreksy- i anoreksygenicznymi wraz z leptyną wpływają na integrację, koordynację i adaptacyjną odpowiedź na poszczególne stany bilansu energetycznego i odżywiania się [17]. Nadmierna lub niedostateczna stymulacja tych ścieżek powoduje otyłość, anoreksję lub kacheksję. Gdy spada stężenie greliny, wzrasta leptyny, i odwrotnie. Zmiany w krążącej grelinie i leptynie przeciwdziałają zmianom masy ciała i mogą tłumaczyć, dlaczego większość ludzi utrzymuje stabilną masę ciała mimo znacznych zmian w dziennym poborze pokarmu [20].

Zachowanie związane z odżywianiem się jest skomplikowanym połączeniem wielu mechanizmów związanych z uczeniem się, pamięcią, funkcjami poznawczymi, emocjonalnymi, somatosensomotorycznymi i autonomicznymi. Szybka indukcja Fos w podwzgórze, pniu mózgu, hipokampie, zakręcie zębatym i korze gruszkowej po podaniu osrodkowo greliny sugeruje, że ma ona również wpływ na funkcje behawioralne [12].

Грелин – хранитель энергетического равновесия

Содержание

Открытый в 1999 году грелин вызвал интерес к его исследованию. Этот эндогенный лиганд рецептора, возбуждающего выделение гормона роста (GHS-R) выделяется, в преобладающем большинстве, в слизистой оболочке дна желудка. Ряд проведенных исследований указал на факт, что грелин, кроме контроля выделения GH, непосредственно связан с контролем энергетического равновесия. Грелин влияет на моторику пищеварительного тракта, выделение соляной кислоты и на эндо-эзогенную функцию поджелудочной железы. Рецепторы GHS-R находятся в дугообразном ядре, а также в иных ядрах бокового гипоталамуса, которые являются критическими поверхностями для регуляции питания. Грелин стимулирует прием пищи в связи с иными пептидами как орексигенными, так и анорексигенными, м.п.: NPY, Ag RP, OXA, OXB. Концентрация грелина в сыворотке крови зависит от состояния упитанности. Высокие концентрации грелина наблюдаются непосредственно перед приемом пищи, а снижаются в течение 2 часов после приема пищи. В периоде голодания и /или малого употребления пищевых продуктов, содержание грелина в сыворотке крови бывает повышенным. Такое явление наблюдается, м.п. при нарушениях питания, т.е. при анорексии и булимии. В предлагаемой читателю статье находятся факты и гипотезы, относящиеся к нейроэндокринным механизмам и метаболическим процессам влияющими на концентрацию грелина в сыворотке крови, а также на его функции в процессе питания.

Ghrelina - Wächter des energetischen Gleichgewichts

Zusammenfassung

Das 1999 entdeckte Ghrelin ist der Gegenstand zahlreicher Studien. Dieser endogene Ligand des Rezeptors, der die Sekretion des Wachstumshormons stimuliert (GHS-R) wird in großer Zahl in der Schleimhaut des Magengrunds abgesondert. Die zahlreichen durchgeführten Studien zeigten, dass Ghrelin außer der Sekretionskontrolle GH direkt mit der Kontrolle des energetischen Gleichgewichts verbunden ist. Es übt einen Einfluss auf die Motorik des Verdauungskanals, Sekretion der Salzsäure und endo- und exogene Funktionen der Bauchspeicheldrüse aus. Die GHS-R - Rezeptoren befinden sich im Nucleus arcuatus und anderen Nuclei dorsosubthalamicus. Das ist eine kritische Region für die Regulierung des Appetits. Ghrelin stimuliert die Aufnahme der Nahrung in Verbindung mit anderen orexigenischen und anorexigenischen Peptiden, u.a.: NPY, AgRP, OXA, OXB. Die Konzentration vom Ghrelin im Blutserum ist vom Ernährungszustand abhängig. Hohe Werte der Ghrelinkonzentration beobachtet man schon vor der Aufnahme der Nahrung und sie sinken innerhalb von 2 Stunden nach der Mahlzeit. In der Fastenzeit und/oder Unterernährung ist die Ghrelinkonzentration im Blutserum erhöht. So geschieht es u.a. in Essstörungen: Anorexia nervosa (AN) und Bulimia nervosa (BN). Dieser Artikel gibt die Tatsachen und Hypothesen an, die die neuroendokrinen und metabolischen Mechanismen betreffen, die einen Einfluss auf die Ghrelinkonzentration im Blutserum und auf seine Funktionen im Ernährungsprozess besitzen.

La ghreline – gardien de l'équilibre d'énergie

Résumé

La ghreline, découverte en 1999, est l'objet de plusieurs recherches. Ce ligand endogène du récepteur stimulant la sécrétion de l'hormone de croissance (GHS-R) est sécrété en général dans la muqueuse du fond de l'estomac. Plusieurs recherches démontrent que la ghreline, à côté de contrôler la sécrétion de GH, se lie directement avec le mécanisme du contrôle de l'équilibre d'énergie. Elle influe sur le système digestif et sa motricité, sur la sécrétion de l'acide chlorhydrique ainsi que sur les fonctions endo- et exogènes du pancréas. Les récepteurs GHS-R se trouvent dans l'hypothalamus latéral (neurone arqué et autres). Ces régions sont très importantes pour la régulation d'alimentation. La ghreline stimule l'action de manger en se liant avec les autres peptides orexy- et anorexygéniques tels que: NPY, AgRP, OXA, OXB. La concentration de ghreline dans le sérum dépend de l'alimentation. Son niveau assez élevé est observé juste avant le manger et il abaisse pendant 2 heures après. Dans les périodes de jeûne ou d'alimentation mauvaise la concentration de ghreline reste augmentée. Il en est de même pendant les troubles d'alimentation – l'anorexie nerveuse ou la boulimie. Cet article décrit les faits et les hypothèses concernant les mécanismes neuroendocriniens et métaboliques influant sur le niveau de la concentration de ghreline dans le sérum ainsi que sur ses fonctions dans l'alimentation.

Piśmiennictwo

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach*. Nature 1996; 402: 656–660.
2. Łazarczyk M, Łazarczyk M, Grzela T. *Ghrelin: A recently discovered gut-brain peptide*. Int. J. Molec. Med. 2003; 12: 279–287.
3. 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.

4. Wu J, Kral J. *Ghrelin, integrative neuroendocrine peptide in health and disease*. Ann. Surg. 2004; 239: 464–474.
5. Smith RG, Palyha OC, Feighner SD i in. *Growth hormone releasing substances: types and their receptors*. Horm. Res. 1999; 51: 1–8.
6. Howard AD, Feighner SD, Cully DF i in. *A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release*. Science 1996; 273: 974–977.
7. Kojima M, Hosoda H, Matusuo H i in. *Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor*. Trends Endocr. Metab. 2001; 12: 118–121.
8. Casanueva FF, Diaguez C. *Growth hormone secretagogues: physiological role and clinical utility*. Trends Endocrin. Metab. 1999; 10: 30–38.
9. Bellone A, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Radetti G, Bellone J, Broglio F, Ghigo E, Bona G. *Circulating ghrelin levels in newborns are not associated to gender, body weight and hormonal parameters but depend on the type of delivery*. J. Endocrinol. Invest. 2003; 26: RC9–RC11.
10. Murray C, Kamm M, Bloom S, Emmanuel A. *Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential*. Gastroenter. 2003; 125: 1492–1502.
11. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. *Ghrelin, a novel growth hormone-releasing cyclated peptide, is synthesised in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans*. Endocrinol. 2000; 141: 4255–4261.
12. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR. *The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion*. Endocrinol. 2000; 141: 4325–4328.
13. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan J, Wang QP, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. *Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway*. Endocrinol. 2003; 144(4): 1506–1512.
14. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. *Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 275: 477–480.
15. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M i in. *Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers*. Am. J. Physiol. 2001; 288: 1483–1487.
16. Cassoni P, Papotti M, Ghe C. *Identification, characterization and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cells lines*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 1738–1745.
17. Ziegman J, Elmquist. Minireview: *From anorexia to obesity – The yin and yang of body weight control*. Endocrinol. 2003; 144: 3749–3756.
18. Dornonville de la Cour C, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, Hakanson R. *A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control*. Regul. Pept. 2001; 99: 141–150.
19. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. *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.
20. Neary NM, Small CJ, Bloom SR. *Gut and mind*. Gut 2003; 52: 918–921.
21. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, van del Ploeg LH, Howard AD. *Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues*. Brain Res. Mol. Brain Res. 1997; 48: 23–29.

22. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR. *Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats*. Diabetes 2001; 50: 2540–2547.
23. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. *Central nervous system control of food intake*. Nature 2000; 404: 661–671.
24. Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T. *Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y – containing neurons in the rat arcuate nucleus*. Diabetes 2003; 52: 948–956.
25. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. *Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide YY1 receptor pathway*. Diabetes 2001; 50: 227–232.
26. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. *A role for ghrelin in the central regulation of feeding*. Nature 2001; 409: 194–198.
27. de Lecea L, Kilduff TS, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg ELF, Gautvik VT, Bartlett II FS, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. *The hypocretins: hypothalamus specific peptides with neuroexcitatory activity*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1998; 95: 322–327.
28. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. *Orexins and orexin receptor: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior*. Cell 1998; 92: 573–585.
29. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M. *Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1999; 96: 748–753.
30. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK. *Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area*. Neuron 1999; 23: 775–786.
31. Traebert M, Riediger T, Whitebread S, Scharrer E, Schmid HA. *Ghrelin acts on leptin-responsive neurones in the rat arcuate nucleus*. J. Neuroendocrinol. 2002; 14: 580–586.
32. Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG. *Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake*. Endocrinol. 2002, 143: 239–246.
33. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. *Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 5510–5514.
34. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. *Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 5083–5086.
35. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuiha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M. *Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblances to motilin*. Gastroenterol. 2001; 120: 337–345.
36. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM. *Acute central ghrelin and Gh secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers*. Endocrinol. 2002, 143: 155–162.
37. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. Diabetes 2001; 50: 707–709.
38. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Scchmidova K, Wisse BE, Weigle DS. *A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans*. Diabetes 2001; 50: 1714–1719.

39. Toole V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. *Balance in ghrelin and leptin levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 109–116.
40. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH. *Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations.* Endocrinol. 2002; 143: 185–190.
41. Caxias A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B. *Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in humans subjects.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 1902–1906.
42. Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tatebe Y, Nagai N, Shiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S. *Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa.* Psychoneuroendocrinol. 2003; 28: 829–835.
43. Nedvidkova J, Krykorkova I, Bratak V, Papezova H, Gold PW, Alesci S, Pacak K. *Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 1678–1682.
44. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass.* N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1623–1630.

Otrzymano: 18.10.2004

Zrecenzowano: 20.05.2005

Przyjęto do druku: 5.09.2005

Adres: Małgorzata Janas-Kozik

I Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii

Śląskiej AM

40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47