

Rola leptyny w zaburzeniach odżywiania się – współczesne poglądy

Role of leptin in eating disorders – current concept

Małgorzata Stachowicz¹, Małgorzata Janas-Kozik²,
Magdalena Olszanecka-Glinianowicz³ Jerzy Chudek⁴

¹Katedra i Zakład Biologii Molekularnej ŚUM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. U. Mazurek

²Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego
Katedry Psychiatrii i Psychoterapii ŚUM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Krupka-Matuszczyk

³Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii ŚUM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Chudek

⁴Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii ŚUM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Chudek

Summary

Eating disorders constitute a dynamically developing group of diseases, in which only some have well-established diagnostic criteria, e.g. anorexia nervosa or bulimia nervosa. Many symptoms of eating disorders are hard to be qualified to any known disorder from that group, and quantity and diversity of symptoms connected to eating grow systematically. It makes the work of clinicians and psychotherapists more difficult, as well as hampers communication between specialists. It is also a challenge for scientists to create new qualifications based on known and theoretical pathomechanisms connected to disruptions in food intake regulation.

Słowa kluczowe: zaburzenia odżywiania się, leptyna, sytość, głód, jadłowstręt psychiczny, bulimia, otyłość

Key words: eating disorders, leptin, satiety, hunger, anorexia nervosa, bulimia nervosa, obesity

Wstęp

Za regulację poboru pokarmu odpowiadają zlokalizowane w podwzgórzcu ośrodki integrujące obwodowe sygnały przekazywane do OUN drogą hormonalną i nerwową (z tkanki tłuszczowej i przewodu pokarmowego) oraz przez różne szlaki neuronalne. W jądrach łukowatym (ARC), przykomorowym (PVN), bocznym (LHA) i brzuszno-przyśrodkowym (VMH) podwzgórzca zlokalizowane są ośrodki sytości i głodu związane przede wszystkim z biologiczną regulacją poboru pokarmu [1]. Ponadto

w jądrze bocznym podwzgórza mieści się ośrodek odpowiadający za hedonistyczny aspekt poboru pokarmu, czyli apetyt (układy kannabinoidowy i opioidowy) [2]. W regulację odczuwania sytości i głodu zaangażowane są również inne szlaki neuroprzekaźnikowe, które uczestniczą także w stabilizacji nastroju. Wzrost aktywności układów dopaminergicznego, $\alpha 2$ -adrenergicznego i GABA-ergicznego nasila uczucie głodu i pobór pokarmu. Natomiast zwiększenie aktywności układów serotonergicznego, β -adrenergicznego i cholinergicznego zwiększa odczucie sytości i zmniejsza pobór pokarmu [1]. Wydaje się, że zarówno te szlaki sygnałowe, jak i szlaki zaangażowane w regulację apetytu mogą być związane z mechanizmami psychologicznymi wpływającymi na pobór pokarmu (układ nagrody i kary).

Złożoność mechanizmów ośrodkowych regulujących pobór pokarmu stwarza możliwość rozwoju licznych postaci zaburzeń odżywiania się, jak również utrudnia opracowanie skutecznych metod ich farmakologicznego leczenia.

Jednym z obwodowych czynników sygnałowych wpływających na hamowanie szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za odczuwanie głodu i stymulujących szlaki związane z odczuwaniem sytości na poziomie podwzgórza jest hormon tkanki tłuszczowej – leptyna.

Celem niniejszego opracowania jest omówienie mechanizmów, poprzez które leptyna uczestniczy w regulacji poboru pokarmu, oraz potencjalnego wykorzystania tego hormonu w leczeniu zaburzeń odżywiania się.

Historia badań nad leptyną

Już w latach 50. XX wieku wysunięto hipotezę, że istnieje hormon regulujący masę ciała poprzez wpływ na podwzgórze. Wykazano także, że u myszy z genetycznie uwarunkowaną otyłością brak jest hormonu sytości. W tym okresie powstała również hipoteza lipostatyczna zakładająca istnienie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy zapasami tłuszczu gromadzonego w organizmie a ośrodkową regulacją przyjmowania pokarmów. Informacja o tych zapasach miała być przekazywana za pomocą obwodowego „sygnału sytości” (czynnika anorektycznego), który przy dostatecznych zapasach energetycznych w organizmie powodowałby ograniczenie przyjmowania pokarmu [3]. Czynniki te zostały zidentyfikowane dopiero w 1994 roku przez Zangę i wsp. [4], którzy zaobserwowali, że mutacja genu *ob* u myszy powoduje otyłość i bezpłodność, a podanie im leptyny zmniejszało przyjmowanie pokarmów i masę ciała oraz przywracało płodność. Jej nazwa wywodzi się z greckiego słowa *leptos* (szczerpy, chudy). Leptyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 16 kDa zbudowanym ze 146 aminokwasów, produktem genu *Ob*.

W 1995 r. Tartaglia i wsp. [5] u innego szczepu myszy z genetycznie uwarunkowaną otyłością (*db/db*) zidentyfikowali gen receptora leptynowego i miejsca jego ekspresji. Wykazali również, że otyłość u tego szczepu myszy jest uwarunkowana mutacją genu receptora leptyny i opornością na ten hormon. Zwierzęta te, mimo zwiększonego stężenia krążącej leptyny, charakteryzowały się nadmiernym poborem pokarmu, obniżoną podstawową przemianą materii, ponadto występowała u nich insulinooporność i hiperinsulinemia oraz rozwijała się cukrzyca typu 2. Podanie syntetycznej leptyny

myszom *ob/ob*, jak również tym z prawidłową masą ciała powodowało zmniejszenie poboru pokarmu, wzrost wydatku energetycznego i obniżenie masy ciała. Natomiast podanie leptyny myszom *db/db* nie skutkowało zmniejszeniem poboru pokarmu i zmniejszeniem masy ciała [6].

Budowa genu kodującego leptynę

Gen kodujący leptynę u człowieka, homologiczny do mysiego genu *ob*, zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7q31.3 i składa się z trzech egzonów rozdzielonych dwoma intronami. Mutacje genu *Leptyny* u ludzi są rzadkie i po raz pierwszy zostały opisane w roku 1997 u pakistańskiego rodzeństwa, u którego stwierdzono mutację polegającą na delecji guaniny w kodonie 133 tego genu. U tych dzieci niskiemu stężeniu leptyny towarzyszyły nadmierne łaknienie, otyłość i zaburzenia procesu dojrzewania, nie obserwowano natomiast zaburzeń gospodarki węglowodanowej [7]. Podskórne podanie rekombinowanej ludzkiej leptyny trojgu dzieciom z mutacją genu *Leptyny* spowodowało zmniejszenie poboru pokarmu (o 45–84%), obniżenie masy ciała – głównie kosztem masy tłuszczu, doszło także do normalizacji stężeń LH i FSH adekwatnej do wieku, nie stwierdzono natomiast zmian poziomu podstawowego wydatku energetycznego [8].

Źródła krążącej leptyny i czynniki wpływające na jej stężenia

Dominującym źródłem krążącej leptyny (LEP) są zróżnicowane adipocyty tkanki tłuszczowej. Mniejsze ilości leptyny wydzielają: łożysko, błona śluzowa żołądka, nabłonek jelita cienkiego, wątroba, komórki szpiku kostnego, mięśnie szkieletowe, przysadka oraz podwzgórze [9]. Leptyna krąży we krwi w postaci wolnej i związanej z białkami osocza. U ludzi wykryto trzy frakcje białek wiążących leptynę. Ich masę cząsteczkową oszacowano na około 176, 240 i 450 kDa. Leptyna we krwi obwodowej krąży również w postaci związanej z rozpuszczalną formą receptora leptyny – ObRe [10]. Stężenie leptyny w osoczu jest wprost proporcjonalne do masy tłuszczu. U kobiet o takim samym współczynniku masy ciała (BMI), jak u mężczyzn, stężenie leptyny w surowicy krwi jest 2–3 razy wyższe, co należy tłumaczyć odmienną dystrybucją tkanki tłuszczowej (leptyna wydzielana jest w większych ilościach przez tkankę tłuszczową podskórną niż trzewną). Wydzielanie leptyny przez tkankę tłuszczową jest również zależne od hormonów płciowych (estrogeny stymulują jej syntezę, a androgeny hamują). Między innymi z tego powodu stężenie krążącej leptyny w okresie prokreacyjnym jest wyższe u kobiet w porównaniu z mężczyznami, a w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie obniża się [11]. Wzrost stężenia w osoczu tego hormonu obserwuje się również w okresie ciąży, największy w drugim tryestrze, a po porodzie znacznie się obniża. Wzrost stężenia leptyny w czasie ciąży jest nie tylko efektem przyrostu masy ciała, ale również wytwarzania tego hormonu przez łożysko i rozwijający się płód. Czynnikiem stymulującym syntezę leptyny w okresie ciąży są zwiększone stężenia insuliny i estrogenów. Sugeruje się, że zmniejsz-

szenie się stężenia leptyny po porodzie ma na celu ograniczenie płodności w okresie połogu [12].

Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu. Najwyższe jej stężenia we krwi obserwuje się w godzinach nocnych (24.00–2.00), a najniższe w godzinach porannych (między 8.00 a 9.00) [13].

Leptyna jest ważnym czynnikiem uczestniczącym w procesie reprodukcji. Jak już wspomniano, brak leptyny u myszy ob/ob i brak odpowiedzi receptorowej na jej działanie u myszy db/db powodowały, obok hiperfagii i otyłości, niepłodność. Natomiast podanie egzogennej leptyny przywracało płodność tylko u myszy ob/ob [14, 15]. Wzrost stężenia krążącej leptyny u chłopców i dziewcząt w okresie dojrzewania uczestniczy w aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, stymulując uwalnianie gonadoliberyny [16]. Jak się okazuje, to właśnie leptyna jest czynnikiem potwierdzającym hipotezę, którą w latach 70. XX wieku sformułowali Frisch i Revelle, o istnieniu krytycznej masy ciała, której osiągnięcie jest niezbędne do wystąpienia kolejnych etapów pokwitania [17]. Leptyna reguluje również funkcję osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej w okresie reprodukcyjnym zarówno przez wpływ na podwzgórzowe uwalnianie gonadoliberyny, jak i przez aktywację swoich receptorów w komórkach przysadki, zwiększając wydzielanie FSH i LH [18, 19]. W stanie wyniszczenia organizmu, np. u kobiet z jadłowstrętem psychicznym, przy zbyt niskim odsetku tłuszczu i bardzo niskich stężeniach krążącej leptyny dochodzi do wtórnego braku miesiączki, co zapobiega zajściu w ciążę w warunkach długotrwałego głodu [20].

Receptor leptyny w przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowego

U ludzi receptor leptyny kodowany jest przez gen *Ob-R* zlokalizowany na chromosomie 1p31 [10]. Receptor ten występuje w kilku izoformach błonowych: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf i rozpuszczalnej Ob-Re [21]. Frühbeck [9] uważa, że kryterium podziału izoform na długą (Ob-Rb) i krótkie (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf) stanowi zróżnicowana długość domeny wewnątrzkomórkowej, która zawiera bogaty w prolinę motyw *box1*, który jest konieczny dla wiązania i aktywacji kinazy Janus (JAK1). Aktywacja JAK1 stanowi pierwsze ogniwo przekazu sygnału leptyny w komórce. Poza wewnątrzkomórkową domeną, wszystkie izoformy receptora leptyny, z wyjątkiem Ob-Re, posiadają w swojej budowie domenę zewnątrzkomórkową i domenę przezbłonową [9]. Długa izoforma Ob-Rb posiada w obrębie wewnątrzkomórkowej domeny trzy konserwatywne reszty tyrozynowe (Tyr 985, Tyr 1077 i Tyr 1138), które wykazują różną zdolność aktywowania przekazu sygnału w komórce i określają plejotropową naturę receptorów leptyny. Leptyna łączy się na powierzchni komórki z receptorem Ob-Rb i powoduje dimeryzację cząsteczek receptora, aktywując poprzez transfosforylację kinazy JAK2, co w dalszej kolejności prowadzi do fosforylacji reszt tyrozynowych w obrębie wewnątrzkomórkowej domeny Ob-Rb [22]. Badania Myersa [21] dowodzą, że reszty Tyr 985 i Tyr 1138 ulegają fosforylacji podczas aktywacji w komórce sygnału za pośrednictwem Ob-Rb, natomiast reszta Tyr 1077 nie ulega fosforylacji i nie bierze udziału w przekazie sygnału. Fosforylowane reszty tyrozynowe Ob-Rb stanowią miejsca przyłączenia

białek sygnałowych. Za pośrednictwem reszty tyrozynowej Tyr 958 w komórce zostaje uruchomiony szlak przekazu sygnału ERK1/2 – szlak kinaz regulowanych przez sygnały zewnątrzkomórkowe (extracellular signal-regulated kinases), a także przekaz sygnału za pośrednictwem kaskady kinaz białkowych aktywowanych przez czynniki mitogenne – MAPK (mitogen activated protein kinases) [21]. Kinazy MAPK przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do fosforylacji i aktywacji czynników transkrypcyjnych, takich jak c-jun, c-fos, c-myc, erg-1, a w konsekwencji do indukcji ekspresji genów związanych z procesami proliferacji i różnicowania komórkowego [9]. Według Myersa [21] fosforylowana reszta Tyr 985 stanowi także miejsce przyłączania się białka hamującego przekaz sygnału – białka SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3). Przyłączenie białka SOCS3 do reszty Tyr 985 znosi sygnał przekazywany za pośrednictwem Ob-Rb z powodu braku możliwości przyłączenia się JAK2 do receptora. Ponadto w innych badaniach prowadzonych na hodowlach komórkowych zaobserwowano, że przyłączenie leptyny do Ob-Rb pośredniczy w autofosforylacji reszt tyrozynowych substratów receptora insuliny i aktywacji szlaku kinazy 3 fosfatydyloinozytolu (PI3-K). Proces ten jest niezależny od fosforylacji reszt tyrozynowych w obrębie Ob-Rb [21].

Ob-Rb występuje w jądrach podwzgórza, w których zlokalizowane są ośrodki sytości i głodu: łukowatym, brzuszno-przyśrodkowym, bocznym, przykomorowym, a także w jądrze nadwzrokowym. Natomiast krótka izoforma Ob-Ra (z 34-aminokwasową domeną wewnątrzkomórkową), pełniąca funkcję transportową, zlokalizowana jest przede wszystkim w splocie naczyniówkowym mózgu, podwzgórzu, płucach, nerkach i tkance tłuszczowej. Receptor ten odgrywa kluczową rolę w transporcie leptyny przez barierę krew-mózg. Kolejna krótka izoforma Ob-Rc z 32-aminokwasową domeną wewnątrzkomórkową występuje głównie w śródbłonku naczyń mózgowych oraz splotu naczyniówkowego mózgu, ale także w korze mózgowej, mózdzku, wątrobie i płucach. Pełni ona funkcję transportową i uczestniczy w przenikaniu leptyny przez barierę krew-mózg [23].

Rola leptyny w regulacji poboru pokarmu

Obecnie wiadomo, że kluczowe szlaki ośrodków sytości i głodu zlokalizowane są w jądrze łukowatym (ARC). W jednym rodzaju neuronów są produkowane neuropeptydy Y (NPY) i antagonisty receptora melanokortynowego – białko Agouti (AgRP), które są głównymi neurotransmiterami odpowiedzialnymi za powstawanie uczucia głodu. Natomiast w drugim rodzaju neuronów dochodzi do wytworzenia z proopiomelanokortyny (POMC) neurotransmiterów stymulujących odczuwanie sytości, takich jak hormon melanotropowy (α -MSH) i peptyd, którego transkrypcja jest regulowana przez kokainę i amfetaminę (cocaine and amphetamine regulated transcript – CART) [24]. Neurony jądra łukowatego tworzą anatomiczno-funkcjonalne połączenia z innymi rejonami podwzgórza, takimi jak jądro przykomorowe (PVN), jądro podwzgórzowe boczne (LHA) i jądro brzuszno-przyśrodkowe (VMH). Receptory dla melanokortyny typu 4 (MC4R) zlokalizowane na terenie jądra brzuszno-przyśrodkowego są aktywowane przez POMC i CART, co skutkuje odczuwaniem sytości. Z drugiej strony

AgRP i NPY stymulują uwalnianie oreksyn A i B oraz hormonu koncentrującego melaninę (MCH) w obrębie jądra bocznego podwzgórza, a co za tym idzie nasilenie odczuwania głodu [25].

Jak już wspomniano, ekspresję Ob-Rb stwierdzono w ARC, VMH, LHA, PVN i jądrze nadwzrokowym. Fizjologicznie stymulacja Ob-Rb w ARC przez leptynę i uruchomienie wewnątrzkomórkowej kaskady przekazywania sygnału z udziałem kinaz JAK i czynników transkrypcyjnych STAT hamuje ekspresję genu NPY i AgRP oraz syntezę tych neuroprzekaźników. Dodatkowo leptyna i insulina powodują hiperpolaryzację neuronów syntezujących NPY i AgRP, poprzez aktywację ATP – zależnych kanałów potasowych i również w tym mechanizmie zmniejszają ich wytwarzanie [26, 27]. W tych mechanizmach leptyna hamuje szlaki odpowiedzialne za odczuwanie głodu (zmniejszenie wytwarzania MCH i oreksyn w LHA). Jednak u osób otyłych dochodzi do zaburzenia tych regulacji, prawdopodobnie w wyniku rozwoju leptynooporności. Wspomniane powyżej hormony długo działającej osi regulującej pobór pokarmu nie są jedynymi czynnikami wpływającymi na wydzielanie tych neuroprzekaźników. Również hormony przewodu pokarmowego (krótka działająca oś regulacji poboru pokarmu) wpływają na wydzielanie NPY i AgRP. Hormony odpowiedzialne za odczuwanie sytości, takie jak GLP-1, PYY, PP, CCK i OXM, hamują ich wydzielanie, natomiast grelina regulująca odczuwanie głodu je stymuluje [28–31].

W regulacji poboru pokarmu uczestniczy także układ kannabinoidowy. Aktywacja tego układu jest związana głównie z poszukiwaniem i spożywaniem smacznych potraw oraz z odczuwaniem przyjemności związanej z ich zjedzeniem. Ten rodzaj zachowania związany z przyjmowaniem pokarmu nazywany jest apetytem. Oreksynogeniczne działanie układu kannabinoidowego jest synergistyczne z funkcją układu opioidowego. Leptyna hamuje aktywność układu kannabinoidowego niezależnie od wpływu na wydzielanie NPY i AgRP, aktywując Ob-Rb w jądrze bocznym podwzgórza [32].

Dodatkowym mechanizmem, poprzez który leptyna wpływa na ośrodkową regulację poboru pokarmu, jest hamowanie podwzgórzowej syntezy i wydzielania greliny. Co więcej, ośrodkowa synteza greliny jest zmniejszana przez PYY i CCK [33].

Jak pokazano powyżej, leptyna stanowi tylko jedno z obwodowych ogniw wpływających na aktywność ośrodkowych szlaków regulujących pobór pokarmu, a odczuwanie sytości i głodu jest regulowane przez złożone interakcje hormonów i neuroprzekaźników.

Leptyna i otyłość

Leptyna jako hormon tkanki tłuszczowej jest kluczowym negatywnym regulatorem poboru pokarmu. Upośledzenie wydzielania leptyny (myszy ob/ob), jak i brak czynnych receptorów leptyny (myszy db/db) powoduje u zwierząt hiperfagię i rozwój otyłości [34]. Centralne podanie leptyny myszom z mutacją ob/ob zmniejsza pobór pokarmu poprzez wpływ na receptory zlokalizowane w podwzgórzu, zwiększa wydatek energetyczny i powoduje zmniejszenie masy ciała [35, 36]. Takiego działania egzogennej leptyny nie obserwowano po podaniu jej myszom db/db.

W innym modelu eksperymentalnym stwierdzono, że leptyna podana obwodowo hamowała pobór pokarmu tylko w przypadku wyjściowo niskiego jej stężenia we krwi, lecz nie w przypadku zwierząt z otyłością wyindukowaną dietą (diet-induced obesity – DIO) z wysokimi poziomami krążącej leptyny [37]. Dlatego powinniśmy mówić raczej o stymulującym pobór pokarmu niskim stężeniu krążącej leptyny (bezwzględny niedobór) jako sygnale informującym mózg o braku zapasów energetycznych, który został wykształcony w toku ewolucji, aby zabezpieczyć organizm przed wyniszczeniem. Jednak wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wskazują, że czynnikiem stymulującym pobór pokarmu jest również obniżenie stężenia leptyny w surowicy obserwowane po istotnej redukcji masy ciała (niedobór względny). Może to być jeden z mechanizmów tłumaczących zwiększone odczuwanie głodu u osób podejmujących próby redukcji masy ciała i przyczyniających się do wstępowania ponownego przyrostu masy ciała (efekt jo-jo) [38].

Eksperymenty przeprowadzone na zwierzętach i obserwowane podwyższone stężenia krążącej leptyny u 90–95% osób otyłych doprowadziły do wysunięcia hipotezy o „oporności na leptynę” [39]. Według różnych hipotez mechanizm „oporności na leptynę” miał wiązać się z jej upośledzonym przenikaniem przez barierę krew-mózg [40] i upośledzeniem aktywacji szlaków wewnątrzkomórkowych. Ta hipoteza nie została ostatecznie potwierdzona.

Leptyna w jadłowstręcie psychicznym (AN) i bulimii (BN)

W pierwszych badaniach u pacjentów z AN i BN wykazano, że stężenie leptyny w tych grupach pacjentów jest obniżone proporcjonalnie do zmniejszenia zapasów tłuszczu, co wskazuje na brak zaburzeń fizjologicznych mechanizmów regulujących jej wydzielanie [41–43]. U tych pacjentów niskie stężenie leptyny jest przyczyną braku miesiączki z powodu zaburzeń aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej. Leczenie żywieniowe u tych chorych powoduje zwiększenie stężenia leptyny w surowicy i przywraca normalne miesiączkowanie [44].

Stałe odczucie sytości utrzymuje się pomimo niskiego poziomu leptyny zarówno w typie restrykcyjnym (AN-R), jak i typie bulimiczno-wydalającym (AN-BW) [45]. Nie wydaje się również, aby zaburzenia osi jelito-mózg, w tym wydzielanie greliny, obestatyny, neuropeptydu YY, GLP-1, miały mieć istotne znaczenie u pacjentów z AN i BN, jednak opisano pewne ich zaburzenia [46–48]. Dlatego zaburzenia zwyczajów żywieniowych w AN i BN zostały patofizjologicznie powiązane z dysfunkcją mechanizmu nagrody. Sugeruje się, że obserwowane zmiany stężeń krążącej leptyny w AN i BN mogą stanowić homeostatyczną adaptację do niedożywienia i nie przyczyniać się do rozwoju i utrzymania nieprawidłowych zaburzeń poboru pokarmu, takich jak głodzenie się prowadzące do wyniszczenia i napadowe obżarstwo [49].

Podsumowanie

Aktywacja szlaków ośrodkowych zależnych od leptyny jest tylko jednym z ogniw złożonego mechanizmu regulacji poboru pokarmu. Wzrost wydzielania leptyny u osób otyłych nie chroni przed dalszym przyrostem masy ciała z powodu rozwijającej się oporności na działanie krążącej leptyny. Mechanizm rozwoju tej oporności jest jeszcze

ślabo poznany. Natomiast zarówno bezwzględny, jak i względny niedobór leptyny (spowodowany zmniejszeniem masy ciała) stymuluje pobór pokarmu. Mechanizm ten może utrudniać trwałe zmniejszenie nadmiernej masy ciała i częściowo odpowiadać za wystąpienie efektu „jo-jo”. Z drugiej strony niskie stężenie leptyny u chorych z jadłowstrętem psychicznym i bulimią nie stymuluje poboru pokarmu.

Zmiany wydzielania leptyny w zaburzeniach odżywiania się odzwierciedlają jedynie zasoby tłuszczu. Dlatego kwestia regulacji poboru pokarmu ciągle stanowi otwarty obszar badawczy, a nowe odkrycia mogą zmienić perspektywę spojrzenia na problematykę zaburzeń odżywiania się.

Роль лептина в нарушениях питания – современные взгляды

Содержание

Нарушения питания являются динамически развивающуюся группу болезней, в которой только немногие причислены к обще обязывающим критериям диагностики, нп. психическая анорексия и булимия. Много симптомов в спектре нарушений питания нельзя причислить до никакой медицинской единицы, а число и разнообразность симптомов, связанных с нарушением питания систематически возрастает. Это затрудняет работу клиницистов и психотерапевтов и создает проблемы коммуникации между специалистами. Также и для научных работников является полем исследований новых классификаций явления, опирающихся на известных и предполагаемых патомеханизмов принимающих участие в регуляции приема и периваривания пищевых продуктов.

Ключевые слова: нарушения питания, лептин, насыщение, голод, психическая анорексия, булимия, ожирение

Rolle von Leptin in Essstörungen – zeitgenössische Einsichten

Zusammenfassung

Die Essstörungen bilden eine dynamisch variierende Gruppe von Krankheiten, in der nur für wenige die allgemein geltenden diagnostischen Kriterien festgesetzt wurden, z.B. Anorexia nervosa oder Bulimie. Viele Symptome aus dem Bereich der Essstörungen kann man zu keiner der bekannten Krankheitseinheiten in dieser Gruppe der Störungen einordnen, und die Zahl und Unterschiedlichkeit der Symptome von Essstörungen steigt systematisch. Es macht die Arbeit der klinischen Ärzte und Psychotherapeuten schwer, es entstehen Probleme bei der Kommunikation zwischen den Fachärzten. Es bildet such eine Herausforderung für die Wissenschaftler zur Bildung neuer Teilungen, die sich auf bekannten und angenommenen Pathomechanismen stützen, die an den Störungen der Regulation der Nahrungseinnahme teilnehmen.

Schlüsselwörter: Essstörungen, Leptin, Sättigkeit, Hunger, Anorexia nervosa, Bulimie, Adipositas

Le rôle de leptine dans les troubles des conduites alimentaires – conceptions contemporaines

Résumé

Les troubles des conduites alimentaires forment un groupe de troubles changeant dynamiquement dont seulement certains ont les critères diagnostiques établis par ex. anorexie nerveuse ou boulimie. On ne peut pas qualifier plusieurs symptômes des troubles des conduites alimentaires comme typiques à ces maladies et la quantité et la diversité de ces symptômes augmentent toujours. Tout cela rend plus difficile le travail des spécialistes –cliniciens et thérapeutes en incitant à la fois les chercheurs à créer les nouvelles qualifications basant sur les pathomécanismes connus ou supposés liés avec les troubles des conduites alimentaires.

Mots clés : trouble des conduites alimentaires, leptine, satiété, faim, anorexie nerveuse, boulimie nerveuse, obésité

Piśmiennictwo

1. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. *Neuroendocrine control of food intake*. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2008; 18: 158–168.
2. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. *The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance*. Endocr. Rev. 2006; 27: 73–100.
3. Ahima RS, Flier JS. *Leptin*. Annu. Rev. Physiol. 2000; 62: 413–437.
4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 1994; 372: 425–432.
5. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R. i wsp. *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R*. Cell 1995; 83: 1263–1271.
6. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T. i wsp. *Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice*. Science 1995; 269: 540–543.
7. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ. i wsp. *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature 1997; 387: 903–908.
8. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM i wsp. *Beneficial effect of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency*. J. Clin. Invest. 2002; 110: 1093–1103.
9. Frühbeck G. *Intracellular signalling pathways activated by leptin*. Biochem. J. 2006; 1: 7–20.
10. Walczewska A. *Leptyna – nowy hormon*. Endokrynol. Pol. 2000; 51: 125–148.
11. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F. i wsp. *Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 3424–3427.
12. Henson MC, Castracane VD. *Leptin in pregnancy: an update*. Biol. Reprod. 2006; 74: 218–229.
13. Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB. i wsp. *Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1998; 95: 2541–2546.
14. Chehab FF, Lim ME, Ronghua L. *Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin*. Nat. Genet. 1996; 12: 318–312.
15. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D. i wsp. *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. Nature 1998; 392: 398–401.
16. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. *Serum leptin through childhood and adolescence*. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997; 46: 727–733.
17. Frisch RE, Revelle R. *Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events*. Science 1970; 169: 397–399.
18. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. *Role of leptin in hypothalamic-pituitary function*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1997; 94: 1023–1028.
19. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjørbak C, Flier JS. *Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways*. J. Biol. Chem. 2000; 275: 36124–36133.
20. Mantzos CS. *Role of leptin in reproduction*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000; 900: 174–183.
21. Myers MG Jr. *Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology*. Recent Prog. Horm. Res. 2004; 59: 287–304.

22. Hekerman P, Zeidler J, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Lavens D, Tavernier J. i wsp. *Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines*. FEBS J. 2005; 272: 109–119.
23. Sahu A. *Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance*. Front. Neuroendocrinol. 2004; 24: 225–253.
24. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. *Neuroendocrine regulation of eating behavior*. J. Endocrinol. Invest. 2002; 25: 836–854.
25. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. *Neuroendocrine control of food intake*. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2008; 18: 158–168.
26. Schwartz D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. *Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels*. J. Clin. Invest. 1996; 98: 1101–1106.
27. Adam CL, Archer ZA, Findlay PA, Thomas L, Marie M. *Hypothalamic gene expression in sheep for cocaine- and amphetamine-regulated transcript, pro-opiomelanocortin, neuropeptide Y, agouti-related peptide and leptin receptor and responses to negative energy balance*. Neuroendocrinology 2002; 75: 250–256.
28. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL. i wsp. *The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis*. Neuron. 2003; 37: 649–661.
29. Challis BG, Pinnock SB, Coll AP, Carter RN, Dickson SL, O'Rahilly S. *Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003; 311: 915–919.
30. Furuse M, Matsumoto M, Okumura J, Sugahara K, Hasegawa S. *Intracerebroventricular injection of mammalian and chicken glucagon-like peptide-1 inhibits food intake of the neonatal chick*. Brain Res. 1997; 755: 167–169.
31. Wynne K, Bloom SR. *The role of oxyntomodulin and peptide tyrosine-tyrosine (PYY) in appetite control*. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006; 2: 612–620.
32. Cota D, Marsicano G, Lutz B. *Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2003; 27: 289–301.
33. 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.
34. Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, Mombaerts P, Friedman JM. *Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity*. J. Clin. Invest. 2001; 108: 1113–1121.
35. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. *Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks*. Science 1995; 269: 546–549.
36. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M, Yada Y. *Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding*. Endocrinology 2008; 149: 1295–1301.
37. Schulz C, Pauus K, Jöhren O, Lehnert H. *Intranasal leptin reduces appetite and induces weight loss in rats with diet-induced obesity (DIO)*. Endocrinology 2012; 153: 143–153.
38. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S. i wsp. *Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight*. J. Clin. Invest. 2005; 115: 3579–3586.
39. Friedman JM, Halaas L. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature 1998; 395: 763–770.

40. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. i wsp. *Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting.* J. Clin. Invest. 1996; 98: 1277–1282.
41. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E. i wsp. *Serum leptin levels in women with anorexia nervosa.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 3861–3863.
42. Ferron F, Considine RV, Peino R, Lado IG, Dieguez C, Casanueva FF. *Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease.* Clin. Endocrinol. (Oxf). 1997; 46: 289–293.
43. Janas-Kozik M, Stachowicz M, Krupka-Matuszczyk I, Szymshal J, Krysta K, Janas A. i wsp. *Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa.* Regul. Pept. 2011; 168: 5–9.
44. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A, Vargas D, Gussinye M, Carrascosa A. *Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa.* Mol. Psychiatry 1998; 3: 544–547.
45. 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).* Katowice: Śląski Uniwersytet Medyczny; 2007.
46. Sedlackova D, Kopeckova J, Papezova H, Hainer V, Kvasnickova H, Hill M. i wsp. *Comparison of a high-carbohydrate and high-protein breakfast effect on plasma ghrelin, obestatin, NPY and PYY levels in women with anorexia and bulimia nervosa.* Nutr. Metab. (Lond). 2012; 9: 52.
47. Germain N, Galusca B, Grouselle D, Frere D, Billard S, Epelbaum J. i wsp. *Ghrelin and obestatin circadian levels differentiate bingeing-purging from restrictive anorexia nervosa.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 3057–3062.
48. Germain N, Galusca B, Le Roux CW, Bossu C, Ghatei MA, Lang F. i wsp. *Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide I, ghrelin, and leptin.* Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85: 967–971.
49. Monteleone P, Maj M. *Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: Beyond the homeostatic control of food intake.* Psychoneuroendocrinology 2013; 38: 312–330.

Adres: Małgorzata Janas-Kozik
Oddział Kliniczny Psychiatrii
i Psychoterapii Wieku Rozwojowego
Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II
41-218 Sosnowiec, ul. Gabrieli Zapolskiej 3

Otrzymano: 21.07.2012
Zrecenzowano: 22.12.2012
Otrzymano po poprawie: 26.05.2013
Przyjęto do druku: 9.08.2013