

Joanna Dytfeld, Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Hormony przewodu pokarmowego regulujące łaknienie: oś jelito–mózg

Gut hormones regulating satiety: the gut–brain axis

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 2, s. 24–30

STRESZCZENIE

Otyłość i jej powikłania stanowią narastający problem zdrowia publicznego. W ciągu ostatnich kilkunastu lat nastąpił rozwój wiedzy na temat mechanizmów homeostatycznych regulujących masę ciała. Szczególną uwagę zwraca się na kontrolę spożywania pokarmów odbywającą się za pośrednictwem hormonów przewodu pokarmowego. Większość z nich powoduje zakończenie posiłku, dlatego też nazywane są sygnałami sytości. Należą do nich między innymi: cholecystokina, peptyd (PYY), peptyd glukagonopodobny-1. Jedynym znanym czynnikiem stymulującym łaknienie pochodzącym z przewodu pokarmowego jest grelina. Wprawdzie nie ma skutecznego lekarstwa na pandemię otyłości, jednak wykorzystanie wiedzy na temat ich działania może stworzyć nowe pole działań terapeutycznych w zakresie otyłości i nadwagi.

Słowa kluczowe: PYY, grelina, GLP-1, otyłość, hormony jelitowe

Przeżycie gatunku zależy przede wszystkim od instynktu zdobywania pożywienia. Przodkowie współczesnego człowieka mogli przeżyć dzięki odkładaniu nadmiarów tkanki tłuszczowej w czasach, kiedy pokarmu było za dużo, a korzystali z nich w okresach głodu. Te wykształcone przez ewolucję mechanizmy

ABSTRACT

Obesity and associated complications represent significant public health problem. Many advances have been made in the understanding of the homeostatic system that regulates body weight. In particular, much attention is focused on feeding control by the gastrointestinal tract hormones. Most of them cause meal termination and hence are called satiety signals. This group comprises cholecystokinin, PYY, GLP-1. The single gut-derived hormone that increases appetite discovered to date is ghrelin. Currently there is no effective cure to the pandemic of obesity. Practical use of the knowledge about gut hormones may offer an effective antiobesity therapy.

Key words: PYY, ghrelin, GLP-1, obesity, gut hormones

umożliwiające przetrwanie obecnie powodują, że człowiek jest nadmiernie podatny na rozwój nadwagi i otyłości. W ciągu ostatnich dwóch dekad w większości rozwiniętych krajów świata obserwuje się wzrost ich częstości. Otyłość — w 1997 roku uznana przez WHO za epidemię — w Polsce — jak wykazało badanie NATPOL-PLUS — dotyczy 19% osób obu płci w wieku 19–94 lat [1]. Liczba Amerykanów z otyłością w ciągu 20 lat zwiększyła się o połowę [2]. W świetle narastającej liczby powikłań wynikających z otyłości zrozumienie mechanizmów homeostatycznych regulujących masę ciała stanowi ważny obszar zainteresowania naukowców.

Adres do korespondencji: lek. med. Joanna Dytfeld
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego AM
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (061) 854 93 78, faks: (061) 847 85 29
e-mail: dytfeld@poczta.onet.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 24.01.2005 Przyjęto do druku: 30.04.2005

Stały bilans energetyczny organizmu wynika z równowagi między energią „przyjętą” (na co wpływa stopień odczuwanego łaknienia i kaloryczność przyjętych pokarmów) a wydatkiem energetycznym. Przyjmuje się, że procesy te są regulowane przez ośrodkowy układ nerwowy, gdzie głównymi obszarami przyjmującymi bodźce są pień mózgu i jądro łukowate podwzgórza. One z kolei są stymulowane sygnałami płynącymi zarówno bezpośrednio drogą krwi, jak i z innych części mózgu. W obrębie jądra łukowatego szeroko pojęta kontrola poboru pożywienia odbywa się poprzez interakcje między neuronami wykazującymi ekspresję substancji oreksygennych (neuropeptyd Y — NPY, białko agouti) i anoreksygennych (hormon stymulujący melanocyty α — α MSH, peptyd CART). Obecnie intensywnie bada się mechanizmy neurohormonalne, które bezpośrednio prowadzą do aktywacji tych obszarów mózgu, ponieważ docierają tam bodźce pozytywnie i negatywnie wpływające na przyjmowanie pokarmu. Są to zarówno bodźce informujące o długofalowych zasobach energetycznych organizmu, które dostarczają na przykład insulina czy leptyna, jak i sygnały informujące o energii dostarczonej w czasie ostatniego posiłku, a także tej dostępnej „od zaraz”. Wiele z nich dociera z przewodu pokarmowego, w większości informując ośrodki w mózgu o osiągnięciu stanu nasycenia i wpływając na przerwanie jedzenia, dlatego nazywa się je „sygnałami sytości” (np. cholecystokinina) [3]. Dotychczas tylko jednej substancji endogennej wydzielanej przez przewód pokarmowy, grelinie, przypisano działanie odwrotne, czyli stymulujące przyjmowanie pokarmu. W ciągu ostatnich 30 lat wiedza na temat sygnałów płynących z przewodu pokarmowego znacznie się poszerzyła, co może bezpośrednio wpływać na rozwój nowych środków terapeutycznych w walce z otyłością.

Peptyd YY

Peptyd PYY (PYY, *peptide YY*) — określane niekiedy jako peptyd tyrozyna tyrozyna — wyizolowano z ekstraktów szczurzej okrężnicy w 1982 roku. Jego nazwa wywodzi się od cząsteczki tyrozyny — w międzynarodowej nomenklaturze określanej jako Y — znajdującej się zarówno na końcu C, jak i N peptydu [4]. Peptyd PYY, linearna cząsteczka 36-aminokwasowa, wchodzi w skład rodziny polipeptydów trzustkowych, w której oprócz niego znajduje się neuropeptyd Y (NPY) oraz polipeptyd trzustkowy (PP, *pancreatic polypeptide*). Peptyd PYY jest syntezowany i wydzielany przez komórki L jelita krętego i okrężnicy [4, 5]. Poprzez odcię-

cie dwóch aminokwasów od końca reszty aminowej powstaje forma PYY 3–36, stanowiąca większość wykrywanej w surowicy immunoreaktywnej formy PYY [6]. Przekształcenia tego dokonuje enzym dipeptydyloza peptydaza-IV (DPP-IV, inaczej CD26), enzym związany z błonami, szeroko rozpowszechniony w tkankach ludzkich i zwierzęcych [7]. Receptory, które są odpowiedzialne za działanie PYY należą do rodziny receptora NPY i formują się w sześć podtypów (Y1–Y6). Pełna forma PYY, czyli PYY 1–36, jest agonistą receptora Y1 i Y2 i należy do silnych czynników oreksygennych [8]. Peptyd PYY 3–36 jest natomiast wysoce specyficznym agonistą presynaptycznego receptora Y2 i hamuje przyjmowanie pokarmu [9].

W 1993 roku po raz pierwszy wykazano, że dożylnie podanie tego peptydu hamuje przyjmowanie pokarmów [8]. W 2002 roku Batterham i wsp. [9] po raz pierwszy postawili tezę, że PYY 3–36 może — działając na receptor Y2 zlokalizowany w neuronach jądra łukowatego — hamować oreksygenne działanie NPY i w ten sposób zmniejszać apetyt. W celu oceny działania PYY 3–36 przeprowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, z udziałem zdrowych ochotników będących na czczo. Kiedy podano im dożylnie PYY 3–36 i uzyskano stężenia odpowiadające posiłkowemu, w ciągu następnych 24 godzin przyjmowanie pokarmów spadło, o 33%. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach. Uznano więc, że postprandialna sekrecja PYY, działając *via* jądro łukowate, odpowiada za hamowanie łaknienia, stanowi więc najprawdopodobniej istotny obwodowy sygnał nasycenia. Dowodem na pośrednictwo receptora NPY w opisanych interakcjach jest wykazanie, że myszy pobawione receptora Y2 (szczep Y2r-null) pod wpływem infuzji PYY 3–36 nie sygnalizowały zmniejszonego łaknienia [10]. Podanie innego specyficznego agonisty receptora Y2 także powodowało zahamowanie apetytu [9]. Ponadto zaobserwowano, że obwodowe podanie PYY 3–36 powoduje wzrost immunoreaktywności wskaźnika aktywacji neuronalnej c-fos w jądrze łukowatym i zmniejsza tam ekspresję mRNA dla NPY [9]. Dodanie PYY 3–36 do pobranych *ex vivo* tkanek szczurzego podwzgórza hamowało sekrecję NPY, a stymulowało — hormon stymulujący melanocyty α (α MSH, *alfa-melanocyte-stimulating hormone*) [9].

Działania te, co podkreśla się jednoznacznie, dotyczą głównej krążącej formy PYY — PYY 3–36. Pełna forma peptydu PYY podana dokomorowo, a więc nieulegająca przekształceniu enzymatycznemu, wywiera działanie zupełnie odwrotne — oreksygenne [11].

Sekrecja PYY z komórek jelita jest wprost proporcjonalna do kaloryczności spożytego pożywienia —

tluszczce i cukry pokarmowe uważa się za stymulatory wydzielania PYY [12]. Stężenie peptydu wzrasta 15 minut po przyjętym posiłku, godzinę po jedzeniu osiąga szczyt stężenia i pozostaje podwyższone przez następne 6 godzin; w tym czasie składniki odżywcze mogą dotrzeć do światła jelita [5, 13]. Jego stężenia są niższe rano i wzrastają po każdym posiłku — w największym stopniu po najbardziej obfitym [14].

Ostatnio porównywano stężenie PYY 3–36 między grupą szczupłych oraz otyłych ochotników. Wykazano, że u otyłych występuje niższe stężenie tego peptydu na czczo [15]. Również poposiłkowy wzrost stężenia peptydu w grupie otyłych jest mniej zaznaczony. Zatem istnienie otyłości można tłumaczyć upośledzoną „sygnalizacją” anoreksygenną z obszaru jelita, która w następstwie powoduje nadmierne łaknienie i przyrost masy ciała. Jednak badania uczonych brytyjskich udowodniły, że skumulowany dowód kaloryczny po infuzji PYY 3–36 u osób szczupłych był o 31% ($p < 0,0001$) zmniejszony, u otyłych natomiast — o 30% ($p < 0,0005$). To zmniejszenie apetytu widoczne było zarówno tuż po zakończeniu infuzji, jak i na podstawie prowadzonego przez następne 24 godziny dzienniczka dietetycznego [15]. Wydaje się więc, że otyłość nie wiąże się z opornością na PYY.

Peptyd glukagonopodobny-1

Kolejnym związkiem o dużym znaczeniu w regulacji łaknienia wydaje się peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), który powstaje przez posttranslacyjną modyfikację dużej cząsteczki prekursorowej — proglukagonu w obrębie komórek L jelita krętego, okrężnicy, komórek A trzustki oraz w wielu obszarach ośrodkowego układu nerwowego — podwzgórz, wzgórz, przysadce i rdzeniu przedłużonym [16]. Jest wydzielany w dwóch postaciach: jako GLP-1 (7–37) oraz GLP-1 (7–36). Następnie w ciągu bardzo krótkiego czasu (ok. 2 min) jest przekształcany przez dwupeptydylopeptydazę IV (DPP-IV, *dipeptidyl peptidase IV*) w dwie nieaktywne pochodne — GLP-1 (9–36) oraz GLP-1 (9–37). Receptory dla GLP-1 (GLP-1r) znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym oraz układzie pokarmowym — jelicie oraz w części endokrynnej trzustki [17].

Spożycie pokarmu, szczególnie obfitującego w węglowodany, powoduje sekrecję GLP-1, którego głównym zadaniem jest stymulacja wydzielania insuliny [18], co ma zapobiec okołoposiłkowemu wzrostom glikemii. Ważnym dowodem na rolę GLP-1 w utrzymaniu normoglikemii były badania Scrocchi i wsp. [19], w których stwierdzono, że mutacja nonsensowna w ge-

nie kodującym receptor dla GLP-1 u myszy skutkowa-ła łagodną hiperglikemią na czczo oraz nietolerancją glukozy związaną ze zmniejszoną sekrecją insuliny w odpowiedzi na bodziec glukozowy. Ta cecha GLP-1 może mieć potencjalne zastosowanie terapeutyczne w cukrzycy typu 2 poprzez wpływ na powstawanie związków hamujących DPP-IV i przedłużających „insulinotropowe” działanie GLP-1. Coraz więcej danych wskazuje, że może być to właściwy kierunek badań.

Ostatnio jednak wiele miejsca poświęca się roli GLP-1 w modulowaniu stanu nasycenia. Uwolnienie aktywnych form GLP-1 z jelita następuje w szybkim czasie od spożycia, co sugeruje, że jest to proces niezależny od kontaktu treści pokarmowej z komórkami L. Przeważa opinia, że wpływ na sekrecję peptydu mają raczej sygnały nerwowe i humoralne płynące z bliższych odcinków jelita. GLP-1 upośledza motorykę przewodu pokarmowego, zmniejsza wydzielanie soków żołądkowego i jelitowego, opóźnia opróżnianie żołądka z treści pokarmowej — dlatego też określa się go mianem „hamulca jelitowego” [20]. Dowiedziono, że GLP-1 działa anorektycznie zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Thiele i wsp. [21] udowodnili, że u szczurów po dokomorowym podaniu GLP-1 nastąpiło zmniejszenie przyjmowania pokarmów, zależne od dawki i odwracalne po podaniu antagonisty dla receptora GLP-1 — eksendyny 9–39. Podobnie dożylnie podanie GLP-1 u ludzi — zarówno szczupłych, jak i otyłych, a także chorych na cukrzycę — powodowało krótkotrwałe uczucie sytości [22–24]. W dalszym ciągu toczą się dyskusje na temat, czy peptyd ten działa przez receptory obwodowe czy ośrodkowe. Postuluje się, że znaczenie w hamowaniu apetytu może mieć działanie opóźniające motorykę żołądka, jednak wykazano, że GLP-1 przekracza barierę krew–mózg [25]. Nie można zatem wykluczyć mechanizmów centralnych, ponieważ prawdopodobnie jest ich kilka. Pewien udział przypisuje się aktywacji receptorów w ciele migdałowatym, co powoduje niespecyficzne objawy w postaci szeroko pojętego złego samopoczucia prowadzącego do niechęci do jedzenia [26]. Zwraca się także uwagę na stymulację wykazujących ekspresję hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) neuronów jądra przykomorowego [27]. Niemniej jednak GLP-1 uczestniczy w krótkoterminowej kontroli stanu nasycenia i prawdopodobnie nie wykazuje długofalowego wpływu na masę ciała.

Grelina

Stosunkowo najszerzej badaną substancją wpływającą na łaknienie jest odkryta w 1999 roku grelina [28].

Jej nazwa pochodzi od słów „gre” — przedrostka, który w rodzinie języków indoeuropejskich oznacza „rośnąć”, oraz „relin” — „stymulować wydzielanie”. Grelina jest najsilniejszym jak dotychczas poznanym stymulatorem wydzielania hormonu wzrostu. Jest ona 28-aminokwasowym peptydem, zmodyfikowanym w unikalny sposób — do reszty hydroksylowej w cząsteczce seryny w pozycji trzeciej dodana jest reszta kwasu n-oktaacetylowego. Za przekształcenie odpowiedzialny jest niepoznany dotychczas enzym. Ten rodzaj modyfikacji obserwowano dotychczas w obrębie białek błonowych, natomiast nie w cząsteczkach białek krążących — grelina jest jedynym naturalnie występującym hormonem zmodyfikowany w ten sposób. Prawdopodobnie do wywierania przez grelinę działania endokrynnego koniecznych jest jedynie pięć pierwszych aminokwasów, które muszą zawierać acetylowaną serynę [29]. N-oktaacetylacja jest niezbędna do łączenia się greliny z jej receptorem, należącym do rodziny GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*) i do wywierania przez nią działania biologicznego [28]. Ma także znaczenie w kontekście lipofilności cząsteczki greliny i jej przechodzenia przez barierę krew–mózg. Ekspresję GHS-R wykazano immunohistochemicznie w jądrze łukowatym i innych rejonach podwzgórza [30], ale także w wielu tkankach organizmu, co sugeruje, że grelina może wykazywać jeszcze wiele niezbadanych działań. Do niedawna grelinę niezmodyfikowaną (UAG, *unacylated ghrelin*) uważano za nieaktywną biologicznie, okazało się jednak, że jest inaczej. Krąży w surowicy w stężeniu 2,5-krotnie wyższym niż grelina acylowana (AG, *acylated ghrelin*) [31], hamuje apoptozę kardiomiocytów i komórek śródbłonna oraz promuje adipogenezę w komórkach tłuszczowych szpiku kostnego *in vivo* [32, 33]. Prawdopodobnie więc wybiórczy wobec greliny receptor GHSR1a może być aktywowany przez cząsteczkę greliny niezależnie od acylacji.

Grelina jest produkowana w szczególnych komórkach śluzówki dna żołądka — komórkach X/A [34]. Stanowią one drugą pod względem gęstości populację komórek endokrynnych żołądka u człowieka, jednak ich roli dotychczas precyzyjnie nie poznano. Obecnie badacze skłaniają się ku temu, aby nazywać je „komórkami greliny” (*ghrelin cells*). Nie są one wydzielane ze światła żołądka, a jedynie oplecione siatką naczyń biegnących w błonie śluzowej. Grelina nie jest wydzielana do światła przewodu pokarmowego, lecz bezpośrednio do krwiobiegu. Poza żołądkiem grelina jest produkowana w wątrobie, nerwach, tarczycy, nadnerczach, łożysku oraz innych

tkankach, co powoduje, że po gastrektomii jej stężenie maleje o 65%, aby po pewnym czasie, na skutek wyrównawczej produkcji, powrócić do stężeń wyjściowych [35]. Obecność mRNA greliny wykazano także w komórkach α i β trzustki [36, 37]. Ponadto sugeruje się, że może być ona produkowana przez zupełnie nową populację komórek wyspowych trzustki (komórki ϵ). Wierup i wsp. [38] wykazali, że komórki trzustki produkujące ją nie wykazują koekspresji innych hormonów.

Działania greliny są wielorakie — oprócz oddziaływania na sekrecję hormonu wzrostu wpływa pozytywnie na wydzielanie prolaktyny i ACTH [39], a podana dożylnie powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego i wzrost frakcji wyrzutowej (także u chorych z końcową niewydolnością serca) [40, 41], stymuluje motorykę żołądka i wydzielanie soku żołądkowego [40], prawdopodobnie sprzyja insulinooporności i nasila glukoneogenezę, mimo że doniesienia w tej materii pozostają sprzeczne [42, 43]. W dalszym ciągu ogromne zainteresowanie wzbudza zjawisko stymulowania łaknienia przez fizjologiczne stężenia greliny.

Najwyższe stężenie greliny występuje na czczo (w ciągu całej doby ok. godziny 2. nad ranem), a tuż przed posiłkami jej stężenie wzrasta 2-, 3-krotnie [44]. Maleje natomiast około godzinę po jedzeniu (przeciwieństwo do insuliny), dlatego uważa się, że grelina może być bezpośrednim bodźcem inicjującym spożycie pokarmu [45]. Udowodniono, że grelina podana dożylnie ludziom zwiększa przyjmowanie pożywienia (o ok. 28%), co wpływa także na wzrost apetytu przedstawiony na skali analogowej [46]. Podawana długotrwale redukuje utylizację tkanki tłuszczowej oraz powoduje przyrost masy ciała, co potwierdzono także w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych, aplikując im grelinę zarówno dożylnie, jak i dokomorowo [47]. Ten oreksygeny efekt jest niezależny od wpływu peptydu na sekrecję hormonu wzrostu [48]. Uważa się, że zadaniem greliny jest dostarczenie zasobów kalorycznych, które następnie zostają wykorzystane do procesów odnowy tkankowej pod wpływem hormonu wzrostu. Nakazato i wsp. [49] wykazali, że u szczurów neutralizacja greliny za pomocą swoistych przeciwciał powoduje zahamowanie zapotrzebowania na pokarm.

U osób otyłych stężenie peptydu jest obniżone jako efekt przewlekłej hiperalimentacji [50]. Nie obserwuje się u nich także postprandialnego spadku stężenia peptydu [51]. U osób z małą masą ciała, zarówno fizjologicznie, jak i w patologii (kacheksja o różnej etiologii, anoreksja nerwowa, bulimia) jest ono natomiast podwyższone [52]. Po powrocie do masy prawidłowej

w obu przypadkach stężenia greliny powracają do zakresu wartości prawidłowych (u ludzi 140 ± 14 fmol/ml) [53, 54]. Przypuszcza się, że wzrost stężenia greliny po skutecznej terapii odchudzającej może być czynnikiem utrudniającym utrzymanie należytnej masy ciała. Wykazano ujemną korelację między stężeniem greliny a wskaźnikiem masy ciała, z wyjątkiem chorych z zespołem Pradera-Willego. U tych chorych stężenia greliny są podwyższone, co najprawdopodobniej jest przyczyną ich niepoohamowanego i niezaspokojonego apetytu [55].

Szeroko bada się czynniki wpływające na stężenie greliny. Jego wzrost powodują: gastryna, dieta niskobiałkowa, wagotomia (częściowo tłumaczy to przyczynę hipergrelinemii podczas głodzenia, kiedy aktywność przywspółczulna jest najniższa). Inhibicja sekrecji greliny przypisywana jest diecie wysokotłuszczowej, interleukinie B, hormonowi wzrostu oraz glukozie [50, 56]. Do tej pory nie wyjaśniono związków między greliną a insuliną i dlatego przypuszcza się, że to hiperinsulinemia poposiłkowa obniża stężenie greliny [57]. Podobnie rozważa się antagonizm w stosunku do greliny działanie leptyny — okołoposiłkowa kinetyka tych dwóch białek jest zupełnie odwrotna. Asakawa i wsp. [58] udowodnili, że ekspresja mRNA dla greliny jest nadmiernie wyrażona u myszy ob/ob z genetycznie uwarunkowaną aleptynią i spada pod wpływem podanej leptyny.

Podstawą mechanizmu działania greliny są interakcje neurotransmiterów w podwzgórzu.

Dowiedziano, że dokomorowe podanie greliny u zwierząt doświadczalnych spowodowało wzrost ekspresji mRNA dla NPY. Pozwoliło to także na wysunięcie przypuszczenia, że za pośrednictwem NPY grelina hamuje działanie leptyny, gdyż zahamowana pod wpły-

wem leptyny ekspresja mRNA dla NPY istotnie wzrosła po podaniu greliny [59]. Pod uwagę bierze się także udział oreksyn [60]. Zniszczenie jądra łukowego powoduje zniesienie oreksygennego działania greliny bez wpływu na sekrecję GH [61].

Nie ma efektywnego „złotego środka” zmniejszającego pandemię otyłości — z dotychczasowych metod leczenia otyłości najskuteczniejsze i niosące długotrwałe korzyści w postaci trwałego ubytku masy ciała są operacje chirurgiczne. Ich sukces zależy jednak nie tylko od mechanicznego zmniejszenia powierzchni wchłaniania, ale przypuszczalnie ma także podłoże hormonalne, o czym świadczy fakt długotrwałego zmniejszenia apetytu u osób poddanych tym zabiegom. Stężenia greliny u pacjentów po operacjach bariatrycznych analizowano w badaniach Cummingsa i wsp. [62], w których były one niższe o 77% w porównaniu z osobami o porównywalnym BMI. Tymczasem stężenia PYY znacząco wzrastają po takich zabiegach [63]. Zatem pewne znaczenie w utracie masy ciała po zabiegach pomostowania żołądkowo-jelitowego można przypisać spadkowi stężenia działającej oreksygennej greliny i wzrostowi stężenia anoreksygennej PYY. Wykorzystanie wiedzy na temat hormonów przewodu pokarmowego wpływających na łaknienie może przynieść wymierne korzyści. Trwają prace nad uzyskaniem związków działających na receptory związane z ośrodkami regulującymi łaknienie. Niesie to jednak potencjalne niebezpieczeństwo nieprzewidywalnego wpływu takich związków na inne funkcje, w które zaangażowany jest dany neuroprzekaznik. Tymczasem substytucja hormonów dających sygnał sytości, które są fizjologicznie wydzielane przez jelito, jest perspektywą na długoterminową i wolną od poważnych działań niepożądanych terapię otyłości i nadwagi.

Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Babińska Z., Bandosz P. i wsp.: Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku (NATPOL II, NATPOL III). *Med. Metabol.* 2002; 4: 32.
- Mokdad A.H., Serdula M.K., Dietz W.H., Bowman B.A., Marks J.S., Koplan J.P.: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA* 1999; 282: 1519–1522.
- Strader A.D., Woods S.C.: Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005; 128: 175–191.
- Tatemoto K.: Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 2514–2518.
- Adrian T.E., Ferri G.L., Bacarese-Hamilton A.J., Fuessl H.S., Polak J.M., Bloom S.R.: Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89: 1070–1077.
- Grandt D., Schmiczek M., Beglinger C. i wsp.: Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul. Pept.* 1994; 51: 151–159.
- De Meester I., Korom S., Van Damme J., Scharpe S.: CD26, let it cut or cut it down. *Immunol. Today* 1999; 20: 367–375.
- Okada S., Ohsima K., Mori M., Tatemoto K.: Peripheral not central administered PYY decreases high fat diet intake. Program of the 75th Annual Meeting of the Endocrine Society, Las Vegas, NV, 1993, Abstract 180.
- Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J. i wsp.: Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650–654.
- Batterham R.L., Bloom S.R.: The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 994: 162–168.

11. Corp E.S., Melville L.D., Greenberg D., Gibbs J., Smith G.P.: Effect of fourth ventricular neuropeptide Y and peptide YY on ingestive and other behaviors. *Am. J. Physiol.* 1990; 259: R317–R323.
12. Anini Y., Fu-Cheng X., Cuber J.C., Kervran A., Chariot J., Roz C.: Comparison of the postprandial release of peptide YY and proglucagon-derived peptides in the rat. *Pflugers Arch.* 1999; 438: 299–306.
13. Adrian T.E., Bacarese-Hamilton A.J., Smith H.A. i wsp.: Distribution and postprandial release of porcine peptide YY. *J. Endocrinol.* 1987; 113: 11–14.
14. Soffer E.E., Adrian T.E., Launspach J., Zimmerman B.: Meal-induced secretion of gastrointestinal regulatory peptides is not affected by sleep. *Neurogastroenterol. Motil.* 1997; 9: 7–12.
15. Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M. i wsp.: Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 941–948.
16. Holst J.J.: Enteroglucagon. *Ann. Rev. Physiol.* 1997; 59: 257–271.
17. Campos R.V., Lee Y.C., Drucker D.J.: Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse. *Endocrinology* 1994; 134: 2156–2164.
18. Edwards C.M., Todd J.F., Mahmoudi M. i wsp.: Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999; 48: 86–93.
19. Scrocchi L.A., Brown T.J., McClusky N. i wsp.: Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat. Med.* 1996; 2: 1254–1258.
20. Holst J.J.: Glucagon-like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology* 1994; 107: 1848–1855.
21. Thiele T.E., Seeley R.J., D'Alessio D. i wsp.: Central infusion of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide (GLP-1) receptor antagonist attenuates lithium chloride-induced c-Fos induction in rat brainstem. *Brain Res.* 1998; 801: 164–170.
22. Gutzwiller J.P., Goke B., Drewe J. i wsp.: Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44: 81–86.
23. Gutzwiller J.P., Drewe J., Goke B. i wsp.: Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: R1541–R1544.
24. Naslund E., Barkeling B., King N. i wsp.: Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999; 23: 304–311.
25. Kastin A.J., Akerstrom V., Pan W.: Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J. Mol. Neurosci.* 2002; 18: 7–14.
26. Kinzig K.P., D'Alessio D.A., Seeley R.J.: The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J. Neurosci.* 2002; 22: 10470–10476.
27. van Dijk G., Thiele T.E.: Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide: a central regulator of satiety and interoceptive stress. *Neuropeptides* 1999; 33: 406–414.
28. Kojima M., Hosoda H., Kangawa K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
29. Bednarek M.A., Feighner S.D., Pong S.S. i wsp.: Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 4370–4376.
30. Mondal M.S., Date Y., Yamaguchi H. i wsp.: Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul. Pept.* 2005; 126: 55–59.
31. Muccioli G., Tschop M., Papotti M., Deghenghi R., Heiman M., Ghigo E.: Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 440: 235–254.
32. Baldanzi G., Filigheddu N., Cutrupi S. i wsp.: Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI3-kinase/AKT. *J. Cell. Biol.* 2002; 159: 1029–1037.
33. Thompson N.M., Gill D.A., Davies R. i wsp.: Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234–242.
34. Date Y., Kojima M., Hosoda H. i wsp.: Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255–4261.
35. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T. i wsp.: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4753–4758.
36. Date Y., Nakazato M., Hashiguchi S. i wsp.: Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: 124–129.
37. Volante M., Allia E., Gugliotta P. i wsp.: Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1300–1308.
38. Wierup N., Svensson H., Mulder H., Sundler F.: The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul. Pept.* 2002; 107: 63–69.
39. Arvat E., Maccario M., Di Vito L. i wsp.: Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1169–1174.
40. Nagaya N., Kojima M., Uematsu M. i wsp.: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280: R1483–R1487.
41. Nagaya N., Uematsu M., Kojima M. i wsp.: Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1430–1435.
42. Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Ishii S., Sugihara H., Oikawa S.: Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 200; 142: 4154–4157.
43. Muller A.F., Janssen J.A., Hofland L.J. i wsp.: Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 590–593.
44. Broglio F., Arvat E., Benso A. i wsp.: Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5083–5086.
45. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E., Weigle D.S.: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.
46. Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. i wsp.: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5992.
47. Tschop M., Smiley D.L., Heiman M.L.: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908–913.
48. Tschop M., Weyer C., Tataranni P.A., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman M.L.: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709.
49. Nakazato M., Murakami N., Date Y. i wsp.: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198.
50. Shiya T., Nakazato M., Mizuta M. i wsp.: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 240–244.
51. English P.J., Ghatei M.A., Malik I.A., Bloom S.R., Wilding J.P.: Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2984.
52. Tanaka M., Naruo T., Muranaga T. i wsp.: Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146: R1–R3.
53. Hansen T.K., Dall R., Hosoda H. i wsp.: Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin. Endocrinol.* 2002; 56: 203–206.
54. Otto B., Cuntz U., Fruhehauf E. i wsp.: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 145: 669–673.
55. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q. i wsp.: Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat. Med.* 2002; 8: 643–644.

56. Nakagawa E., Nagaya N., Okumura H. i wsp.: Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin. Sci.* 2002; 103: 325–328.
57. Flanagan D.E., Evans M.L., Monsod T.P. i wsp.: The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284: E313–E316.
58. Asakawa A., Inui A., Kaga T. i wsp.: Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337–345.
59. Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K. i wsp.: Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227–232.
60. Toshinai K., Date Y., Murakami N. i wsp.: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003; 144: 1506–1512.
61. Tamura H., Kamegai J., Shimizu T., Ishii S., Sugihara H., Oikawa S.: Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. *Endocrinology* 2002; 143: 3268–3275.
62. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. i wsp.: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1623–1630.
63. Naslund E., Gryback P., Hellstrom P.M. i wsp.: Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejuno-ileal bypass for massive obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 387–392.