

Regulacja hormonalna łaknienia

Emilia Korek, Hanna Krauss, Jacek Piątek, Zuzanna Chęcińska

Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Korek E, Krauss H, Piątek J, Chęcińska Z. Regulacja hormonalna łaknienia. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(2): 211–217.

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy: Neurohormonalna regulacja łaknienia odgrywa kluczową rolę w utrzymywaniu homeostazy energetycznej organizmu. Celem prezentowanej pracy jest przedstawienie wybranych regulatorów łaknienia. Należą do nich między innymi: wydzielane przez adipocyty – leptyna, rezystyna i wisfatyna, hormony przewodu pokarmowego, takie jak pobudzająca apetyt grelina i hamujące spożycie pokarmu cholecystokinina, peptyd glukagonopodobny-1, oksyntomodulina, peptyd PYY_{3–36}, a także neuropeptydy zwiększające łaknienie, takie jak oreksyna A i B.

Skrócony opis stanu wiedzy: Łaknienie oraz sytość to dwa podstawowe odczucia odpowiedzialne za przeciwstawne zachowania żywieniowe. Za koordynację zachowań w zakresie przyjmowania pokarmu bądź hamowania dalszego spożycia odpowiedzialny jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a dokładnie podwzgórze, w którym zlokalizowane są ośrodki głodu oraz sytości. W tej części ośrodkowego układu nerwowego odbywa się integracja neuronalnych i humoralnych sygnałów regulujących łaknienie. Zmiany w wydzielaniu omawianych hormonów mogą wpływać na nieprawidłowe zachowania żywieniowe i przyczyniać się do zaburzeń w stanie odżywienia.

Podsumowanie: W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy z zakresu neurohormonalnej regulacji przyjmowania pokarmu. Poznanie fizjologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymywanie homeostazy energetycznej organizmu daje możliwość lepszego zrozumienia patofizjologii otyłości, a wykorzystanie znajomości licznych interakcji pomiędzy nerwowymi i hormonalnymi szlakami regulującymi łaknienie może w przyszłości posłużyć skutecznemu leczeniu tego schorzenia.

Słowa kluczowe

regulacja łaknienia, homeostaza energetyczna, adipokiny, enterohormony, neuropeptydy

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Spożywanie pokarmu stanowi warunek przeżycia każdego żywego organizmu. W warunkach prawidłowych bilans energetyczny związany z poborem i wydatkowaniem energii jest stały. Kontrola przyjmowania pokarmu stanowi integralną część tego procesu. W ciągu ostatniej dekady wzrosła część pogląd, iż kluczowe znaczenie w szeroko pojętej homeostazie energetycznej przypisuje się złożonym zależnościom pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym (OUN) oraz działalnością wielu organów. Wymaga to przekazywania do ośrodków mózgowych informacji o aktualnym stanie energetycznym organizmu, a szczególnie ważną rolę w tym procesie odgrywają sygnały hormonalne. Zaburzenia w funkcjonowaniu tych mechanizmów przyczyniają się do nieprawidłowości w przyjmowaniu pokarmu [1]. Z jednej strony mogą pojawić się skłonności do przejadania się, co ostatecznie może prowadzić do rozwoju otyłości, z drugiej strony świadome odchudzanie, prowadzące do jadłowstrętu psychicznego. Jednak zarówno u ludzi otyłych (w warunkach dodatniego bilansu energetycznego), jak i u osób niedożywionych (w warunkach ujemnego bilansu energetycznego) organizm fizjologicznie adaptuje się do zaburzeń gospodarki energetycznej.

Niniejsza praca stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy z zakresu neurohormonalnej regulacji spożycia pokarmu, z naciskiem na bodźce hormonalne pochodzące z tkanki tłuszczowej i układu pokarmowego.

OPIS STANU WIEDZY

Biologiczne mechanizmy regulujące łaknienie

Obecnie przyjęta klasyczna koncepcja mówi, iż za kontrolę pobierania pokarmu, równowagę energetyczną i masę ciała odpowiedzialne są biologiczne mechanizmy regulacyjne, powiązane i zintegrowane w podwzgórze [2]. W tym złożonym procesie biorą udział zarówno czynniki zewnętrzne, w tym np. czynniki kulturowe, społeczne, stres, temperatura, wygląd, zapach i smak pokarmu oraz czynniki wewnętrzne, takie jak neuropeptydy, hormony tkanki tłuszczowej i hormony przewodu pokarmowego [3].

Pochodzące z obwodu ciała sygnały informacyjne można podzielić na dwie główne kategorie. Pierwsza składa się z sygnałów krótkoterminowych generowanych w czasie posiłku głównie z przewodu pokarmowego. Są to bodźce informujące najczęściej o osiągnięciu stanu nasycenia oraz hamujące dalsze spożycie, dlatego nazywa się je „sygnałami sytości” (np. cholecystokinina). Druga kategoria obejmuje sygnały długotrwałe, dostarczane przez hormony, takie jak insulina czy leptyna, które informują o zasobach energetycznych organizmu [1, 4]. Oba hormony wydzielane są proporcjonalnie do ilości tkanki tłuszczowej występującej w organizmie i przenikają do ośrodkowego układu nerwowego proporcjonalnie do ich stężenia w osoczu [5]. Sygnały humoralne regulujące apetyt i przyjmowanie pokarmu, do których zalicza się przede wszystkim enterohormony, spełniają swoje funkcje głównie poprzez oś mózgowo-jelitową [6]. Podział substancji regulujących pobór pokarmu na pobudzające oraz hamujące łaknienie zestawione zostały w Tabeli 1.

Integracja sygnałów regulujących łaknienie następuje w jądrze łukowatym podwzgórze. Umiejscowione w nim swoiste grupy neuronów mają za zadanie przetworzyć wysyłane impulsy na odpowiedzi nerwowe, a dalej na odpowiedzi

Adres do korespondencji: Hanna Krauss, Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
E-mail: hjk12@poczta.fm

Nadesłano: 22 maja 2012; zaakceptowano do druku: 20 stycznia 2013

Tabela 1. Podział mediatorów kontroli homeostazy energetycznej ustroju ze względu na źródło pochodzenia oraz wpływ na łaknienie [6, 7]

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

NPY – neuropeptyd Y; AgRP – białko Agouti (*agouti-related peptide*); MCH – hormon melanocytotropowy (*melanin-concentrating hormone*); OxA – oreksyna A; OxB – oreksyna B; GABA – kwas γ -aminomasłowy (*gamma-aminobutyric acid*); NMDA – receptor układu glutaminergicznego (*N-methyl-D-aspartate*); α -MSH – hormon α -melanotropowy (*melanocyte stimulating hormone*); CART – transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*); CRH – hormon uwalniający kortykotropinę, kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone*); ACTH – hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina (*adrenocorticotrophic hormone*); TRH – hormon uwalniający tyreotropinę, tyreoliberyna (*thyrotropin-releasing hormone*); BDNF – neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*); CCK – cholecystokina; GLP-1 – peptyd glukagonopodobny-1 (*glucagon-like peptide 1*); PYY – peptyd YY; OXM – oksyntomodulina; IL-1 – interleukina 1; IL-6 – interleukina 6; TNF- α – czynnik martwicy guza a (*tumor necrosis factor a*).

behawioralne, które polegają na powstrzymaniu dalszego jedzenia, gdy pojawia się sytość lub na zapoczątkowaniu nowego posiłku, gdy pojawia się głód [8, 9]. W obrębie jądra łukowatego znajdują się dwa działające antagonistycznie układy regulujące pobór energii:

- układ oreksygeniczny – grupa neuronów AgRP/NPY, wykazujących ekspresję substancji stymulujących łaknienie, tj. NPY (neuropeptyd Y, *neuropeptide Y*) i AgRP (produkt genu AgRP, *agouti-related peptide*), które inicjują przyjmowanie posiłków i zmniejszają wydatkowanie energii w warunkach głodu;
- układ anoreksygeniczny – grupa neuronów POMC/CART, wykazujących ekspresję substancji hamujących łaknienie, tj. pochodna POMC (proopiomelanokortyny, *pro-opiomelanocortin*) – hormon α -melanotropowy (α -MSH, *α -melanocyte-stimulating hormone*) oraz peptyd CART (transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), które hamują przyjmowanie posiłków i zwiększają wydatkowanie energii w czasie jej nadmiaru [10, 11].

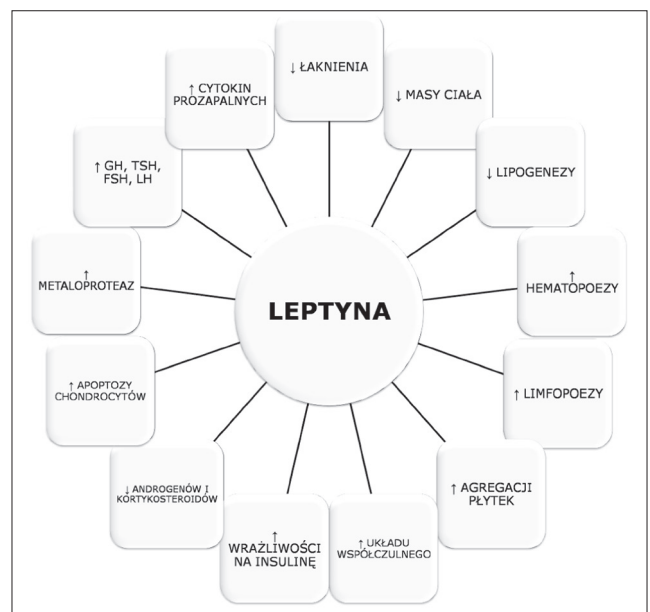
Powstały sygnał – oreksygeniczny lub anoreksygeniczny – jest następnie przekazywany do innych części podwzgórza. Należy tutaj szczególnie wyróżnić jądro przykomorowe podwzgórza (PVN, *paraventricular hypothalamic nucleus*) ze swoistymi receptorami melanokortyny typu 4 (MC4R, *melanocortin receptor 4*), gdzie następuje integracja sygnałów i dalsza ich modyfikacja, decydująca o zwiększeniu poboru energii lub jej wydatkowaniu, oraz boczne podwzgórze (LHA, *lateral hypothalamic area*), nazywane „ośrodkiem głodu”, które wydziela neuropeptydy pobudzające łaknienie – oreksyny A i B i hormon melanocytotropowy (MCH, *melanin-concentrating hormone*). Jądro brzuszno-przyśrodkowe, zwane „ośrodkiem sytości”, wydaje się dzisiaj nie odgrywać już tak istotnej roli, jak początkowo sądzono [12, 13].

REGULATORY ŁAKNIENIA SYNTETYZOWANE OBWODOWO HORMONY TKANKI TŁUSZCZOWEJ:

Leptyna – adipokina stanowiąca wyznacznik otyłości

Leptyna stanowi drugi, obok greliny, ważny peptyd uczestniczący w długoterminowej kontroli przyjmowania pokarmu [14]. Hormon ten, zwany również „hormonem sytości”, jest białkiem zbudowanym ze 167 aminokwasów [15, 16], kodowanym przez gen *ob* (gen otyłości, *obese gene*). Wyizolowana w 1994 roku leptyna (nazwa pochodzi od greckiego słowa *leptos* ‘szczyplły’), syntetyzowana i wydzielana jest głównie przez komórki białej tkanki tłuszczowej [17, 18] oraz w mniejszym stopniu przez mięśnie szkieletowe, przysadkę, mózg [18], łożysko, gruczoł słonkowy [19] i serce [20].

Biologiczne działanie leptyny związane jest z jej oddziaływaniem na swoiste receptory. Do tej pory wyróżniono 6 izoform receptorów leptyny (OB-Ra, b, c, d, e, f), które podzielono na 3 klasy (długą, krótką oraz formę wydzielniczą). Najlepiej poznana jest długa izoforma OB-Rb, występująca głównie w podwzgórze, ale także w miocytach, nerkach, wątrobie i komórkach śródbłonna. Połączenie leptyny ze swoistymi receptorami OB-R powoduje aktywację systemu JAK-STAT (*just another kinase-signal transducers and activators of transcription*) i w efekcie uruchomienie wydzielania grupy neuropeptydów i neuroprzekazników biorących udział w regulacji łaknienia i masy ciała [18, 21]. W organizmie ludzkim leptyna odgrywa rolę w wielu ważnych procesach życiowych. Jej szeroki zakres oddziaływania w ustroju przedstawia schemat (Ryc. 1).



Rycina 1. Oddziaływanie leptyny na organizm człowieka [21]

Początkowo leptynie przypisywano głównie rolę regulatora bilansu energetycznego i ta funkcja dotychczas została najlepiej poznana. W warunkach fizjologicznych stężenie leptyny w osoczu jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej organizmu, dlatego u osób otyłych obserwuje się wyższe stężenie tego hormonu w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. Niestety, pomimo iż leptynę uważa się za „hormon sytości”, którego główną rolą jest m.in. zmniejszanie łaknienia, podwyższone stężenie

omawianego hormonu u otyłych nie przyczynia się do spodziewanego zmniejszenia spożycia pokarmu. Obserwowana hiperleptynemia oraz jednoczesna nieskuteczność leptyny sugeruje, że większość ludzi otyłych nie jest wrażliwa na endogennie wyprodukowaną leptynę [22]. Redukcja ilości tkanki tłuszczowej i tym samym zmniejszenie masy ciała u osób z otyłością, prowadzi do zmniejszenia stężenia leptyny. Ponadto ilość uwalnianej leptyny różni się w zależności od płci. U dziewcząt w okresie dojrzewania wykazano wyższe – w porównaniu do chłopców – stężenia leptyny we krwi. Podobnie u dorosłych kobiet stężenie tego hormonu jest wyraźnie wyższe niż u mężczyzn przy tym samym wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*). Stanowi to odbicie różnic w ilości tkanki tłuszczowej u obu płci. Leptyna, jak większość hormonów, jest wydzielana pulsacyjnie, poza tym wykazuje rytm dobowy – z wysokimi stężeniami w godzinach nocnych oraz niskimi w ciągu dnia [23].

Głównym efektem działania leptyny jest zarówno pobudzanie grupy neuronów POMC/CART, które zwiększają wydzielanie peptydów stymulujących uczucie sytości, tj. α -MSH i CART, jak i hamowanie syntezy i wydzielania jednego z najsilniejszych stymulatorów łaknienia, tj. neuropeptydu Y. Mechanizm ten doprowadza do aktywacji lipolizy oraz hamowania lipogenezy i przyczynia się do wzrostu wydatku energetycznego. Ponadto leptyna zmniejsza aktywność układu kannabinoidowego, a dzięki hamowaniu wydzielania AgRP zmniejsza wtórnie syntezę substancji zwiększających łaknienie, tzn. oreksyn i hormonu melanocytotropowego w podwzgórzu [24]. Poznanie tych mechanizmów dało nadzieję na stworzenie skutecznej terapii w walce z otyłością. Jednak suplementacja tą adipokina nie u wszystkich pacjentów okazuje się skuteczna. Wynika to z występującej u osób otyłych oporności na ten hormon (analogicznie do insulinooporności) [6, 23]. Prawdopodobnie przyczyną leptynooporności jest zaburzony transport leptyny przez barierę krew-mózg lub defekt jednej z izoform receptora leptyny i nieprawidłowe przekazanie sygnału przez ten receptor [25]. Jedynie u pacjentów z mutacją genu leptyny podanie tego hormonu przynosi bardzo dobre efekty i przyczynia się m.in. do zmniejszenia apetytu i masy ciała [26].

Rezystyna

Rezystyna jest hormonem peptydowym zbudowanym ze 108 aminokwasów. Zaliczana jest do białek prozapalnych bogatych w cysteinę, określaną terminem RELM (cząsteczki podobne do rezystyny, *cysteine-rich resistin-like molecules*) [27]. Do białek z rodziny RELM zalicza się, poza rezystyną, proteiny: RELM- α (*resistin-like molecule α*) oraz RELM- β (*resistin-like molecule β*), których produkcja zachodzi odpowiednio w tkance śródmiąższowej płuc oraz w nabłonku jelitowym [28]. U ludzi ekspresję rezystyny obserwuje się głównie w monocytach i makrofagach, w których osiąga wyższy poziom niż w adipocytach [29, 30]. Podwyższone stężenia rezystyny obserwowano u myszy z otyłością genetyczną oraz wywołaną wysokotłuszczową dietą. Stężenie to zmniejszało się w czasie głodzenia i wzrastało po wznowieniu karmienia [31]. U ludzi, pomimo iż adipocyty nie są głównym źródłem rezystyny, stwierdza się zwiększenie jej stężenia we krwi osób otyłych proporcjonalnie do przrostu tkanki tłuszczowej [32, 33]. Sugeruje się rolę tego hormonu w złożonej patogenezie insulinooporności u osób otyłych oraz w zwiększaniu ryzyka cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Mimo licznych badań nie udało się do tej pory ustanowić jasnych, a przede

wszystkich spójnych zależności między ekspresją i stężeniem krążącej rezystyny a opornością na insulinę u ludzi. Zasugerowano, że rezystyna może powodować oporność na insulinę, w oparciu o wyniki badań eksperymentalnych, które pokazały, że podanie przeciwciał przeciwko rezystynie otyłym myszom z cukrzycą powodowało zmniejszenie stężenia glukozy we krwi i poprawę wrażliwości na insulinę, natomiast podanie myszom rezystyny wywoływało insulinooporność. Ponadto dodatek rekombinowanej rezystyny do hodowli adipocytów *in vitro* wiązał się ze zmniejszonym wychwytem glukozy stymulowanym przez insulinę, a dodanie przeciwciał przeciw rezystynie powodowało zniesienie tego efektu. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto hipotezę, iż rezystyna stanowić może potencjalne ogniwo łączące otyłość z rozwojem cukrzycy poprzez wywołanie oporności na insulinę. Podejrzewa się również, iż rezystyna jako cytokina prozapalna związana z procesem miażdżycowym, może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Dowiedziono także jej hamujący wpływ na różnicowanie i dojrzewanie adipocytów [34, 35].

Wisfatyna

Wisfatyna, nowo odkryta adipokina, została wyizolowana i opisana w 2005 roku przez zespół japońskich badaczy [36]. Wcześniej znana była jako cytokina PBEF (*pre-B cell enhancing factor*) produkowana głównie przez aktywowane limfocyty oraz jako enzym fosforybozylotransferaza nikotynamidowa (Nampt, *nicotinamide phosphoribosyltransferase*) zaangażowany w biosyntezę dwunukleotydu nikotynamidoadeninowego (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) i tym samym uczestniczący w bilansie energetycznym komórki. Obecnie sugeruje się, że głównym źródłem wisfatyny jest tkanka tłuszczowa trzewna, na co wskazuje jednoznacznie sama nazwa – ang. *visfatin* (*visceral fat tissue*). Zidentyfikowano zmiany w poziomie krążącej wisfatyny w zależności od występujących chorób, w szczególności w otyłości, cukrzycy oraz chorobach nerek [37].

Wykazano, że wisfatyna uczestniczy w regulacji homeostazy glukozy, ale wciąż kontrowersyjna pozostaje kwestia mechanizmu tego procesu. Dotychczasowe doniesienia wskazują na właściwości insulinoopornościowe wisfatyny, co wynika z jej zdolności wiązania i pobudzania receptorów insuliniowych oraz stymulowania wychwyty glukozy przez komórki wrażliwe na insulinę (adipocyty i miocyty). Wisfatyna wykazuje zatem działanie hipoglikemizujące [36]. Jednocześnie zaobserwowano, że stężenie wisfatyny nie zmienia się istotnie po posiłku oraz, że stężenie tej adipokiny w surowicy krwi jest niższe od stężenia insuliny i stanowi 10% stężenia insuliny na czczo i tylko 3% po posiłku. Na tej podstawie można sugerować niewielki udział wisfatyny w fizjologicznej regulacji gospodarki węglowodanowej [38, 39]. Z drugiej jednak strony, wykazane podwyższone stężenie wisfatyny w surowicy osób z otyłością i współwystępującą insulinoopornością sugeruje prawdopodobną odpowiedź kompensacyjną organizmu, mającą za zadanie utrzymać normoglikemię w tych warunkach [40]. Ponadto wisfatyna, analogicznie do insuliny, nasila akumulację triglicerydów w preadipocytach oraz pobudza adipogenezę [36]. Istnieją również doniesienia, iż wisfatyna wykazuje charakter prozapalny, m.in. poprzez stymulowanie ekspresji interleukiny 6 (IL-6, *interleukin-6*), interleukiny 1 β (IL-1 β , *interleukin-1 β*) i czynnika martwicy guza α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Dodatkowym dowodem jej prozapalnych właściwości jest

wyraźny wzrost syntezy wisfatyny w przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego [41] oraz reumatoidalne zapalenie stawów [42]. Badania *in vitro* wykazały, iż poza opisanymi funkcjami, wisfatyna wykazuje szereg działań biologicznych, włączając w to właściwości antyapoptotyczne, wpływ na progresję komórek nowotworowych, udział w neowaskulogenezie i angiogenezie oraz indukowanie stresu oksydacyjnego przez tworzenie reaktywnych form tlenu [43].

Kontrowersje dotyczące plejotropowej roli wisfatyny rodzą konieczność prowadzenia dalszych badań nad tą adipokiną w celu wyjaśnienia m.in. wpływu wisfatyny na metabolizm i fizjologię komórek, co ostatecznie pozwoli stworzyć nowe strategie terapeutyczne dla schorzeń metabolicznych i innych chorób u ludzi.

HORMONY PRZEWODU POKARMOWEGO

Grelina – enterohormon pobudzający pobór pokarmu

Odkryta w 1999 roku substancja o nazwie grelina zaangażowana jest w długoterminową (przewlekłą) regulację homeostazy energetycznej poprzez wywieranie pobudzającego wpływu na ośrodek głodu [14]. Ze wszystkich poznanych dotąd peptydów grelina wykazuje najsilniejsze działanie pobudzające apetyt. Jej funkcjonowanie wydaje się dokładnym przeciwieństwem leptyny [44]. Ten złożony z 28 aminokwasów peptyd stanowi również endogenne ligand dla receptorów stymulujących uwalnianie hormonu wzrostu i w konsekwencji zwiększa wydzielanie tego hormonu w przysadce mózgowej [24, 45]. W produkcję greliny zaangażowane są istotnie dwa obszary komórek organizmu człowieka. Jednym z nich jest błona śluzowa dna żołądka, gdzie zlokalizowane są gruczolny żołądkowe właściwe, zawierające szczególnie dużą populację komórek neuroendokrynych (*X/A-like cells*) odpowiedzialnych za syntezę greliny [44]. W obrębie dna żołądka grelina występuje w największym stężeniu. Niższe stężenie odnotowano również w innych komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym najmniejsze w okrężnicy [46]. Drugim obszarem jest ośrodkowy układ nerwowy, gdzie w syntezie greliny uczestniczą neurony jądra łukowatego podwzgórza. Mniejsze ilości są produkowane również przez przysadkę, nerki, trzustkę, łożysko, serce, komórki układu immunologicznego i inne. Zatem miejscem występowania greliny i jej receptorów są zarówno ośrodki centralne (podwzgórze, przysadka), jak i obwodowe (żołądek, jelito, trzustka i inne) [47].

Jak wspomniano, grelina wykazuje wielokierunkowe działanie, a niezwykle istotne dla zachowania aktywności biologicznej tego polipeptydu jest powstanie n-oktaacylowanej seryny w pozycji 3, co następuje w procesie posttranslacyjnej acylacji seryny 3 z kwasem oktanolowym [48, 49, 50]. Uważa się, że mechanizm acylacji jest konieczny dla pokonania bariery krew-mózg [51]. Jednocześnie wyniki badań nad greliną pokazują, że obok aktywnej formy acylowanej, istnieje również forma nieacylowana, wykazująca nieendokrynną działalność na układ krążenia oraz wywierająca wpływ antyproliferacyjny na linie komórek nowotworowych. W surowicy krwi ta forma peptydu występuje w znacznie większym stężeniu niż acylowana grelina [51, 52].

Oreksygenne oraz lipogenne właściwości greliny związane są z kilkoma mechanizmami działania. Według jednego

z modeli, krążąca grelina, dzięki możliwości przechodzenia przez barierę krew-mózg, dociera do podwzgórza i poprzez aktywację neuronów NPY/AgRP zwiększa ekspresję oreksygenicznych czynników, tj. NPY oraz białka AgRP i w konsekwencji zawiadamia o konieczności pobierania pokarmu. Liczne przeprowadzone badania na gryzoniach przyniosły poparcie dla hipotezy, iż grelina stanowi fizjologiczny inicjator przyjmowania pokarmu. Podana gryzoniom obwodowo i centralnie powodowała zwiększenie spożycia pokarmu, wywoływała przyrost masy ciała, a także pobudzała sekrecję soku żołądkowego i poprawiała motorykę żołądka [51, 53]. Potwierdzenie takiego działania u ludzi przyniosły badania na zdrowych ochotnikach, u których dożylnie podanie greliny pobudzało odczuwanie głodu. Obserwowane również spontaniczne przedposiłkowe zwiększenie oraz poposiłkowe obniżenie stężenia greliny w osoczu decydują o tym, że grelinę nazywa się bezpośrednim czynnikiem inicjującym przyjmowanie pożywienia [54]. U osób chorych na jadłowstręt psychiczny występuje oporność na ten czynnik. Stężenie greliny w surowicy tych pacjentów jest wyraźnie podwyższone, podobnie jak stężenie neuropeptydu Y w płynie mózgowo-rdzeniowym [55]. Mechanizm ten nie jest jednak do końca poznany i przypuszcza się tylko, że zwiększenie stężenia greliny wynika z procesu adaptacyjnego do zmian w odżywianiu się i jednocześnie stanowi mechanizm kompensujący nieprawidłowe odżywianie. Tak wysokie stężenie greliny nie chroni jednak przed dalszym rozwojem choroby [49]. Fakt, że u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym nie obserwuje się hamowania wydzielania greliny po spożyciu posiłku również może wynikać ze zjawiska przystosowania, spowodowanego ciągłym ograniczaniem spożywania pokarmów. Natomiast następujący w efekcie odpowiedniego leczenia wzrost masy ciała u tych pacjentek oraz skorygowanie niewłaściwego sposobu odżywiania powoduje obniżenie stężenia greliny osoczowej oraz przywrócenie prawidłowej natychmiastowej odpowiedzi greliny na przyjmowany posiłek [56]. Z kolei u osób otyłych obserwuje się – być może w efekcie przekarmienia – zmniejszone na czczo wydzielanie greliny. Stwierdzono również, że w wyniku redukcji masy ciała stężenie tego hormonu w osoczu zwiększa się [57]. Grelina wykazuje zatem ujemną korelację ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) [58], podobnie jak ze stężeniem insuliny i leptyny [55].

Cholecystokinina

Badania na gryzoniach udowodniły, że funkcja cholecystokininy (CCK, *cholecystokinin*) ogranicza się jedynie do zmniejszenia wielkości przyjmowanego posiłku, natomiast nie zmniejsza ogólnej ilości kalorii spożywanych w ciągu dnia, ponieważ jednocześnie pojawia się kompensacyjne zwiększenie liczby zjadanych posiłków. CCK działa poprzez pobudzanie receptorów CCK-A, których obecność stwierdzono we włóknach aferentnych nerwu błędnego. Brak receptorów CCK-A u szczurów predysponuje do otyłości, a podanie egzogennej cholecystokininy nie wpływa wówczas na zmniejszenie wielkości spożywanego pokarmu. U ludzi działanie sycające cholecystokininy jest osłabione po wykonaniu wagotomii [59]. CCK jest wydzielana pod wpływem dostarczanych z pożywieniem substancji odżywczych przez wyspecjalizowane komórki błony śluzowej jelita cienkiego, które skoncentrowane są głównie w dwunastnicy i jelicie czczym. Szczególnie skuteczne w podnoszeniu poziomu cholecystokininy w osoczu są posiłki bogate w tłuszcze oraz

białka, ponieważ kwasy tłuszczowe oraz produkty trawienia białek są najsilniejszymi bodźcami uwalniającymi cholecystokininę z komórek błony śluzowej, podczas gdy węglowodany stanowią słabe stymulatory wydzielania CCK [60]. Rola CCK w regulacji trawienia oraz apetytu znana jest od dawna. Efektem jej działania jest m.in. pobudzenie skurczu pęcherzyka żółciowego i trzustki, zwiększenie wydzielania soku trzustkowego i żołądkowego oraz spowolnienie opróżniania żołądka [60, 61, 62]. Zmniejszenie rozmiaru oraz czasu trwania posiłku pod wpływem CCK obserwuje się szybko, jednak okres półtrwania CCK, wynoszący tylko 1–2 minuty, powoduje, że skutki działania są krótkotrwałe [60].

Peptyd glukagonopodobny

Podobne działanie do cholecystokininy wykazuje wyizolowany w 1985 peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), będący ważnym przedstawicielem insulintropowej grupy hormonów jelitowych, zwanych inkretynami [63]. GLP-1 powstaje pod kontrolą genu glukagonu zlokalizowanego w komórkach α trzustki oraz w komórkach L błony śluzowej jelita krętego i okrężnicy w wyniku enzymatycznego rozkładu cząsteczki proglukagonu. Obok GLP-1 z części C-końcowej proglukagonu wydzielany jest również peptyd glukagonopodobny-2 (GLP-2, *glucagon-like peptide 2*), natomiast część N-końcowa uwalnia nieaktywny biologicznie peptyd glicyntynę, który w wyniku dalszych modyfikacji ulega przekształceniu do oksyntomoduliny (OXM, *oxyntomodulin*) [64]. Wydzielanie GLP-1 oraz oksyntomoduliny zwiększa się po przyjęciu posiłku, zwłaszcza węglowodanowo-tłuszczowym, proporcjonalnie do ilości spożytych kalorii [64, 65]. Poza istotnym wpływem GLP-1 na nasilenie wydzielania insuliny, peptyd ten hamuje czynność wydzielniczą przewodu pokarmowego [64] oraz wydzielanie glukagonu, ponadto opóźnia opróżnianie żołądka, a poprzez bezpośredni wpływ na ośrodek sytości w podwzgórzu redukuje ilość przyjmowanego pokarmu i w efekcie przyczynia się do utraty masy ciała [66]. Przeszkodą w wykorzystaniu GLP-1 do celów terapeutycznych – w przypadku zwalczania otyłości – jest jego krótki okres półtrwania i szybka inaktywacja przez dipeptydylo-peptydazę-4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) [67].

Oksyntomodulina

Anorektyczne działanie zarówno u zwierząt, jak i u ludzi wykazuje również oksyntomodulina, oddziałująca na ten sam receptor, co GLP-1, ale wykazująca odmienny mechanizm działania [67, 68]. Wykazano, że wielokrotna przedposiłkowa podskórna podaż egzogennej oksyntomoduliny osobom z otyłością spowodowała w okresie 4-tygodniowego badania znaczne zmniejszenie masy ciała (o 2,3 kg) w porównaniu z półkilogramowym spadkiem w grupie placebo. Ponadto stwierdzono, że oksyntomodulina wpływa korzystnie na wzrost zużycia energii [67], a także obniża stężenie greliny w osoczu [69].

Peptyd PYY₃₋₃₆

Atrakcyjną opcją terapeutyczną dla osób z otyłością może być egzogenna podaż peptydu PYY₃₋₃₆ (*peptide YY*). Badania wykazały, że stężenie endogennego PYY₃₋₃₆, zarówno na czczo, jak i po posiłku, jest istotnie niższe u osób otyłych w porównaniu z osobami szczupłymi [70]. Pełna forma peptydu PYY (PYY₁₋₃₆) jest 36-aminokwasową cząsteczką i wraz z neuropeptydem Y oraz polipeptydem trzustkowym (PP, *pancre-*

atic polypeptide) zaliczana jest do rodziny polipeptydów trzustkowych. Peptyd PYY jest produkowany i wydzielany przez komórki L błony śluzowej jelita krętego oraz okrężnicy wprost proporcjonalnie do kaloryczności przyjmowanego posiłku. PYY₁₋₃₆ pod wpływem dipeptydylo-peptydazy-4 ulega proteolizie, co skutkuje odcięciem dwóch aminokwasów od N-końca łańcucha peptydowego. Powstała w ten sposób forma PYY₃₋₃₆ zachowuje aktywność biologiczną i stanowi główną formę peptydu PYY krążącego w surowicy [71]. PYY₃₋₃₆ wykazuje szczególne powinowactwo do jednego z podtypów receptorów Y, tj. zlokalizowanego w neuronach jądra łukowatego – Y2 i poprzez hamujący wpływ na NPY zmniejsza w konsekwencji łaknienie i u osób otyłych, i u osób szczupłych [72, 73]. Ponadto zmniejsza apetytu przez PYY wiąże się z obniżaniem stężenia greliny przez ten peptyd [70] oraz opóźnianiem opróżniania żołądka [73].

HORMONY TRZUSTKI:

Insulina

Insulina, podobnie jak leptyna, jest głównym sygnałem obwodowym zawiadamiającym mózg o stanie energetycznym organizmu. Obie substancje wykazują hamujący wpływ na ekspresję NPY/AgRP i aktywują układ POMC, tym samym hamują chęć przyjmowania pokarmów. Stężenie insuliny w surowicy, podobnie jak stężenie leptyny, zwiększa się w stanach dodatniego bilansu energetycznego i maleje w stanach bilansu ujemnego [74]. Badania Kolaczynskiego i wsp. [75] wykazały, że zastosowanie insuliny w długotrwałym stanie hiperglikemii wpływało na zwiększenie stężenia leptyny w surowicy krwi. Uzyskane dane sugerują, że insulina może zwiększać ekspresję genu *ob* i uwalnianie leptyny z adipocytów. Rolą agonistycznego duetu insulina/leptyna jest ponadto potęgowanie sycającego działania cholecystokininy [76].

REGULATORY ŁAKNIENIA SYNTETYZOWANE W OUN

Oreksyny

Podobny do greliny mechanizm działania dotyczący zwiększenia apetytu wykazują odkryte w 1998 roku dwa neuropeptydy nazwane oreksynami A (OxA, *orexin A*) i B (OxB, *orexin B*) lub hipokretynami 1 i 2. Synteza OxA i OxB odbywa się głównie w centralnym układzie nerwowym, w neuronach zlokalizowanych w obszarze bocznego podwzgórza. Większą aktywność i stabilność wykazuje oreksyna A, a pobudzając na jej wydzielanie wpływa głódzenie oraz hipoglikemia. Eksperymentalne badania na młodych szczurach potwierdziły udział oreksyny A w regulacji łaknienia, bowiem dokomorowe podanie tego peptydu gryzoniom pobudzało pobieranie pokarmu i przyczyniało się do wzrostu masy ciała [14, 77].

PODSUMOWANIE

Zaprezentowane powyżej czynniki regulujące spożycie pokarmu i liczne zależności między nimi ukazują ogromną złożoność mechanizmów odpowiedzialnych za szeroko pojętą neurohormonalną regulację łaknienia. Obecnie wiadomo, że pobieranie pokarmu pozostaje pod kontrolą licznych substancji-mediatorów, a utrzymanie równowagi między

ilością energii dostarczanej z pożywieniem a jej zużyciem decyduje o zachowaniu prawidłowej masy ciała. Kontynuacja badań nad hormonalną regulacją apetytu jest w pełni uzasadniona i może w przyszłości posłużyć skutecznemu leczeniu zaburzeń odżywiania.

PIŚMIENNICTWO

- Woods SC, D'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (11): 37–50.
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55: 137–154.
- Nylec M, Olszanecka-Glinianowicz M. Mało znane nowe ogniwa regulacji poboru pokarmu. *Postępy Hig Med. Dośw.* 2010; 64: 291–295.
- Dytfeld J, Pupek-Musialik D. Hormony przewodu pokarmowego regulujące łaknienie: oś jelito-mózg. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat.* 2005; 1(2): 24–30.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404(6778): 661–671.
- Konturek S, Cześnikiewicz-Guzik M. Rola osi mózgowo-jelitowej w kontroli przyjmowania pokarmu – aspekty teoretyczne i praktyczne. *Pediatr Wsp Gastr Hepatol i Żywnienie.* 2004; 6(4): 351–359.
- Śmiarowska M, Białecka M, Korwin-Piotrowska K. Molecular mediators in control of food consumption and energy balance in eating disorders. *Adv Clin Exp Med.* 2007; 16(4): 569–576.
- Meguid MM, Laviano A, Popiel Z. Łaknienie i jego kontrola. W: Sobotka L, Korta T, Lyszkowska M, (red.). *Podstawy żywienia klinicznego.* Warszawa: PZWL; 2004: 58–60.
- Gawęcki J. Spożywanie pokarmu – mechanizmy regulacyjne. W: Gawęcki J, Hryniewicz L, (red.). *Żywnienie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu.* T.1. Warszawa: PWN; 2006: 47–55.
- Schwartz MW, Woods SC, Seeley RJ, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL. Is the Energy Homeostasis System Inherently Biased Toward Weight Gain? *Diabetes.* 2003; 52: 232–238.
- Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361: 1187–1209.
- Mazur A, Matusik P. Mechanizmy regulujące równowagę energetyczną organizmu. *Endokrynol Pediatr.* 2010; 1(30): 79–85.
- Fijałkowski F, Jarzyna R. Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu. *Postępy Hig Med Dośw.* 2010; 64: 231–243.
- Borodulin-Nadzieja L, Wodniak W, Tutmińska A, Całkosiński I. Rola układu oreksynowego. Regulacja przyjmowania pokarmów. *Adv Clin Exp Med.* 2004; 13(4): 689–695.
- Bluhner S, Mantzoros ChS. The Role of Leptin in Regulating Neuroendocrine Function in Humans. *J Nutr.* 2004; 134: 2469–2474.
- Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol.* 2005; 90(5): 683–688.
- Brunner L, Nick HP, Cumin F, Chiesi M, Baum HP, Whitebread S, et al. Leptin is a physiologically important regulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 1152–1160.
- Górska E, Popko K, Winiarska M, Wąsik M. Plejotropowe działanie leptyny. *Pediatr Endocrinol Diab Metab.* 2009; 15(1): 45–50.
- Mantzoros ChS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 130(8): 671–680.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.* 2006; 8: 21–34.
- Maciejewska-Stelmach J, Śliwińska-Stańczyk P, Łącka JK. Znaczenie leptyny w układach zapalnych chorobach tkanki łącznej. *Reumatologia.* 2007; 45(4): 219–224.
- Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(5): 217–227.
- Śledzińska M, Liberek A, Kamińska B. Hormony tkanki tłuszczowej a otyłość u dzieci i młodzieży. *Med Wieku Rozw.* 2009; 13(4): 244–251.
- Kocelak P, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M. Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu. *Endokrynol Pol.* 2009; 60(4): 296–301.
- Pyrzak B, Wiśniewska A, Majcher A. Wpływ polimorfizmu Gln223Arg genu receptora leptynowego na stopień otyłości, stężenie leptyny oraz częstość występowania zespołu metabolicznego u dzieci z otyłością prostą. *Endokrynol Pediatr.* 7/2008; 3(24): 35–44.
- Heysfield SB, Fong TM, Gantz I, Erond N. Fat and energy partitioning: longitudinal observations in leptin-treated adults homozygous for a Lep mutation. *Obesity.* 2006; 14(2): 258–265.
- Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol.* 2008; 22(5): 1023–1031.
- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003; 111: 225–230.
- Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 300(3): 674–678.
- Gerdes S, Yazdi-Rostami M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol.* 2011; 20: 81–87.
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity – associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 18–23.
- Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5452–5455.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluhner S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1730–1736.
- Szulińska M, Pupek-Musialik D. Resistin – the role in development of insulin resistance – facts and controversy. *Nadciśn Tętn.* 2006; 10(4): 301–306.
- Lau C, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IR-AR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 1–18.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005; 307: 426–430.
- Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin-a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15(1): 9–14.
- Hug C, Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science.* 2005; 307: 366–367.
- Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, et al. Resistin is abundantly present in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid, and elevated resistin reflects disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 458–463.
- Skoczylas A. Rola wisfatyny w patofizjologii człowieka. *Wiad Lek.* 2009; LXII, 3: 190–196.
- Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007; 178(3): 1748–1758.
- Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(9): 1198–1201.
- Buładak RJ, Polaniak R, Kukla M, Żwirska-Korczała K. Wisfatyna – enzym, cytokina czy adipokina? Funkcje biologiczne wisfatyny in vitro. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat.* 2011; 7(1): 16–24.
- Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin a new hormone implicated in the regulation of growth hormone secretion and body energy homeostasis. *Regul, genetics & hormones.* 2004; 20(1): 1–8.
- Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell.* 2007; 129(2): 251–262.
- Możdżan M, Ruder J, Loba J. Ghrelin – hormon o wielokierunkowym działaniu. *Diabetol Prakt.* 2005; 6(1): 55–61.
- Krakowczyk H. Znaczenie greliny w stanach fizjologii i patologii u dzieci. *Pediatr Wsp Gastr Hepatol i Żywnienie.* 2008; 10(3): 146–149.
- Dytfeld J, Kujawska-Łuczak M, Pupek-Musialik D. Ghrelin – nowy hormon przewodu pokarmowego i jego rola w układzie neurotransmisyjnym w podwzgórze. *Diabetol Dośw Klin.* 2004; 4(3): 167–173.
- Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Tomasiak-Krótki J. Całkowite stężenie greliny w osoczu pacjentek z jadłowstrętem psychicznym. *Wiad Lek.* 2006; 59(5–6): 311–316.
- Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of Obestatin and Ghrelin in Human Tissues: Immunoreactive Cells in the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Mammary Glands. *J Histochem Cytochem.* 2008; 56(9): 793–801.
- Kędzia A, Przybyszewska W. Ghrelin – nowy hormon zaangażowany w regulację wzrastania i homeostazę metaboliczną ustroju. *Endokrynol Pediatr.* 2007; 3(20): 53–60.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and Function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 495–522.

53. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova 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.
54. Wu JT, Kral JG. Ghrelin. Integrative Neuroendocrine Peptide in Health and Disease. *Ann Surg*. 2004; 239(4): 464–474.
55. Skoczylas A, Więcek A. Grelina, nowy hormon uczestniczący nie tylko w regulacji apetytu. *Wiad Lek*. 2006; 59(9–10): 697–701.
56. Wiśniewski A. Fenomen aktywności ruchowej w jadłowstręciu psychicznym – uwarunkowania biologiczne. *Neuropsychiatr Neuropsychol*. 2009; 4(1): 17–25.
57. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Kocelak P, Janowska J, Semik-Grabarczyk E. The effect of weight reduction on plasma concentrations of ghrelin and insulin-like growth factor 1 in obese women. *Endokrynol Pol*. 2008; 59(4): 301–304.
58. Nedvidková J, Krykorková I, Barták V, Papezová H, Gold PW, Alesci S, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4): 1678–1682.
59. Matson CA, Ritter RC. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *American J Physiol*. 1999; 276: 1038–1045.
60. Grider JR. Role of Cholecystokinin in the Regulation of Gastrointestinal Motility. *J Nutr*. 1994; 124: 1334–1339.
61. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiol Rev*. 2005; 85: 1131–1158.
62. Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obes Rev*. 2005; 6(4): 297–306.
63. Bao-Sheng Y, Wang AR. Glucagon-like peptide 1 based therapy for type 2 diabetes. *World J Pediatr*. 2008; 4(1): 8–13.
64. Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Nowakowski A. Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2. Część I: Wpływ insulinotropowych hormonów jelitowych (inkretyn) na metabolizm glukozy. *Endokrynol Pol*. 2007; 58(6): 522–528.
65. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4696–4701.
66. Zdrojewicz Z, Bielowska-Bień K. Peptyd glukagonopodobny. *Adv Clin Exp Med*. 2005; 14(2): 357–362.
67. Chaudhri OB, Wynne K, Bloom SR. Can gut hormones control appetite and prevent obesity. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl. 2): 284–289.
68. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucke DJ. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology*. 2004; 127(2): 546–558.
69. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol*. 2004; 89: 507–516.
70. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of Food Intake in Obese Subjects by Peptide YY_{3–36}. *N Engl J Med*. 2003; 349: 941–948.
71. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: 13–23.
72. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002; 418: 650–654.
73. Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut Peptides in the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis. *Endocr Rev*. 2006; 27: 719–727.
74. Baranowska B. Udział czynników neuroendokrynych w długowieczności. *Postępy Nauk Med*. 2007; 10: 403–407.
75. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes*. 1996; 45: 699–701.
76. Baskin DG, Figlewicz Lattemann D, Seeley RJ, Woods SC, Porte D Jr, Schwartz MW. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res*. 1999; 848(1–2): 114–123.
77. Martyńska L. Rola oreksyny A w regulacji homeostazy energetycznej, sekrecji hormonalnej, regulacji rytmu sen – czuwanie i patogenezie narkolepsji. *Post Nauk Med*. 2007; 10: 425–429.

Hormonal regulation of appetite

Abstract

Introduction and objective of the study: Neurohormonal regulation of appetite is crucial to maintain the energy homeostasis. The aim of this study is to present selected regulators of appetite. This group comprises leptin, resistin and visfatin that are secreted by adipose tissue and also hormones of the alimentary tract, such as appetite-stimulating ghrelin and appetite-decreasing cholecystokinin, glucagon like peptide-1, oxyntomodulin, peptide PYY_{3–36}. The appetite-increasing neuropeptides, such as orexin A and B also participate in this process.

Brief description of the state of knowledge: Appetite and satiety are the two opposing sensations which are responsible for feeding behaviour. Food intake is controlled by the central nervous system (CNS), especially by the hypothalamus, in which two regions which significantly influence eating behaviour are identified. There are 'hunger' and 'satiety centres'. The integration of signals, such as neural signals from the brain and humoral signals from the alimentary tract, occurs mainly in this part of the CNS. Changes in the secretion of these hormones may influence abnormal feeding behaviour and lead to disturbances in nutritional status.

Summary: In this article, the current knowledge regarding the neurohormonal regulation of food intake is presented. Understanding the physiological mechanisms responsible for the control and maintaining of the organism's energy homeostasis may be the key to understanding the pathophysiology of obesity. Practical use of the knowledge about interactions between the nervous and hormonal appetite-regulating pathways may have implications for the development of effective therapeutic strategies for human obesity.

Key words

appetite regulation, energy homeostasis, adipokines, enterohormones, neuropeptides