

**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ – ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:



ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ : ΣΚΑΡΛΕΑ ΔΗΜΗΤΡΑ – ΧΡΥΣΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΓΑΛΑΝΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

ΣΗΤΕΙΑ ΙΟΥΛΙΟΣ 2014

**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE
OF CRETE
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETITICS**

**THESIS TITLE
HORMONE EFFECTS IN APPETIT
WITH EMPHASIS
IN GHRELIN**

**EDITED BY : SKARLEA DIMITRA – HRYSOY MARIA
SUPERVISED BY : GALANIS CHRISTOS**

SITIA 2014

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθανόμαστε την ανάγκη να απευθύνουμε τις ευχαριστίες μας σε ανθρώπους που χωρίς την βοήθειά τους θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση της πτυχιακής μας εργασίας .

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους καθηγητές του τμήματος διατροφής και διαιτολογίας Σητείας που όλα αυτά τα χρόνια μας βοήθησαν και μας έδωσαν τις γνώσεις ώστε σήμερα να είμαστε απόφοιτοι διαιτολόγοι .

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέπων καθηγητή μας , κύριο Χρήστο Γαλάνη για την πολύτιμη βοήθειά του , ώστε να διεκπεραιώσουμε την πτυχιακή μας εργασία . Επίσης , θα θέλαμε να τον ευχαριστήσουμε θερμά για την διάθεσή του να μας λύσει οποιαδήποτε απορία , για την συμβουλευτική υποστήριξη , για την συμμετοχή κατά την αναζήτηση βιβλιογραφικού υλικού και γενικότερα για την άριστη συνεργασία μας .

Τέλος , ευχαριστούμε τις οικογένειές μας και τους φίλους μας για την υπομονή , την κατανόηση και την υποστήριξη όλο το διάστημα από την έναρξη της φοίτησής μας έως και την ολοκλήρωση της παρούσης πτυχιακής εργασίας .

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη, (adenosine triphosphate)

a-MSH: αμελανοτρόπος ορμόνη

ACTH: φλοιοτρόπος ορμόνη

AgRP : agouti-related protein

BMI : *body mass index* ή Quetelet index ή ΔΜΣ

CRH : corticotrophin releasing hormone

CM-R 1a : γαστροεντερική μοτιλίνη

CCK : χολοκυστοκινίνη

CART : cocaine and amphetamine regulated-transcript

GLP-1 : glucagon-like peptide -1

GRP : gastrin-releasing peptid

GH : αυξητική ορμόνη

GHRH : εκλυτικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης

GHSs : εκκριταγωγές ουσίες της GH

GHS-R : υποδοχέας GHS

GHSR-1a : growth hormone secretagogues receptor 1a

GHS : growth hormone secretagogues

GH-RP : GH-releasing peptides

GABA : γ-αμινοβουτυρικού οξέος

GHR : 1b growth hormone secretagogue receptor 1b

IGF-1 : αυξητικός παράγοντας ινσουλινόμορφος της ινσουλίνης

ΚΝΣ : Κεντρικό νευρικό σύστημα

LH : ωχρονοτρόπος ορμόνη

MSH : μελανοτρόπος ορμόνη (Melanocyte-Stimulating Hormone)

MCH: melanin concentrating Hormone

NPY : νευροπεπτίδιο Y

POMC: προοπιομελανοκορτίνη

PYY : το πεπτίδιο tyrosine-tyrosine

PVN:παρακοιλιακός πυρήνας

ΠΜΣ : Πυρήνας μονήρους δέσμης

ΠΝΣ : Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα

PRL : προλακτίνη

Σ.Ν.Σ : Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

TNF-α : παράγοντας νέκρωσης όγκων – άλφα (κεχεκτίνη)

VMH:μεσοκοιλιακός πυρήνας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την επίδραση των ορμονών στην όρεξη, με έμφαση στη γκρελίνη .

Στον άνθρωπο, ο μηχανισμός της όρεξης αποτελεί μια αυστηρά ρυθμιζόμενη λειτουργία, που αποσκοπεί στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιοστασίας και του σωματικού βάρους. Η συμπεριφορά του οργανισμού ως προς την πρόσληψη τροφής, εξαρτάται από οπτικά, γευστικά, οσφρητικά ερεθίσματα από το γαστρεντερικό σωλήνα και από ουσίες που απορροφώνται από αυτόν. Επίσης ρυθμίζεται από νευρικά κέντρα και επηρεάζεται από αρκετά περιφερικά όργανα.

Για τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής, τα ερεθίσματα προκαλούνται από την προσλαμβανόμενη τροφή και προέρχονται από το βλεννογόνο του πεπτικού σωλήνα, συγκεκριμένα από τη στοματική κοιλότητα μέχρι το τέλος του λεπτού εντέρου.

Η γλυκοστατική θεωρία είναι η κυρίαρχη θεωρία για το μηχανισμό έναρξης της όρεξης διότι βασίζεται στο σινιάλο (μήνυμα) που προκαλεί η άμεση ενδογενής έλλειψη καύσιμης ύλης και συγκεκριμένα γλυκόζης.

Υπάρχει ένα μεγάλο και πολύπλοκο κύκλωμα το οποίο ρυθμίζει τη διαδικασία πρόσληψη – κατανάλωση τροφής και το οποίο αποτελείται από τρία επιμέρους συστήματα

Το κεντρικό σύστημα επεξεργασίας, το οποίο αποτελεί τον υποθάλαμο του εγκεφάλου, ο οποίος επεξεργάζεται τις πληροφορίες από τους περιφερικούς ιστούς και μεταδίδει με τη σειρά του διάφορα μηνύματα.

Το προσαγωγό σύστημα το οποίο μεταφέρει ένα σύνολο μηνυμάτων από τους περιφερικούς ιστούς -κυρίως πεπτικό σύστημα και λιπώδη ιστό- προς τον εγκέφαλο (ΚΝΣ).

Το απαγωγό σύστημα που ρυθμίζει τη σχέση όρεξης – κορεσμού με την περιφερική κατανάλωση ενέργειας .

Οι ορμόνες οι οποίες θα αναφερθούμε παράγονται στο γαστρεντερικό σύστημα και στο λιπώδη ιστό .

Οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος είναι : η γκρελίνη , η χολοκυστοκινίνη , το πεπτίδιο ΥΥ , το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο , το Glucagon-like πεπτίδιο , η οξυνομοντουλίνη και η μομπεσίνη.

Οι ορμόνες του λιπώδους ιστού είναι : η λεπτίνη , η λιπονεκτίνη ή αδενοπεκτίνη και η ρεζιστίνη .

Θα δοθεί έμφαση στη γκρελίνη η οποία είναι μια καινούργια ορμόνη, που συνδέει τα ρυθμιστικά συστήματα της ανάπτυξης και της ενεργειακής ισορροπίας, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει αρκετές άλλες βιολογικές δράσεις.

Λέξεις κλειδιά : γκρελίνη, λεπτίνη, παχυσαρκία.

ABSTRACT

The aim of the present study was the review of the available bibliographical data , in point of hormone effects in appetite , with emphasis in ghrelin.

In humans , the mechanism of appetite is a strictly adjustable function , which aims to maintain energy homeostasis and body weight . The behavior of the body in point of food intake , depends primaly on visual , gustative and olfactive stimulants from the digestive tract , and also depends on substances that are absorbed in the tract . Furthermore , the nervous system regulates appetite , and some peripheral organs affect it .

For food intake control , stimulants are generated from food intake and come from the digestive tract muciferous , and in particular from oral cavity to the end of the small intestine .

The glykostatiki theory is the dominant theory for the mechanism of entry of appetite because it is based on the signal (message) that causes immediate intrinsic lack of fuel, namely glucose.

There is a large and complex circuitry that regulates the recruitment process - food consumption, and which consists of three sub-systems

The central processing system, which is the hypothalamus in the brain, which processes the information from the peripheral tissues and transmits the order of several messages.

The chute system which carries a set of messages from the peripheral tissues of the digestive system and mainly adipose tissue to the brain .

The hood system that regulates the relationship appetite - satiety with peripheral energy consumption.

The hormones that are produced will refer to the gastrointestinal system and adipose tissue.

The gastrointestinal hormones are: Ghrelin, cholecystokinin, peptide YY, pancreatic polypeptide , Glucogon-like peptide, oxyntomontoulini and bombesin.

Hormones of adipose tissue are: leptin, adiponectin or adenopektini and resistin.

Will be highlighted in the ghrelin which is a new hormone, which connects the buffer systems and the development of energy balance and simultaneously displays several other biological effects .

Key words : ghrelin, leptin, obesity.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1.1 Φάσεις πρόσληψης τροφής	12
1.2 Μηχανισμοί έναρξης πρόσληψης τροφής	14
1.3 Ρυθμιστικά συστήματα πρόσληψης τροφής.....	17
1.3.1 Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.....	18
1.3.2 Το Προσαγωγό Σύστημα.....	21
1.3.2.1 Ερεθίσματα από το πεπτικό σύστημα	21
1.3.2.2 Ερεθίσματα από το λιπώδη ιστό.....	22
1.3.3 Το Απαγωγό Σύστημα.....	22
1.3.3.1 Πυρήνας Μονήρους Δέσμης (ΠΜΔ).....	23
1.3.3.2 Ο ρόλος του φυτικού νευρικού συστήματος	24
1.3.3.3 Η περιφερική κατανάλωση ενέργειας	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΟΡΜΟΝΕΣ

2.1 Ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος

2.1.1 Γκρελίνη	26
2.1.2 Χολοκυστοκινίνη	28
2.1.3 Πεπτίδιο ΥΥ	29
2.1.4 Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο	31
2.1.5 Glucagon- Like Πεπτίδιο1 (7-36)	32
2.1.6 Οξυντομοντουλίνη	33
2.1.7 Μπομπεσίνη	34

2.2 Ορμόνες λιπώδους ιστού

2.2.1 Λεπτίνη	35
2.2.2 Ινσουλίνη	36
2.2.3 Λιπονεκτίνη ή αδιπονεκτίνη	37
2.2.4 Ρεζιστίνη	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΓΚΡΕΛΙΝΗ

3.1 Εισαγωγή	43
3.2 Δομή Γκρελίνης	43
3.3 Υποδοχέας της Γκρελίνης	45
3.4 Παραγωγή Γκρελίνης στους ιστούς	46
3.4.1 Έλεγχος της έκκρισης γκρελίνης	47
3.5 Δράσεις Γκρελίνης	52
3.5.1 Δράσεις σε υποθάλαμο- υπόφυση	52
3.5.2 Κεντρικές δράσεις της Γκρελίνης	55
3.5.2.1 Δράσεις στην πρόσληψη τροφής	55
3.5.2.2 Γαστροεντεροπαγκρεατικές δράσεις	57
3.5.2.3 Ορεξιογόνος δράση της Γκρελίνης	60
3.5.2.4 Γκρελίνη και παχυσαρκία	62
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	
ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	66
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	72

Εισαγωγή

Στον άνθρωπο, ο μηχανισμός της όρεξης αποτελεί μια αυστηρά ρυθμιζόμενη λειτουργία, που αποσκοπεί στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιοστασίας και του σωματικού βάρους. Η συμπεριφορά του οργανισμού ως προς την πρόσληψη τροφής, εξαρτάται καταρχήν από οπτικά, γευστικά, οσφρητικά ερεθίσματα από το γαστρεντερικό σωλήνα και από ουσίες που απορροφώνται από αυτόν. Επίσης ρυθμίζεται από νευρικά κέντρα και επηρεάζεται από αρκετά περιφερικά όργανα.

Για τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής, τα ερεθίσματα προκαλούνται από την προσλαμβανόμενη τροφή και προέρχονται από το βλεννογόνο του πεπτικού σωλήνα, συγκεκριμένα από τη στοματική κοιλότητα μέχρι το τέλος του λεπτού εντέρου.

Εξαιρετικά ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν από πρόσφατες επιστημονικές μελέτες σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν την ανάγκη για πρόσληψη τροφής, και μακροχρόνια την αύξηση των ενεργειακών αποθεμάτων μέσω της αύξησης του σωματικού βάρους, με την ανακάλυψη και τη διερεύνηση μιας νέας ορμόνης της γκρελίνης.

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 28 αμινοξέα, και παράγεται κυρίως στο στομάχι. Είναι ισχυρότατος διεγέρτης της αυξητικής ορμόνης, αλλά και ορεξιογόνο σήμα από το γαστρεντερικό σύστημα προς τον εγκέφαλο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανασκόπηση των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την επίδραση των ορμονών στην όρεξη, με έμφαση στη γκρελίνη.

Κεφάλαιο 1 Φυσιολογικοί μηχανισμοί

1.1 Φάσεις πρόσληψης τροφής

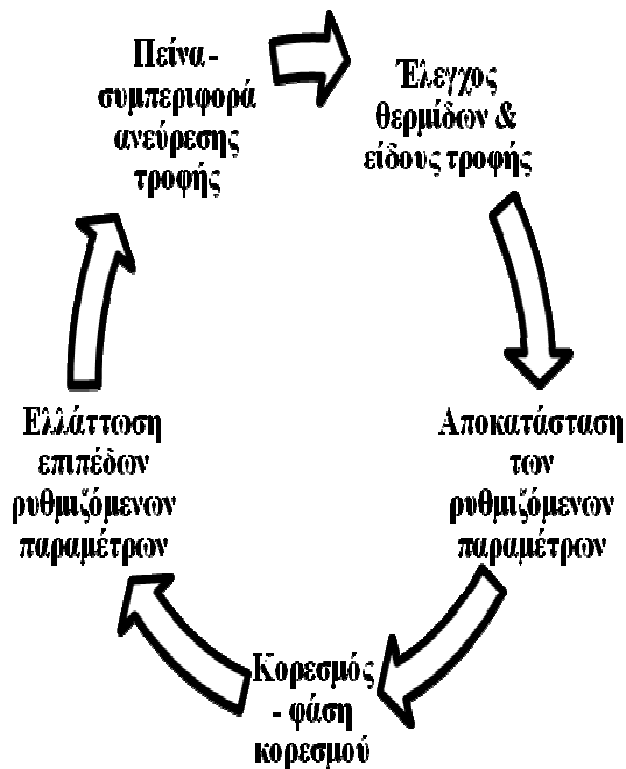
Η διατροφική συμπεριφορά χαρακτηρίζεται από διαλείποντα και κυκλικά επεισόδια λήψης τροφής τα οποία διακόπτονται από περιόδους νηστείας. Σε αντίθεση με την πρόσληψη τροφής, η χρησιμοποίηση των ενεργειακών ουσιών από τα κύτταρα των διαφόρων ιστών (μυϊκός, λιπώδης ιστός, κ.λ.π.) γίνεται με συνεχή τρόπο.

Ένα επεισόδιο πρόσληψης τροφής αποτελείται από 3 φάσεις: Την προγευματική, την φάση του κυρίου γεύματος και την μεταγευματική φάση. Κατά την προγευματική φάση το άτομο βρίσκεται σε εγρήγορση για αναζήτηση τροφής και προετοιμάζει τη διαδικασία του γεύματος. Οι αισθήσεις που συνοδεύουν την φάση αυτή είναι η πείνα (hunger) και η όρεξη (appetite). Οι διαφορές των δύο αυτών αισθήσεων είναι ότι η πείνα αποτελεί μια φυσιολογική ανάγκη για φαγητό χωρίς να συνυπάρχει ειδική επιθυμία και η οποία προκαλεί ανησυχία, νευρικότητα και εκνευρισμό ενώ η όρεξη είναι η επιθυμία για συγκεκριμένη τροφή ή ομάδα τροφών και συνοδεύεται με αίσθηση απόλαυσης.

Η κύρια φάση του γεύματος -2η φάση- χαρακτηρίζεται από την έναρξη πρόσληψης τροφής όπου το άτομο επιλέγει την ποσότητα και ποιότητα της τροφής, τη διαδικασία λήψης τροφής και τη διακοπή. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από την αίσθηση της όρεξης, της απόλαυσης και την έναρξη κορεσμού. Η μεταγευματική φάση -3η φάση- συνοδεύεται από αίσθημα ευεξίας και ελαφρά υπνηλία οι δε αισθήσεις που κυριαρχούν είναι αυτές του κορεσμού, της πληρότητας και της ικανοποίησης. Στο σημείο αυτό είναι σκόπιμο να ξεχωρίσουμε τον κορεσμό (satiation) κατά τον οποίο υπάρχει αίσθηση γαστρικής πληρότητας, εξαφάνιση της αίσθησης της πείνας και χαλάρωση, από τον κόρο (satiety) όπου υπάρχει πλήρης αναστολή επιπλέον λήψης τροφής (Τζώτζας, 2009).

Η πρόσληψη τροφής μπορεί να ρυθμίζεται είτε μέσω της ποσότητας της τροφής κατά τη διάρκεια του γεύματος είτε μέσω του μεσοδιαστήματος 2 γευμάτων. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ποσότητα (το μέγεθος) του γεύματος είναι αυτή που κυρίως παίζει ρόλο στο μεσοδιάστημα που μεσολαβεί μέχρι το επόμενο γεύμα. Αντίθετα, το μεσοδιάστημα χωρίς γεύμα δεν παίζει σημαντικό ρόλο στο μέγεθος του επομένου γεύματος (Wynne & Stanley, 2005). Με άλλα λόγια, δεν ισχύει η άποψη ότι οι μεγαλύτερες καθυστερήσεις από το τελευταίο γεύμα έως το επόμενο οδηγούν σε

μεγαλύτερη κατανάλωση τροφής. Η σημαντική επίδραση του μεγέθους του γεύματος στο επακόλουθο μεσοδιάστημα νηστείας εξηγείται από το γεγονός ότι υπάρχουν κάποιοι παράγοντες κορεσμού που σχετίζονται κυρίως με το μέγεθος του γεύματος και οι οποίοι εξαφανίζονται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Στην παρακάτω εικόνα 1.1 περιγράφεται συνοπτικά ο κύκλος της συμπεριφοράς πρόσληψης τροφής και κορεσμού (Τζώτζας, 2009).



Εικόνα 1.1: Κύκλος συμπεριφοράς πρόσληψης τροφής και κορεσμού

1.2 Μηχανισμοί έναρξης πρόσληψης τροφής

Οι θεωρίες σχετικά με το πρωταρχικό βιολογικό ερέθισμα που προκαλεί την έναρξη του γεύματος χρονολογούνται από 50 χρόνια. Ακόμη και μέχρι σήμερα δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία για τον ακριβή μηχανισμό της έναρξης του γεύματος. Οι επικρατούσες θεωρίες είναι δύο. Η γλυκοστατική και η λιποστατική, αλλά υπάρχουν και άλλες όπως η γλυκογονοστατική, η ηπατοστατική, η ισχυμετρική και η θερμοστατική (Τζώτζας, 2009).

Γλυκοστατική θεωρία: Σύμφωνα με αυτήν, η ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα προκαλεί βραχυπρόθεσμα κινητοποίηση για λήψη τροφής. Σημαντικοί λόγοι που συνηγορούν υπέρ της γλυκοστατικής θεωρίας είναι 1) η γλυκόζη είναι το κυριότερο ενεργειακό καύσιμο και παρέχει βασικά μόρια στον κύκλο του Krebs, από τον οποίο παράγεται η ATP 2) ο εγκέφαλος έχει νευρώνες οι οποίοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην παρουσία γλυκόζης. Οι νευρώνες αυτοί βρίσκονται κυρίως στους υποθαλαμικούς πυρήνες που σχετίζονται με την όρεξη και τον κορεσμό 3) Η ινσουλίνη, ορμόνη που κυρίως ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης, επιδρά στους γλυκοευαίσθητους νευρώνες του εγκεφάλου.

Η γλυκοστατική θεωρία αναπτύχθηκε λόγω της διαπίστωσης της σημασίας που έχει για την έναρξη λήψης τροφής ή προγευματική υπογλυκαιμία. Με άλλα λόγια, της έναρξης του γεύματος προηγείται μικρού βαθμού ελάττωση των επιπέδων της γλυκόζης, η οποία είναι στιγμιαία και ήπιας έντασης. Η παροδική αυτή υπογλυκαιμία εκφράζει την απουσία άμεσης διαθεσιμότητας γλυκόζης και κατά συνέπεια ενέργειας στους ιστούς και ο όρος που χρησιμοποιείται για το φαινόμενο αυτό είναι «γλυκοπενική πείνα» (glucoprivic hunger).

Πειράματα σε ποντίκια αποδεικνύουν τη σημασία της στιγμιαίας προγευματικής υπογλυκαιμίας στην έναρξη του γεύματος (Bennet, 1999). Η ένεση αδρεναλίνης μέσω της πρόκλησης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, ελαττώνει την προγευματική υπογλυκαιμία και, καταργεί το σινιάλο της πείνας. Το ίδιο αποτέλεσμα προκαλούν καταστάσεις stress, οι οποίες επίσης δρουν μέσω αύξησης της αδρεναλίνης. Η αδρεναλίνη βοηθά τον οργανισμό να κινητοποιήσει όλες τις πηγές ενέργειάς του, σε περιπτώσεις έντονης δραστηριότητας,

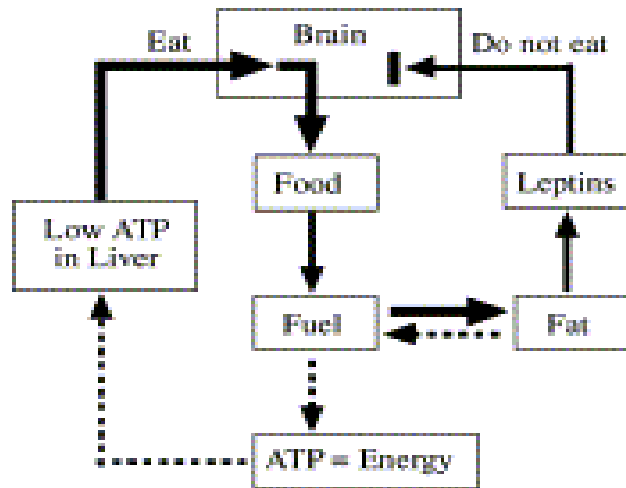
διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα για επείγουσα ενέργεια κατά τη λεγόμενη "αντίδραση μάχης ή φυγής". Έτσι, οι απολήξεις των νευρικών ινών του αδρενεργικού νεύρου, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εκκρίνουν τη νορεπινεφρίνη ή νοραδρεναλίνη και τα επινεφρίδια την επινεφρίνη ή αδρεναλίνη. Οι ουσίες αυτές που έχουν τα ίδια αποτελέσματα ενεργοποιούν υποδοχείς αγγείων και άλλων οργάνων, προετοιμάζοντας την καρδιά και τους μυς (Bennet, 1999).

Όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση υπερέντασης, στρες, χάρη της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης προκαλείται αύξηση του ποσού της γλυκόζης στο αίμα, διαστολή των βρόγχων, επιτάχυνση των παλμών της καρδιάς, αύξηση της πίεσης του αίματος, συστολή των αγγείων του πεπτικού συστήματος και του δέρματος κ.λπ. Ως αντισταθμιστική ή αντιρροπιστική ορμόνη προκαλεί το ήπαρ να απελευθερώσει γλυκόζη και τα κύτταρα να απελευθερώσουν λιπαρά οξέα. Με αυτόν τον τρόπο παράγεται επί πλέον ενέργεια. Στην περίπτωση που η ινσουλίνη, δεν επαρκεί, η έκκριση της επινεφρίνης και παρεμφερών αντισταθμιστικών ορμονών μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και κετοξέωση (Bennet, 1999).

Η ένεση ινσουλίνης, η οποία ελαττώνει την γλυκόζη και αναστέλλει τη γλυκογονόλυση προκαλεί επίσης υπογλυκαιμία και έναρξη γεύματος. Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι ο εγκέφαλος δεν αναγνωρίζει την απόλυτη μείωση των επιπέδων γλυκόζης αλλά μια δυναμική και σχετική ελάττωση (π.χ. μείωση κατά 5%). Άρα όπως φαίνεται η γλυκοστατική θεωρία αποτελεί κυρίαρχη άποψη για το ερέθισμα βραχυπρόθεσμης ρύθμισης πρόσληψης τροφής.

Λιποστατική θεωρία: Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η πειραματική ελάττωση των κυττάρων σε λιπαρά οξέα ακολουθείται από αύξηση της λήψης τροφής (Λιποπενική πείνα, lipoprivic hunger). Τα λιπαρά οξέα, ως γνωστόν αντανακλούν την κύρια αποθήκη ενέργειας του οργανισμού που είναι ο λιπώδης ιστός. Η λιποστατική θεωρία φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη ισχύ για τη μακροχρόνια ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, και εκφράζει τη σκοπιμότητα διατήρησης των αποθεμάτων θρεπτικών ουσιών, δηλαδή του λιπώδους ιστού. Οι υπόλοιπες θεωρίες έχουν μάλλον μικρότερη σημασία σε σχέση με τις δύο που προαναφέρθηκαν.

Η **ισχυμετρική θεωρία** που παρουσιάζει ομοιότητες με τη λιποστατική θεωρία. Σύμφωνα με αυτήν, η έλλειψη ενέργειας με τη μορφή ελάττωσης της ATP λειτουργεί ως αρχικό σινιάλο για έναρξη λήψης τροφής. Το παρακάτω σχήμα (1.2) δείχνει συνοπτικά τον μηχανισμό δράσης.



Σχήμα 1.2: Ισχυμετρική θεωρία: μηχανισμός δράσης

Η **ηπατοστατική θεωρία:** Τα επίπεδα του γλυκογόνου του ήπατος, το οποίο λειτουργεί ως αποθήκη υδατανθράκων, είναι αυτά που μέσω πνευμονογαστρικού νεύρου μεταφέρουν μηνύματα ανάγκης λήψης τροφής στον εγκέφαλο.

Η **θερμοστατική θεωρία:** Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η μείωση της θερμοκρασίας του σώματος που παρατηρείται λίγο πριν την έναρξη του γεύματος, μπορεί να αποτελεί ερέθισμα για λήψη τροφής. Η θεωρία αυτή μέχρι σήμερα δεν έχει πολλές αποδείξεις.

Συμπερασματικά, η γλυκοστατική θεωρία είναι η κυρίαρχη θεωρία για το μηχανισμό έναρξης της όρεξης διότι βασίζεται στο σινιάλο (μήνυμα) που προκαλεί η άμεση ενδογενής έλλειψη καύσιμης ύλης και συγκεκριμένα γλυκόζης.

1.3 Ρυθμιστικά συστήματα πρόσληψης τροφής

Οι έρευνες των τελευταίων 10-20 χρόνων έχουν συμβάλει κατά πολύ στη διαλεύκανση της ρύθμισης της πρόσληψης τροφής. Στην εξέλιξη αυτή είχε μεγάλη συμμετοχή η ανακάλυψη ορισμένων νευροπεπτιδίων και ορμονών τα οποία αποδείχθηκε ότι μεταφέρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα μηνύματα όρεξης και κορεσμού. Υπάρχει ένα μεγάλο και πολύπλοκο κύκλωμα (δίκτυο) το οποίο ρυθμίζει τη διαδικασία πρόσληψη – κατανάλωση τροφής και το οποίο αποτελείται από τρία επιμέρους συστήματα (Τζώτζας, 2009).:

A) **Το κεντρικό σύστημα επεξεργασίας**, το οποίο αποτελεί τον υποθάλαμο του εγκεφάλου, ο οποίος επεξεργάζεται τις πληροφορίες από τους περιφερικούς ιστούς και μεταδίδει με τη σειρά του διάφορα μηνύματα.

B) **Το προσαγωγό σύστημα** το οποίο μεταφέρει ένα σύνολο μηνυμάτων από τους περιφερικούς ιστούς -κυρίως πεπτικό σύστημα και λιπώδη ιστό- προς τον εγκεφαλο (ΚΝΣ).

Γ) **Το απαγωγό σύστημα:** πολύπλοκο σύστημα που ρυθμίζει τη σχέση όρεξης – κορεσμού με την περιφερική κατανάλωση ενέργειας (καύσεις).

Πίνακας 1.1: Ουσίες που αυξάνουν και μειώνουν την πρόσληψη τροφής (Καραγκιόζογλου Λαμπούδη & Αποστόλου, 2003)

Ουσίες που αυξάνουν την πρόσληψη τροφής	Ουσίες που μειώνουν την πρόσληψη τροφής
Agouti related πεπτιδίο	α-melanocyte stimulating hormone
Νευροπεπτιδίο Υ	Bombesin/gastrin releasing πεπτιδίο
concentrating melanine hormone	Calcitonin gene related πεπτιδίο
Ορεξίνη	Χολοκυστοκίνη
Γαλανίνη	Corticotrophin releasing factor
ghrelin	Γλουκαγόνο
Νιτρικό οξύ	Glugagon like peptide 1 (7-36) amide
Νοραδρεναλίνη	Νευροτενσίνη
Οπιοειδή	Σεροτονίνη

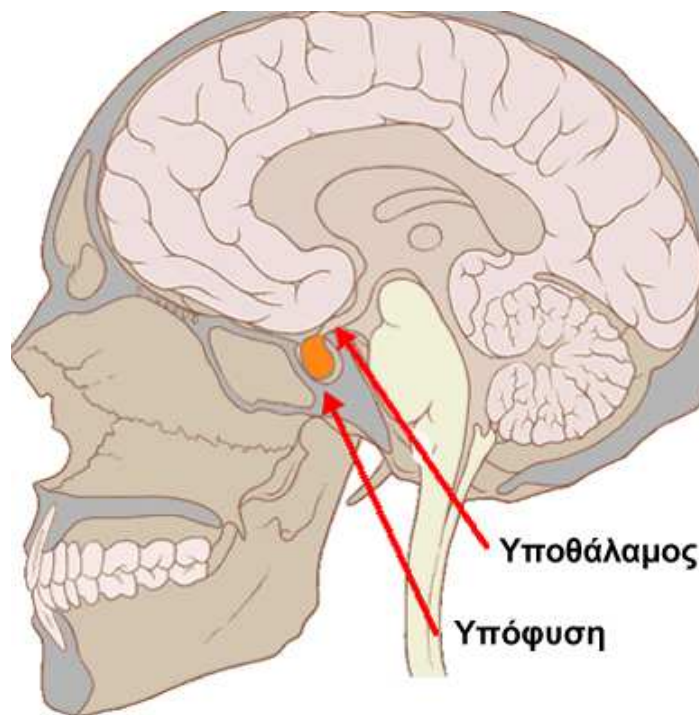
1.3.1 Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Ο εγκέφαλος δέχεται συνεχείς πληροφορίες για τις ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού (π.χ. από λιπώδη και μυϊκό ιστό), για την τροφή που προσλαμβάνεται και απορροφάται και για τις ενεργειακές ανάγκες που είναι απαραίτητες για κάθε όργανο. Από την άλλη μεριά, ο εγκέφαλος ελέγχει όργανα και ιστούς που παίζουν σπουδαίο ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση, όπως το ήπαρ και οι μύες. Κατά συνέπεια, ο εγκέφαλος είναι ικανός να απαντάει ανά πάσα στιγμή στις συνεχείς μεταβολές της ενέργειας του οργανισμού και να διατηρεί τη βιολογική ομοιόσταση.

Το κυρίαρχο όργανο του εγκεφάλου που ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής είναι ο **υποθάλαμος**. Ο υποθάλαμος από τη δεκαετία του 40, αποδείχθηκε ότι ελέγχει νευρολογικά την όρεξη. Μάλιστα είχε θεωρηθεί ότι εκεί βρίσκονται τα κέντρα της όρεξης και του κορεσμού διότι η διέγερση συγκεκριμένου πυρήνα του υποθαλάμου προκαλούσε μείωση της όρεξης (κέντρο κορεσμού) ενώ η διέγερση άλλου πυρήνα αύξηση της όρεξης (κέντρο πείνας). Αντίθετα φαινόμενα προκαλούσε η καταστροφή των πυρήνων αυτών. Τα επόμενα χρόνια και μέχρι σήμερα, αποκαλύφθηκε ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένες θέσεις

κέντρων όρεξης και κορεσμού αλλά αλληλοδιαπλεκόμενα νευρικά κυκλώματα τα οποία εκφράζουν διάφορα νευροπεπτίδια με ορεξιογόνες ή ανορεξιογόνες ιδιότητες

Ο υποθάλαμος βρίσκεται στο βάθος του εγκεφάλου, στη βάση του οπτικού χιάσματος και συνδέεται με την υπόφυση μέσω ενός μίσχου. Ενεργεί ως κέντρο συλλογής πληροφοριών για την εσωτερική κατάσταση του σώματος και τις χρησιμοποιεί για να ρυθμίσει την έκκριση ορμονών που παράγονται από την υπόφυση. Άρα, ο υποθάλαμος αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ των ανωτέρων κέντρων του εγκεφάλου και του ενδοκρινικού συστήματος. Επίσης ρυθμίζει τις περισσότερες από τις φυτικές λειτουργίες (καρδιακός ρυθμός, αναπνοή, θερμοκρασία σώματος κ.λ.π.) καθώς και μεγάλο μέρος της συναισθηματικής συμπεριφοράς των ζώων και των ανθρώπων. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η θέση του υποθαλάμου και της υπόφυσης σε μια κάθετη τομή του εγκεφάλου.



Εικόνα 1.1 Υποθάλαμος - Υπόφυση

Η ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς σε επίπεδο υποθαλάμου γίνεται μέσω των πυρήνων του και κυρίως μέσω του **τοξοειδούς πυρήνα**. Ο τοξοειδής πυρήνας είναι επιμήκης σαν τόξο, καταλαμβάνει το μισό περίπου του υποθαλάμου κι αποτελεί τον κύριο σταθμό υποδοχής των ορμονικών, μεταβολικών και νευρικών μηνυμάτων που προέρχονται από τους περιφερικούς ιστούς. Τα μηνύματα που φθάνουν στον τοξοειδή πυρήνα επιδρούν σε δύο είδη νευρώνων που υπάρχουν σ' αυτόν και οι οποίοι αποτελούν ρυθμιστές – κλειδιά της διατροφικής συμπεριφοράς: Από τη μια μεριά υπάρχουν οι νευρώνες του νευροπεπτιδίου Y (NPY) και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με Agouti (AgRP), οι οποίοι αποτελούν ισχυρούς διεγέρτες της όρεξης και από την άλλη μεριά οι νευρώνες της α-μελανοτροπικού ορμόνης (α-MSH) και ενός παράγοντα που λέγεται CART, και οι οποίοι αποτελούν ισχυρούς ανορεξιογόνους παράγοντες. Ο τοξοειδής πυρήνας είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε ένα μεγάλο αριθμό μηνυμάτων που ρυθμίζουν την ενεργειακή κατάσταση και που προέρχονται από το πεπτικό σύστημα ή από το λιπώδη ιστό. Όλα τα μηνύματα αυτά προκαλούν αίσθημα όρεξης ή κορεσμού μέσω διέγερσης ή καταστολής των νευρώνων NPY/AgRP και MSH/CART. Τέτοια μηνύματα μεταφέρονται από διάφορα νευροπεπτίδια, αλλά και από θρεπτικές ουσίες όπως είναι η γλυκόζη, τα λιπαρά οξέα και ορισμένα αμινοξέα. Κατά συνέπεια είναι ο κύριος κεντρικός ρυθμιστής της όρεξης και της πρόσληψης τροφής.

Ο δεύτερος σημαντικός πόλος διατροφικής ρύθμισης είναι ο **πυρήνας της μονήρους δέσμης** ο οποίος βρίσκεται στο στέλεχος του εγκεφάλου. Ο πυρήνας αυτός δέχεται κυρίως μηνύματα τερματισμού γεύματος και κορεσμού από το στομάχι και το έντερο κυρίως μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Συνδέεται άμεσα με το άλλο σημαντικό πόλο της διατροφικής ρύθμισης που είναι ο τοξοειδής πυρήνας. Σε πειράματα σε ποντίκια όπου καταστρέφεται ο πυρήνας μονήρους δέσμης, το ζώο δεν μπορεί να ελέγξει το μέγεθος του γεύματος και τρώει ακατάσχετα.

Οι δύο αυτοί ρυθμιστικοί πόλοι συνδέονται και με άλλα συστήματα του εγκεφάλου τα οποία επηρεάζουν τη διατροφική πρόσληψη όπως το σύστημα σεροτονίνης, ντοπαμίνης, οπιοειδών και το ενδοκανναβινοειδές σύστημα. Η σεροτονίνη αποτελεί μια νευροορμόνη η οποία προβάλλει σε ολόκληρο τον εγκέφαλο και η οποία αυξάνει το αίσθημα κορεσμού ενώ παράλληλα προκαλεί διάθεση ευφορίας. Τα υπόλοιπα 3 συστήματα παίζουν σημαντικό ρόλο, αυξάνοντας την ηδονική επίδραση των τροφών, δηλαδή το αίσθημα ηδονής που προκαλείται κατά τη λήψη φαγητού και το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την τάση επανάληψής του.

1.3.2. Το Προσαγωγό Σύστημα

Περιλαμβάνει μηνύματα όρεξης ή κορεσμού τα οποία μεταφέρονται από τους περιφερικούς ιστούς προς τον εγκέφαλο όπου και γίνεται η επεξεργασία τους. Τα ερεθίσματα αυτά μπορούν να χωρισθούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες: 1) Ερεθίσματα που γεννιούνται στο γαστρεντερικό σύστημα κατά τη διάρκεια των γευμάτων και προκαλούν συνηθέστερα το αίσθημα του κορεσμού ή του κόρου. Το κυριότερο τέτοιο ερέθισμα είναι η χολοκυστοκινίνη (CCK) η οποία παράγεται από το δωδεκαδάκτυλο και η οποία στέλνει μηνύματα κορεσμού στον υποθάλαμο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου ή μέσω αιματικής κυκλοφορίας 2) Ερεθίσματα που παράγονται από το λιπώδη ιστό και εκκρίνονται ανάλογα με την ποσότητά του. Τέτοια ερεθίσματα είναι οι ορμόνες λεπτίνη και ινσουλίνη .

1.3.2.1 Ερεθίσματα από το πεπτικό σύστημα

Τα γευματικά μηνύματα εκκρίνονται σε απάντηση της πρόσληψης τροφής, δρουν κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος, ελαττώνουν τη λήψη γεύματος χωρίς να προκαλούν δυσαρέσκεια και τέλος, η επίδρασή τους είναι αποτελεσματική όταν παράγονται ή χορηγούνται σε φυσιολογικές δόσεις. Οι φορείς των μηνυμάτων αυτών είναι νευροπεπτίδια ή ορμόνες οι οποίες παράγονται από ειδικά εντερικά κύτταρα σε απάντηση της πέψης και απορρόφησης τροφής. Τα νευροπεπτίδια αυτά δίνουν σινιάλα συνήθως κορεσμού επιδρώντας μέσω των νεύρων στον πυρήνα μονήρους δέσμης είτε μέσω του αίματος σε άλλα επίπεδα προκαλώντας διακοπή του γεύματος. Αυτό συνοδεύεται με ένα αίσθημα πληρότητας. Τα κυριότερα τέτοια νευροπεπτίδια είναι η χολοκυστοκινίνη, το glucagon-like peptide -1 (GLP-1), το πεπτίδιο tyrosine-tyrosine (PYY), η αμυλίνη και η γκρελίνη. Με εξαίρεση την γκρελίνη, η οποία είναι ισχυρή ορεξιογόνος ορμόνη, όλες οι άλλες ορμόνες αυξάνουν το αίσθημα κορεσμού.

Η ρύθμιση της όρεξης αλλά περισσότερο του κορεσμού είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο το οποίο επιτελείται με τη μεσολάβηση αρκετών γαστρεντερικών πεπτιδίων και ορμονών. Τα πεπτίδια αυτά επηρεάζουν τη διατροφική μας συμπεριφορά σε βραχυπρόθεσμη βάση σε αντίθεση με τα πεπτίδια του λιπώδους ιστού που, όπως θα δούμε, επηρεάζουν σε μακροπρόθεσμη βάση. Φαίνεται ότι διαφορετικά πεπτίδια κορεσμού

απευθύνονται σε συγκεκριμένα ερεθίσματα μακροστοιχείων της τροφής. Για παράδειγμα η χολοκυστοκινίνη επιδρά κυρίως στο λίπος και στην πρωτεΐνη, το GLP1 στους υδατάνθρακες και στο λίπος, το PYY κυρίως στο λίπος κ.λ.π. Παρ' όλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί ότι μεικτά γεύματα περιέχοντα διαφορετικά μακροστοιχεία προκαλούν την έκκριση ενός συγκεκριμένου «κοκτέιλ» από γαστρεντερικές ορμόνες. Επίσης είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ενώ υπάρχουν πολυάριθμα πεπτίδια που αυξάνουν τον κορεσμό (π.χ. GLP1, χολοκυστοκινίνη κ.λ.π.) μόνο ένα υπάρχει, που αυξάνει την όρεξη, η γκρελίνη.

Είναι πιθανό ότι το γαστρεντερικό σύστημα κυριαρχεί στους μηχανισμούς του κορεσμού ώστε να προληφθεί η κατανάλωση μεγάλης ποσότητας θερμίδων και να μη διαταραχθεί η ενεργειακή ομοιόσταση. Από την άλλη μεριά φαίνεται ότι η έναρξη του γεύματος σχετίζεται περισσότερο με ψυχολογικούς, κοινωνικούς και άλλους παράγοντες του περιβάλλοντος και λιγότερο με βιολογικούς παράγοντες (Kershaw & Flier, 2004).

1.3.2.2 Ερεθίσματα από το λιπώδη ιστό

Τα ερεθίσματα αυτά επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής και τον κορεσμό ανάλογα με τις ενεργειακές αποθήκες σε λίπος και κυρίως σε μακροχρόνια βάση. Τα ερεθίσματα αυτά εκφράζονται μέσω δύο πολύ σημαντικών ορμονών, της ινσουλίνης και της λεπτίνης, οι οποίες αντανακλούν τα επίπεδα του λιπώδους ιστού του οργανισμού.

1.3.3 Το Απαγωγό Σύστημα

Συγχρονίζει την αποθήκευση με την κατανάλωση ενέργειας και περιλαμβάνει:

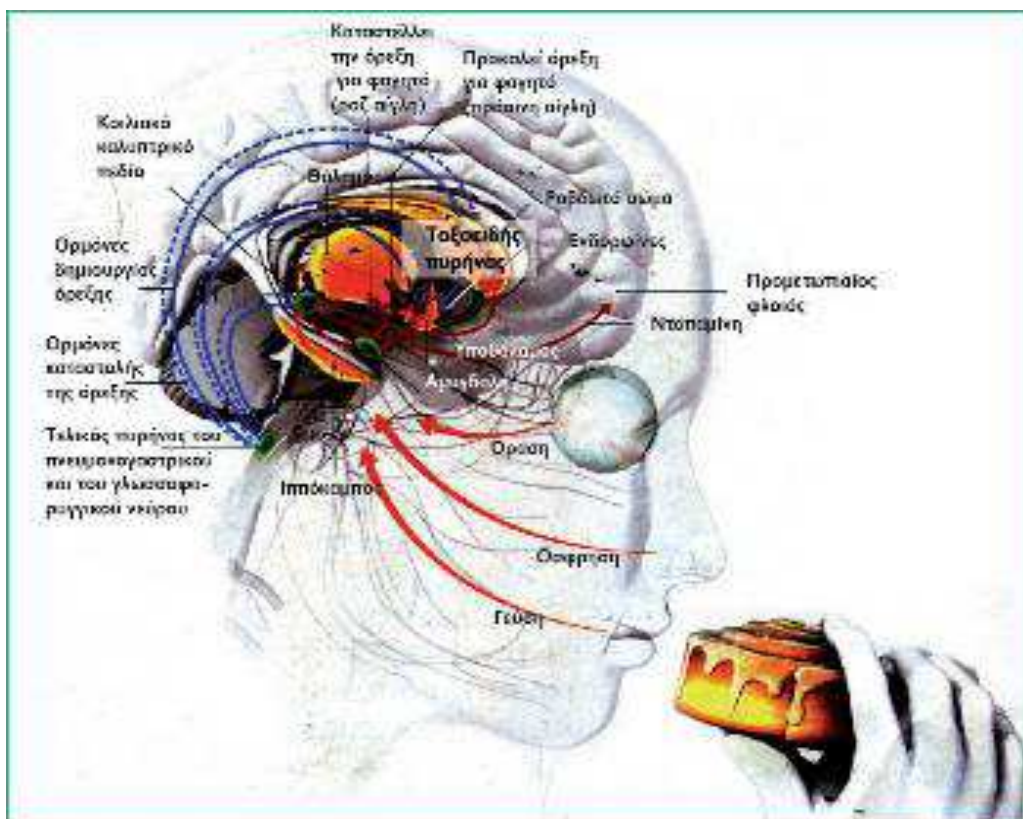
α) Τον πυρήνα της μονήρους δέσμης ο οποίος βρίσκεται στον προμήκη μυελό και αποτελεί κομβικό σημείο του απαγωγού συστήματος. Αποτελεί κεντρικό ρυθμιστικό μηχανισμό της διατροφικής συμπεριφοράς και ιδίως της αίσθησης κορεσμού

β) Τους κύριους φορείς του απαγωγού συστήματος προς την περιφέρεια δηλαδή το Συμπαθητικό και το Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα

γ) Τα τρία συστατικά της ημερήσιας κατανάλωσης ενέργειας δηλαδή την ενεργειακή κατανάλωση ηρεμίας (βασικός μεταβολισμός), την θερμιδική επίδραση της τροφής και την ενεργητική κατανάλωση ενέργειας (σωματική δραστηριότητα) (Kershaw & Flier, 2004).

1.3.3.1 Πυρήνας μονήρους δέσμης (ΠΜΣ)

Δέχεται άμεσα νευρικά ερεθίσματα (πνευμονογαστρικό) καθώς και ορμονικά ερεθίσματα (π.χ. χολοκυστοκίνη, GLP1, σεροτονίνη) από το ανώτερο πεπτικό σύστημα. Επίσης δέχεται ερεθίσματα ορμονικά και από τη λεπτίνη και την ινσουλίνη. Ο ΠΜΣ θεωρείται ο κύριος πυρήνας για τον τερματισμό της λήψης τροφής και τον κορεσμό. Ο ΠΜΣ επικοινωνεί συνεχώς με τον τοξοειδή πυρήνα, ο οποίος ρυθμίζει κυρίως τα ερεθίσματα της όρεξης. Άρα στον εγκέφαλο δύο είναι οι πόλοι της ρύθμισης της πρόληψης



τροφής, εικ.1.2 ο τοξοειδής πυρήνας και ο πυρήνας μονήρους δέσμης (Τζώτζας, 2009).

Εικόνα 1.2 Τοξοειδής πυρήνας

1.3.3.2 Ο ρόλος του φυτικού νευρικού συστήματος

1. Συμπαθητικό Ν.Σ.

Προκαλεί αύξηση κατανάλωσης ενέργειας και αποβολή θερμότητας. Η δράση του συμπαθητικού ασκείται μέσω διέγερσης των β-υποδοχέων (κυρίως των β3) που βρίσκονται στο φαιό λιπώδη ιστό. Η αύξηση κατανάλωσης ενέργειας στα μιτοχόνδρια προκαλεί αυξημένη κατανάλωση O₂, παραγωγή ATP και θερμογένεση. Παράγοντες που διεγείρουν το Σ.Ν.Σ. είναι το κρύο, το stress, οι θυρεοειδικές ορμόνες και η λεπτίνη .

2. Παρασυμπαθητικό ΝΣ:

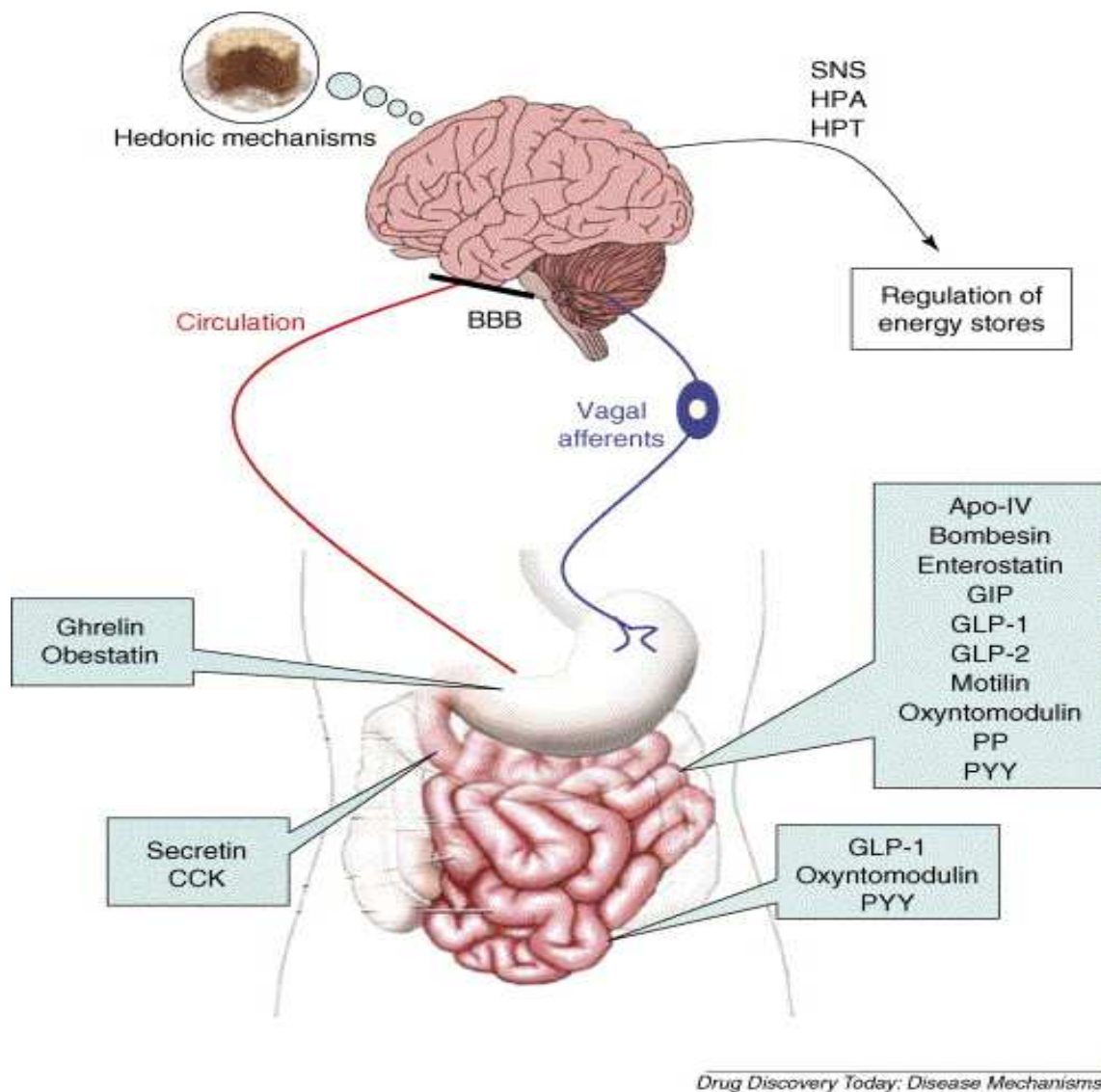
Η δράση του ασκείται μέσω του πνευμονογαστρικού και προκαλεί αυξημένη αποθήκευση ενέργειας και αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, η οποία προάγει την λιπογένεση.

1.3.3.3 Η περιφερική κατανάλωση ενέργειας

α) Βασικός μεταβολισμός ηρεμίας: Αφορά στο 50-65% της ολικής ημερήσιας κατανάλωσης: περιλαμβάνει την ενέργεια που ξοδεύεται για τις βασικές λειτουργίες του οργανισμού σε ηρεμία (καρδιακή, αναπνευστική κ.λ.π.).

β) Θερμιδική επίδραση της τροφής: Περιλαμβάνει την ενέργεια που χρησιμοποιείται για την πέψη της τροφής (15% της ολικής κατανάλωσης).

γ) Η σωματική δραστηριότητα: Αποτελεί το 5-50% της ολικής κατανάλωσης ενέργειας και ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό της άσκησης



Εικόνα 1.3: Βιολογική ρύθμιση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής

Κεφάλαιο 2 Ορμόνες

2.1 Ορμόνες γαστρεντερικού συστήματος

2.1.1 Γκρελίνη

Η γκρελίνη αναγνωρίστηκε ως ο ενδογενής αγωνιστής του υποδοχέα που διεγείρει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Επιπλέον, αποτελεί και έναν περιφερικά δρώντα ορεξιογόνο παράγοντα. Είναι πεπτίδιο που αποτελείται από 28 αμινοξέα και περιέχει ένα μόριο n-οκτανοειδούς οξέος, απαραίτητου, όπως αποδείχθηκε για τις βιολογικές δράσεις του. Τα δύο τρίτα της ποσότητας της γκρελίνης που ανευρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος παράγονται κυρίως από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Εστίες παραγωγής της έχουν ανευρεθεί, επίσης, στο δωδεκαδάκτυλο, τον ειλέο, το τυφλό και το κόλον. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα που παράγουν γκρελίνη βρέθηκε ότι αποτελούν το 20% του πληθυσμού των ενδοκρινών τοιχωματικών κυττάρων (Wynne et al., 2005).

Τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα φαίνεται να ακολουθούν ένα ημερήσιο ρυθμό παραγωγής ανάλογο της λεπτίνης, με υψηλότερες συγκεντρώσεις το πρωί και χαμηλότερες τη νύκτα. Ρυθμίζονται επίσης και από τη συνολική πρόσληψη θερμίδων. Έτσι, τα επίπεδα αυτά φαίνεται να αυξάνονται κατά την περίοδο νηστείας, να κορυφώνονται αμέσως πριν το γεύμα και να ελαττώνονται γρήγορα μετά την πρόσληψη του γεύματος. Αυτή η διακριτή αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης προ του γεύματος και η μείωσή τους αμέσως μετά (1 ώρα) υποστηρίζει την υπόθεση ότι το πεπτίδιο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη του γεύματος (Wynne et al., 2004; Stanley et al., 2005).

Η γκρελίνη θεωρείται ορμόνη με βραχεία δράση, αφού τόσο η κεντρική όσο και η περιφερική χορήγησή της αυξάνει την πρόσληψη τροφής. Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ υπάρχουν πολλά πεπτίδια που εκδηλώνουν ορεξιογόνο δράση όταν χορηγούνται κεντρικά, η γκρελίνη είναι το μόνο που διεγείρει την όρεξη όταν χορηγείται περιφερικά. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ενδοφλέβια χορήγησή της σε υγιείς εθελοντές προκάλεσε αύξηση της πρόσληψης τροφής κατά 28%, ενώ χορήγησή της σε ασθενείς με ανορεξία, λόγω κακοήθους νόσου, αύξησε την πρόσληψη τροφής κατά 30%. Τα παραπάνω μπορεί να υποδηλώνουν μελλοντική χρήση του πεπτιδίου στη θεραπεία της ανορεξίας. Η ορεξιογόνο αυτή ιδιότητα της γκρελίνης επιτυγχάνεται μέσω της δράσης της στον

τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, υποδηλώνοντας ότι το πεπτιδίο αυτό μεταφέρει το ερέθισμα της πείνας από την περιφέρεια στο ΚΝΣ (Neary et al., 2004).

Βρέθηκε ότι η δράση της γκρελίνης εκδηλώνεται σε μία ομάδα νευρώνων, αχαρακτήριστων ως σήμερα, που βρίσκονται κοντά στην τρίτη κοιλία, ανάμεσα στο ραχιαίο, κοιλιακό, παρακοιλιακό και τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Οι νευρώνες αυτοί στέλνουν απαγωγές ώσεις σε άλλους νευρώνες που μεταξύ άλλων παράγουν νευροπεπτιδίο Υ, προπιομελανοκορτίνη και απελευθερωτική ορμόνη της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης. Η γκρελίνη, φαίνεται να δρα και ως ρυθμιστής μακράς δράσης στο ισοζύγιο ενέργειας, ενώ τα επίπεδά της στο πλάσμα σχετίζονται με το σωματικό βάρος. Χρόνια χορήγησή της σε τρωκτικά οδηγεί σε συνεχή υπερφαγία, αύξηση βάρους και εναπόθεση λίπους. Επιπλέον, τα επίπεδα γκρελίνης μειώνονται σε καταστάσεις χρόνιας υπερφαγίας και αυξάνονται σε χρόνιες καταστάσεις αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας που σχετίζονται με σωματική άσκηση ή νευρογενή ανορεξία. Παρόλα αυτά, δε φαίνεται να αποτελεί απαραίτητο ρυθμιστή της πρόσληψης τροφής, αφού τα ζώα που στερούνται γκρελίνης δεν παρουσιάζουν σημαντικά διαφορετικό σωματικό βάρος ή πρόσληψη τροφής σε μία κανονική διαίτα (Inui et al., 2004).

Εκτός από τις δράσεις της στην πρόσληψη τροφής, προκαλεί και μία δόσοεξαρτώμενη απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση μέσω της δράσης της στους υποδοχείς τύπου 1a στον υποθάλαμο. Οι υποδοχείς αυτοί εκτός από τον υποθάλαμο και την υπόφυση έχουν περιγραφεί και στο μυοκάρδιο, το στόμαχο, το λεπτό έντερο, το πάγκρεας, το κόλον, το λιπώδη ιστό, το ήπαρ, τους νεφρούς, τον πλακούντα και τα Τ-κύτταρα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι δράσεις της γκρελίνης στην πρόσληψη τροφής είναι ανεξάρτητες από τις δράσεις της που αφορούν στην αυξητική ορμόνη. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί ότι χορήγησή της σε επίμυες που δε διαθέτουν τον υποδοχέα τύπου 1a δεν αυξάνει την πρόσληψη τροφής υποδηλώνοντας ότι μεταξύ των άλλων υποδοχέων που είναι υπεύθυνοι για τη δράση του πεπτιδίου στην πρόσληψη τροφής είναι και οι τύπου 1a (Wynne et al., 2005).

2.1.2 Χολοκυστοκινίνη

Από τη δεκαετία του 1980 ήταν γνωστό ότι η χορήγηση χολοκυστοκινίνης σε ανθρώπους και ζώα ανέστειλε την πρόσληψη τροφής, μειώνοντας το μέγεθος και τη διάρκεια του γεύματος. Έχει αποδειχτεί ότι η δράση αυτή προάγεται από τη διάταση του στομάχου. Το πεπτίδιο κατανέμεται ευρέως στη γαστρεντερική οδό, αλλά ανευρίσκεται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα. Απελευθερώνεται γρήγορα στους γύρω ιστούς, δρώντας με παρακρινή τρόπο τοπικά και στην κυκλοφορία, ως απάντηση σε κάποια συστατικά της τροφής, ιδιαίτερα σε μακράς αλύσου λιπαρά οξέα και πρωτεΐνες. Διεγείρει έτσι την έκκριση των ενζύμων του παγκρέατος και της χοληδόχου κύστης, τα οποία βοηθούν την πέψη των τροφών. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι αυξάνει την κινητικότητα του εντέρου και καθυστερεί την κένωση του στομάχου. Ανευρίσκεται και στον εγκέφαλο, όπου δρα ως νευροδιαβιβαστής, επηρεάζοντας τη μνήμη και το αίσθημα κορεσμού (Woods et al., 2004).

Έχουν διακριθεί δύο τύποι υποδοχέων της χολοκυστοκινίνης, οι οποίοι είναι μέλη της οικογένειας των συνδεόμενων με G-πρωτεΐνη υποδοχέων. Οι τύπου A ανευρίσκονται ευρέως στο ΚΝΣ, στο πάγκρεας, τον πυλωρικό σφιγκτήρα, το πνευμονογαστρικό και σε εντερικούς νευρώνες. Οι τύπου Β συναντώνται στον εγκέφαλο, το πνευμονογαστρικό και το στόμαχο. Φαίνεται ότι οι δράσεις της, που αφορούν στην όρεξη, πραγματοποιούνται μέσω των Α υποδοχέων, οι οποίοι συνδέονται μόνο με τη θεική μορφή της ορμόνης και μόνο η μορφή αυτή προκαλεί καταστολή της πρόσληψης τροφής. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου Α έχει βρεθεί ότι οδηγεί στη διέγερση του ραχιαίου πυρήνα του πνευμονογαστρικού (Woods et al., 2004).

Η χολοκυστοκινίνη αποτελεί έναν γρήγορο αλλά εξαιρετικά βραχείας δράσης ρυθμιστή της όρεξης, αφού έχει χρόνο ημίσειας ζωής μόλις 1-2 λεπτά και δεν μπορεί να προκαλέσει μείωση του μεγέθους του γεύματος αν χορηγηθεί σε περισσότερα από 15 λεπτά πριν από αυτό. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι επαναλαμβανόμενη χορήγησή της προ των γευμάτων μειώνει την πρόσληψη τροφής, αλλά αυξάνει τη συχνότητα των γευμάτων, χωρίς καμία επίδραση στο βάρος του σώματος, ενώ συνεχής χορήγησή της δεν παρουσιάζει καμία δράση πέραν του πρώτου 24ώρου. Παρόλα αυτά, μπορεί να αποτελεί έναν περισσότερο μακροπρόθεσμο ρυθμιστή του ισοζυγίου ενέργειας, αφού χορήγηση αντισωμάτων της ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της τύπου Α, σε

τροφικά, οδηγεί σε αύξηση σωματικού βάρους, χωρίς σημαντική αύξηση στην πρόσληψη τροφής (Murphy et al., 2004).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η χολοκυστοκινίνη και η γκρελίνη εμφανίζουν ανταγωνιστικές δράσεις, όσον αφορά στην πρόσληψη της τροφής. Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η χολοκυστοκινίνη αναστέλλει την πρόσληψη τροφής που προκαλεί η γκρελίνη μέσω μείωσης της δραστηριότητας των νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Επιπλέον, η δράση των πεπτιδίων αυτών φαίνεται να εξαρτάται από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα και/ή από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποδοχέων τους (Kobelt et al., 2005). Βρέθηκε ότι η χολοκυστοκινίνη δρα συνεργικά με τη λεπτίνη, αφού καθημερινή σύγχρονη ενδοπεριτοναϊκή έγχυση της πρώτης και ενδοκοιλιακή χορήγηση της δεύτερης, φαίνεται να προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους από ότι η χορήγηση λεπτίνης μόνης. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει και μία επιπλέον δράση της χολοκυστοκινίνης, αυτήν της ενίσχυσης της δράσης της λεπτίνης σε παχύσαρκα άτομα με ανοχή στη λεπτίνη. Η λεπτίνη προάγει επίσης τη δράση της χολοκυστοκινίνης στο αίσθημα κορεσμού, γεγονός που μπορεί να εξηγεί μεταξύ άλλων και τη μακρόχρονη επίδραση της χολοκυστοκινίνης στη ρύθμιση του σωματικού βάρους (Matson et al., 2000).

2.1.3 Πεπτίδιο YY

Το πεπτίδιο YY αποτελεί μέλος της οικογένειας των νευροπεπτιδίων Y. Αποτελείται από 36 αμινοξέα και φέρει από ένα μόριο τυροσίνης στα δύο άκρα του. Ο κύριος τύπος του που απαντάται στην κυκλοφορία είναι ο τύπος PYY (3-36). Το πεπτίδιο YY εκκρίνεται από τα ενδοκρινή L-κύτταρα του λεπτού και του παχέος εντέρου. Τα κύτταρα αυτά είναι σχεδόν απόντα στο στομάχο, απαντώνται σποραδικά στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα, ενώ είναι κοινά στον ειλέο και το κόλον, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις τους να φθάνουν στο ορθό (Stanley et al, 2004).

Η απελευθέρωσή του από τα κύτταρα αυτά γίνεται έπειτα από την πρόσληψη της τροφής. Τα επίπεδά του αυξάνονται 1-2 ώρες μετά την πέψη και επηρεάζονται από τον αριθμό των θερμίδων και τη σύσταση της καταναλωθείσας τροφής. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του παρατηρούνται μετά από ισοθερμικά γεύματα λίπους, σε σχέση με πρόσληψη πρωτεΐνης ή υδατανθράκων. Άλλα ερεθίσματα που προκαλούν έκκριση του

πεπτιδίου YY είναι το γαστρικό οξύ, η χολοκυστοκινίνη και τα χολικά άλατα του εντερικού αυλού. Η έκκρισή του ξεκινά πριν τα συστατικά της τροφής φτάσουν στα τελευταία τμήματα του εντέρου, πιθανώς μέσω δράσης του πνευμονογαστρικού νεύρου (Stanley et al, 2004).

Οι δράσεις του πεπτιδίου πραγματοποιούνται μέσω των υποδοχέων Y2, οι οποίοι απαντώνται στον υποθάλαμο. Οι υποδοχείς αυτοί αναστέλλουν στους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα-σε ποσοστό άνω του 90%- την απελευθέρωση του νευροπεπτιδίου Y, του σημαντικότερου διεγέρτη της όρεξης στο ΚΝΣ. Η χορήγηση του πεπτιδίου YY αυξάνει την απορρόφηση υγρών και ηλεκτρολυτών από τον ειλεό μετά το γεύμα, ενώ αναστέλλει τις εκκρίσεις του παγκρέατος και του στομάχου (Stanley et al, 2004).

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, το πεπτίδιο YY(3-36) χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε ανθρώπους, σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, και προκάλεσε μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων σε ποσοστό άνω του 30%. Επιπλέον, μειώθηκαν η διάρκεια του γεύματος και το αντικειμενικό αίσθημα της πείνας για 12 ώρες μετά τη χορήγηση (ενώ οι συγκεντρώσεις του στον ορό είχαν επανέλθει στις βασικές τιμές 30 λεπτά μετά τη διακοπή της έγχυσης), χωρίς να παρατηρηθεί καμία αλλαγή στο ρυθμό κένωσης του στομάχου. Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια, χρόνια περιφερική χορήγησή του οδήγησε σε μειωμένη πρόσληψη τροφής καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και απώλεια βάρους, ενώ παρατηρήθηκε και μείωση των επιπέδων της γκρελίνης (Butterham et al., 2002).

Έχει επιπλέον αποδειχτεί ότι η ολική έκκριση του πεπτιδίου YY είναι υψηλότερη στις γυναίκες από αυτή που παρατηρείται στους άνδρες. Σε αντίθεση με την περιφερική χορήγηση, η κεντρική χορήγησή του στην τρίτη, πλάγια ή τέταρτη κοιλία του εγκεφάλου ή στον υπόκαμπο διεγείρει την πρόσληψη τροφής. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι επιδράσεις του κεντρικώς χορηγούμενου πεπτιδίου YY(3-36) εξαρτώνται από τους Y1 και Y5 υποδοχείς. Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι η ανορεξιογόνος δράση του πεπτιδίου φαίνεται να εξαρτάται από την ύπαρξη του περιβαλλοντικού στρες, αφού και οι δύο παράγοντες δρουν μέσω του τοξοειδούς πυρήνα. Όταν η όρεξη αναστέλλεται λόγω στρες, δεν μπορεί να επέλθει περαιτέρω αναστολή από τη χορήγηση του πεπτιδίου YY(3-36) (Butterham et al., 2002).

2.1.4 Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο

Τα παγκρεατικό πολυπεπτίδιο ανήκει στην ίδια οικογένεια με το πεπτιδίο ΥΥ. Παράγεται κυρίως στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και τη δωδεκαδακτυλική περιοχή, ανευρίσκεται όμως και στην εξωκρινή μοίρα, το κόλον και το ορθό. Όπως ισχύει και για το πεπτιδίο ΥΥ, το κύριο ερέθισμα για την απελευθέρωσή του αποτελεί η πρόσληψη τροφής, με τα επίπεδά του να κυμαίνονται ανάλογα με την πρόσληψη θερμίδων. Οι συγκεντρώσεις του είναι χαμηλές κατά τις πρώτες πρωινές ώρες και υψηλές το απόγευμα. Άλλα ερεθίσματα που επηρεάζουν την απελευθέρωση του πεπτιδίου αυτού είναι η γαστρική διάταση, ο τόνος του πνευμονογαστρικού, ή αδρενεργικά ερεθίσματα, όπως για παράδειγμα η άσκηση και η υπογλυκαιμία. Παγκρεατικές και γαστρεντερικές ορμόνες μπορούν επίσης να ρυθμίσουν τα επίπεδα του πεπτιδίου. Η γκρελίνη, η μοτιλίνη και η σεκρετίνη διεγείρουν άμεσα την απελευθέρωσή του, ενώ η σωματοστατίνη και τα ανάλογά της μειώνουν σημαντικά τη συγκέντρωσή του (Woods et al., 2004).

Ο ρόλος του στη ρύθμιση της όρεξης ερευνάται για πάνω από 30 χρόνια. Φυσιολογικές δόσεις του πεπτιδίου, που χορηγήθηκαν περιφερικά σε υγιείς επίμυες, προκάλεσαν άμεση μείωση της πρόσληψης τροφής που σχετίζονταν με μειωμένη γαστρική κένωση, μειωμένη έκφραση της γκρελίνης και αυξημένο πνευμονογαστρικό τόνο, επίδραση η οποία διήρκεσε για 24 ώρες. Επειδή παρατηρήθηκε αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και διέγερση της δραστηριότητας του συμπαθητικού θεωρήθηκε ότι το πεπτιδίο αυξάνει και την κατανάλωση ενέργειας (23). Εκτός από τις άμεσες επιδράσεις του στη ρύθμιση της όρεξης, μπορεί να ρυθμίζει μακροπρόθεσμα και το ισοζύγιο ενέργειας. Επαναλαμβανόμενη χορήγησή του σε επίμυες μειώνει την πρόσληψη βάρους και βελτιώνει την ινσουλινοαντοχή και τη δυσλιπιδαιμία (Asakawa et al., 2003).

Η οικογένεια των πεπτιδίων στην οποία ανήκουν το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, το πεπτιδίο ΥΥ αλλά και το νευροπεπτίδιο Υ συνδέεται με τους υποδοχείς Υ1-Υ5. Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο συνδέεται με τους Υ4 και τους Υ5 υποδοχείς. Ανάλογα λοιπόν με την ενεργοποίηση υποδοχέων σε διαφορετικές θέσεις, μπορεί να παρουσιάζει αντίθετες επιδράσεις, ανάλογα με την οδό χορήγησής του. Έτσι, η έγχυση του πεπτιδίου μέσα στην τρίτη κοιλία του εγκεφάλου διεγείρει την πρόσληψη τροφής και τη γαστρική κένωση, αποτέλεσμα αντίθετο από αυτό που προκαλείται όταν το πεπτιδίο χορηγηθεί περιφερικά. Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, σε αντίθεση με το πεπτιδίο ΥΥ, δεν μπορεί να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και για το λόγο αυτό, έπειτα από περιφερική χορήγηση,

εισέρχεται στο ΚΝΣ μέσω περιοχών που διαθέτουν ελλιπή φραγμό. Στις περιοχές αυτές έχει αποδειχτεί ότι υπάρχουν άφθονοι Υ4 υποδοχείς, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ανορεξιογόνος δράση του πεπτιδίου επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων αυτών. Η κεντρική χορήγησή του μπορεί να επιτυγχάνει την ορεξιογόνο δράση της μέσω των Υ5 υποδοχέων, αφού η έγχυσή του σε ποντίκια που στερούνταν των υποδοχέων αυτών δεν προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της τροφής (Katsura et al., 2002).

2.1.5 Glucagon-like πεπτίδιο 1 (7-36)

Το glucagon-like πεπτίδιο 1 (7-36) αποτελείται από 30 αμινοξέα. Παράγεται και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα L-κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, ειδικότερα του ειλεού, έπειτα από την κατανάλωση τροφής. Οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα αυξάνονται 10-20 λεπτά μετά το γεύμα και φθάνουν στις μέγιστες τιμές τους μετά από 60 λεπτά περίπου. Το πεπτίδιο αυτό δε φαίνεται να επηρεάζει την περάτωση του γεύματος, αφού τα περισσότερα γεύματα τελειώνουν μέσα σε 20 λεπτά. Σχετίζεται, όμως, με τον κορεσμό κατά τη διάρκεια του γεύματος, επηρεάζοντας έτσι την πρόσληψη τροφής στο επόμενο γεύμα και το αίσθημα της πείνας στα μεταξύ των γευμάτων διαστήματα (Blundell & Naslund, 1999).

Η χορήγησή του σε ανθρώπους μειώνει την πρόσληψη τροφής και οδηγεί σε αίσθημα κορεσμού. Πρόσφατη μελέτη έδειξε μέση ελάττωση στην πρόσληψη θερμίδων της τάξης του 11,7%, ελάττωση η οποία ήταν δοσοεξαρτώμενη και παρατηρήθηκε τόσο σε αδύνατα, όσο και σε παχύσαρκα άτομα. Έχει αποδειχτεί ότι η χορήγηση του πεπτιδίου σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις μειώνει το ποσοστό εισόδου των θρεπτικών στοιχείων στην κυκλοφορία, μέσω καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης σε παχύσαρκους ασθενείς (Blundell & Naslund, 1999).

Κυκλοφορεί στο αίμα και αδρανοποιείται από το ένζυμο διπεπτυλική πεπτιδάση IV, διαθέτοντας χρόνο ημίσειας ζωής μόλις 2 λεπτών, γεγονός που περιορίζει τη θεραπευτική του ιδιότητα. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αναστολή του ενζύμου διπεπτυλική πεπτιδάση IV μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία για το σακχαρώδη διαβήτη. Οι υποδοχείς του πεπτιδίου ανευρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος, τον τοξοειδή πυρήνα και τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, καθώς και σε άλλους

περιφερικούς ιστούς, όπως η γαστρεντερική οδός, το πάγκρεας, οι πνεύμονες, οι νεφροί και η καρδιά (Woods et al., 2004).

Αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος και μειώνει τη γαστρική κινητικότητα, παρουσιάζει όμως και μία άλλη, εξίσου σημαντική δράση, προάγει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει εκείνη της γλυκαγόνης, μετά την πρόσληψη του γεύματος. Συγκεκριμένα, η απελευθέρωση ινσουλίνης έπειτα από χορήγηση γλυκόζης από το στόμα είναι μεγαλύτερη από αυτή που ακολουθεί της ενδοφλέβιας χορήγησης, γεγονός που υποδηλώνει σημαντικότερη διέγερση της έκκρισης του glucagon-like πεπτιδίου από την από του στόματος γλυκόζη (Woods et al., 2004).

Επιπλέον, το πεπτίδιο αυτό φαίνεται να υπεισέρχεται τόσο στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της ινσουλίνης, όσο και σε όλα τα στάδια της βιοσύνθεσής της. Ενδοφλέβια έγχυσή του καθώς και υποδόρια χορήγησή του για 6 εβδομάδες είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στα φυσιολογικά, σε ασθενείς με μη ελεγχόμενο διαβήτη τύπου II. Όπως είναι εμφανές, ο συνδυασμός των δύο αυτών δράσεων, της μείωσης πρόσληψης τροφής και της αύξησης απελευθέρωσης ινσουλίνης καθιστούν το glucagon-like πεπτίδιο 1 μία πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς με διαβήτη τύπου II, στους οποίους η παχυσαρκία αποτελεί συχνά ένα σημαντικό πρόβλημα. Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί ότι η χορήγησή του προκάλεσε υπογλυκαιμία σε μη διαβητικούς εθελοντές, γεγονός το οποίο μπορεί να περιορίζει τη χρησιμότητά του ως θεραπευτικού μέσου για την απλή παχυσαρκία (Woods et al., 2004).

2.1.6 Οξυντομοντουλίνη

Η οξυντομοντουλίνη αποτελεί έναν επίσης ανορεξιογόνο παράγοντα στους ανθρώπους, αφού έγχυση της ουσίας σε φυσιολογικού βάρους εθελοντές μείωσε άμεσα την πρόσληψη θερμίδων κατά 19,3%, επίδραση η οποία διατηρήθηκε για 12 ώρες μετά την έγχυση. Η ανορεξιογόνος δράση της μπορεί να επιτυγχάνεται μεταξύ άλλων και με ελάττωση της ποσότητας της κυκλοφορούσας γκρελίνης, μέχρι και της τάξης του 44%. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι ζώα που λαμβάνουν οξυντομοντουλίνη χάνουν περισσότερο βάρος από ζώα στα οποία δε χορηγείται οξυντομοντουλίνη και λαμβάνουν την ίδια ποσότητα τροφής, υποδηλώνοντας ότι το πεπτίδιο αυτό αυξάνει την κατανάλωση

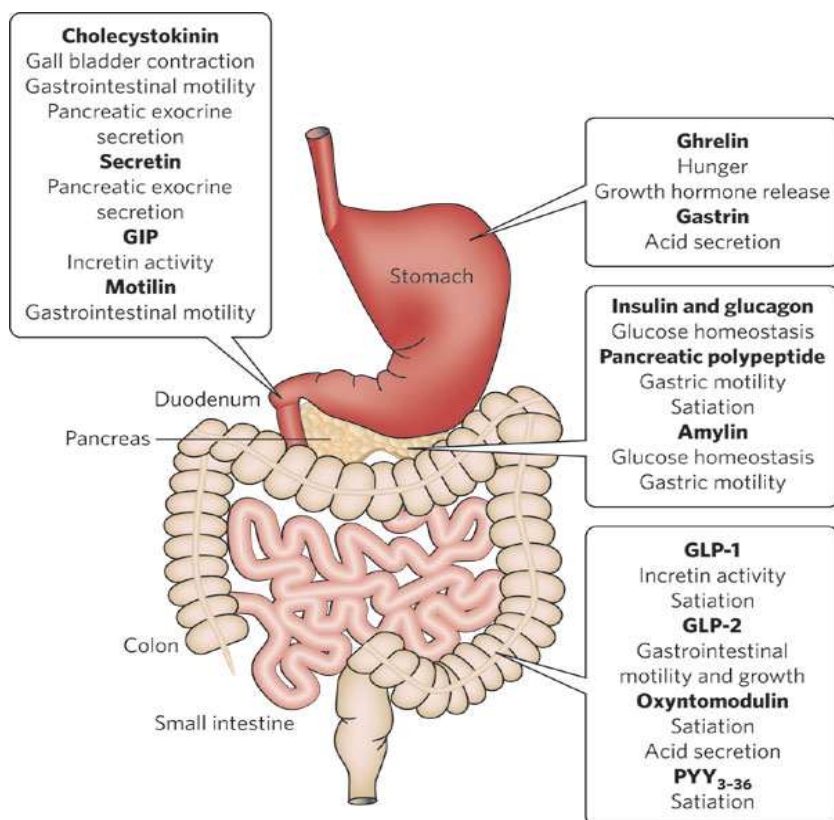
ενέργειας, πιθανώς μέσω δράσης του στο θυρεοειδή άξονα. Χορήγηση του πεπτιδίου για 4 εβδομάδες προκάλεσε τόσο απώλεια βάρους όσο και απώλεια λιπώδους ιστού, με μεταβολή των επιπέδων των ορμονών του λιπώδους ιστού και συγκεκριμένα μείωση της λεπτίνης και αύξηση της αδιπονεκτίνης (Cohen et al., 2003).

Η δομή της οξυνομοντουλίνης περιλαμβάνει ολόκληρο το μόριο της γλυκαγόνης με μία τελική επέκταση που αποτελείται από 8 αμινοξέα. Απελευθερώνεται από τα L-κύτταρα του εντέρου μαζί με το glucagon-like πεπτιδίο 1 (7-36), αλλά παράγεται και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Συνδέεται με τους υποδοχείς του glucagon-like πεπτιδίου 1(7-36), παρουσιάζει όμως μικρότερη συγγένεια με αυτούς, υποδηλώνοντας την πιθανή ύπαρξη άλλων, άγνωστων μέχρι σήμερα υποδοχέων της (Cohen et al., 2003).

2.1.7 Μπομπεσίνη

Η μπομπεσίνη αρχικώς απομονώθηκε από το δέρμα του αμφίβιου *Bombina bombina*. Αποτελεί έναν νευροδιαβιβαστή που σχετίζεται με διάφορες γαστρεντερικές λειτουργίες, μεταξύ των οποίων είναι η διέγερση της έκκρισης χολοκυστοκινίνης και η σύσπαση του πυλωρού του στομάχου. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με το γεγονός ότι η μπομπεσίνη μπορεί να αναστείλει τη γαστρική κένωση στον άνθρωπο. Συγχορήγησή της με έναν αναστολέα της χολοκυστοκινίνης, έδειξε ότι η δράση της πρώτης όσον αφορά στη μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής ήταν ανεξάρτητη από τη δράση της χολοκυστοκινίνης. Σε μελέτες που έγιναν, αποδείχτηκε ότι τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν μικρότερη ευαισθησία στην κατασταλτική δράση της μπομπεσίνης, όσον αφορά στην όρεξη, σε σύγκριση με τους φυσιολογικού βάρους εθελοντές (Woods et al., 2004).

Οι υποδοχείς της οικογένειας αυτής είναι συνδέονται με G πρωτεΐνη και απαντώνται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, καθώς και στη γαστρεντερική οδό. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η ανορεξιογόνος δράση της επιτυγχάνεται δρώντας στους υποδοχείς ενός συγγενικού της πεπτιδίου, του πεπτιδίου που απελευθερώνει γαστρίνη (gastrin-releasing peptide, GRP) (Okhi et al., 2005).



Εικόνα 2.1: Οι γαστρεντερικές ορμόνες και η δράση τους στην όρεξη και τον κορεσμό

2.2 Ορμόνες λιπώδους ιστού

2.2.1 Λεπτίνη

Η λεπτίνη, η οποία πήρε το όνομά της από την ελληνική λέξη «λεπτός», είναι μία πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό και παρέχει πληροφορίες σχετικές με τα αποθέματα λίπους του σώματος στον υποθάλαμο. Είναι προϊόν του γονιδίου ob, το οποίο εκφράζεται κυρίως στα λιπώδη κύτταρα, αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα στο γαστρικό επιθήλιο και τον πλακούντα. Τα επίπεδα της ορμόνης αυτής στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με τη μάζα του λιπώδους ιστού και τόσο κεντρική, όσο και περιφερική χορήγησή της μειώνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος, ενώ αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας. Ο περιορισμός της λήψης τροφής για ημέρες έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της, η οποία μπορεί να αντιστραφεί με την επαναχορήγηση τροφής. Η χρόνια περιφερική χορήγηση της ορμόνης σε τρωκτικά οδήγησε σε μείωση της πρόσληψης τροφής και απώλεια σωματικού βάρους και λιπώδους μάζας (Kershaw & Flier, 2004).

Η λεπτίνη περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς της. Η στέρηση τροφής μειώνει τη μεταφορά της, ενώ η επαναχορήγηση τροφής αυξάνει τη μεταφορά της ορμόνης μέσω του εγκεφαλικού φραγμού. Οι υποδοχείς της είναι μέλη της ομάδας των υποδοχέων των κυτοκινών και ένας από τους τύπους τους ανευρίσκεται στον υποθάλαμο και ειδικότερα στον τοξοειδή πυρήνα, στο μέσο κοιλιακό και μέσο ραχιαίο πυρήνα, καθώς και σε περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους. Στον τοξοειδή πυρήνα η αναστέλλει τη δραστηριότητα των ορεξιογόνων νευροπεπτιδίου Υ και agouti-related πεπτιδίου, ενώ προάγει τη δράση της προοπιομελανοκορτίνης και της ρυθμιζόμενης από κοκαΐνη και αμφεταμίνη μετεγγραφήσης (cocaine-amphetamine-regulated transcript) που καταστέλλουν την όρεξη (Kershaw & Flier, 2004).

Παρά το γεγονός ότι μία μικρή ομάδα παχύσαρκων ατόμων στερούνται λεπτίνης, η πλειοψηφία των παχύσαρκων ζώων και ανθρώπων παρουσιάζουν αναλογικά αυξημένα επίπεδα της ορμόνης, υποδηλώνοντας την ύπαρξη ανοχής στην ορμόνη αυτή. Υποδόρια χορήγησή της σε παχύσαρκα άτομα βρέθηκε να έχει πολύ μικρή επίδραση στο σωματικό βάρος. Η ανοχή στην ορμόνη φαίνεται να αποδίδεται σε ποικίλους παράγοντες, όπως είναι η μειωμένη μεταφορά της μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η μειωμένη έκφραση των υποδοχέων της και βλάβες στη μετάδοση των σημάτων στους υποθαλαμικούς νευρώνες. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα τριγλυκερίδια της διατροφής αποτελούν απαραίτητο παράγοντα αύξησης της ανοχής στη λεπτίνη, επηρεάζοντας τη μεταφορά της μέσω του εγκεφαλικού φραγμού. Έτσι, αποδεικνύεται ότι ενώ η απουσία της παρουσιάζει σοβαρές συνέπειες, όσον αφορά στην όρεξη και το σωματικό βάρος, τα αυξημένα επίπεδά της έχουν λιγότερο δραματικές επιδράσεις. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο ρόλος της ορμόνης αυτής είναι περισσότερο σημαντικός κατά τις περιόδους στέρησης τροφής, απ' ό,τι κατά τις περιόδους που η τροφή είναι άφθονη (Φλωράκης και συν., 2010).

2.2.2 Ινσουλίνη κεντρικά , επηρεάζει την όρεξη και τον κορεσμό μέσω αλληλορύθμισης με την λεπτίνη . Η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης προκαλούν ελάττωση της λεπτίνης , μέσω του υποθαλάμου , με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης τροφής .

2.2.3 Λιπονεκτίνη ή αδιπονεκτίνη

Η λιπονεκτίνη ή αλλιώς αδιπονεκτίνη, είναι μία από τις πολλές λιποκυτοκίνες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό και σχετίζεται με τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Είναι πρωτεΐνη που αποτελείται από 244 αμινοξέα και η συγκέντρωσή της στην κυκλοφορία του αίματος είναι μέχρι και 1000 φορές υψηλότερη από αυτή άλλων ορμονών, όπως της λεπτίνης και της ινσουλίνης. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα επίπεδά της ανευρίσκονται υψηλότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, λόγω της δράσης της τεστοστερόνης, η οποία φαίνεται να ρυθμίζει αρνητικά την παραγωγή ή το χρόνο ημίσειας ζωής της λιπονεκτίνης (Kershaw & Flier, 2004).

Η παραγωγή της ορμόνης είναι υψηλότερη στον υποδόριο από ότι στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Το μόριό της παρουσιάζει συγγένεια με το κολλαγόνο τύπου VIII και X, με το συμπλήρωμα C1q και τον παράγοντα TNFα, ενώ η υδροξυλίωση και η γλυκοζυλίωσή του παράγουν πολλαπλούς υποτύπους του, που εκδηλώνουν διαφορετική συγγένεια με τους υποδοχείς του. Έχουν ταυτοποιηθεί δύο τύποι υποδοχέων της, οι τύπου 1 και 2. Οι πρώτοι ανευρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους σκελετικούς μύες, ενώ οι δεύτεροι απαντώνται στο ήπαρ. Έτσι, οι βιολογικές δράσεις της λιπονεκτίνης εξαρτώνται όχι μόνο από τη συγκέντρωση και τις ιδιότητες των διαφορετικών υποτύπων της ουσίας, αλλά και από τη διαφορετική έκφραση των υποδοχέων της στους διάφορους ιστούς. Υποδοχείς της ουσίας αυτής έχουν αναγνωριστεί επίσης στον εγκέφαλο και ειδικότερα στον υποθάλαμο. (Kershaw & Flier, 2004).

Οι δράσεις της, που σχετίζονται με την ενεργειακή ομοιόσταση, περιλαμβάνουν την οξείδωση των λιπιδίων στους σκελετικούς μύες, τη μείωση της παραγωγής γλυκόζης και την αύξηση της δράση της ινσουλίνης στα ηπατικά κύτταρα, ενώ η ουσία αυτή μειώνει τη γλυκονεογένεση και την εναπόθεση λίπους στους μη λιπώδεις ιστούς. Περιφερική χορήγηση της ορμόνης σε τρωκτικά ελαττώνει την πρόσληψη σωματικού βάρους, μέσω της αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου, χωρίς να επηρεάζει την πρόσληψη της τροφής. Η επίδρασή της στην κατανάλωση ενέργειας φαίνεται να επιτυγχάνεται μέσω του υποθαλάμου. Μελέτες δείχνουν ότι η χορήγησή της αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και ο μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν είναι πλήρως γνωστός, μπορεί όμως οι δράσεις της αυτές να σχετίζονται με μεταβολικές οδούς που αφορούν στη γλυκονεογένεση και τη λιπογένεση (Diez & Inglesias, 2003).

Θεωρείται ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη προάγεται μέσω της αύξησης οξειδωσης των λιπών στους ιστούς, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων και των συγκεντρώσεων των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και τους μύες. Αν και η λιπονεκτίνη εκκρίνεται μόνο από το λιπώδη ιστό, τα επίπεδά της είναι παραδόξως χαμηλότερα σε παχύσαρκα άτομα. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει με τις περισσότερες λιποκυτοκίνες, τα επίπεδα των οποίων αυξάνονται στην παχυσαρκία, λόγω αυξημένης ολικής σωματικής μάζας. Είναι πιθανό, λοιπόν, ότι αν και η έκφρασή της ενεργοποιείται κατά τη λιπογένεση, να υπάρχει κάποιος μηχανισμός αυτορρύθμισης που διέπει την παραγωγή της και λαμβάνει χώρα κατά την εξέλιξη της παχυσαρκίας. Για παράδειγμα, η έκκρισή της φαίνεται να μειώνεται από τον παράγοντα TNF-α και πιθανώς και από άλλες λιποκυτοκίνες που αυξάνονται στα παχύσαρκα άτομα, γεγονός που μπορεί να εξηγήει, εν μέρει, τη μειωμένη παραγωγή της στα άτομα αυτά. Μεταξύ άλλων ο παράγοντας TNF-α σχετίζεται και με την πρόκληση ανοχής στην ινσουλίνη.

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι δρα τόσο με παρακρινικό, όσο και με αυτοκρινικό τρόπο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποκυττάρων. Συγκεκριμένα, δρα τοπικά στο λιπώδη ιστό διατηρώντας το μέγεθος και τη μάζα των λιποκυττάρων σε ισορροπία. Έπειτα από απώλεια βάρους, τα μικρότερα λιποκύτταρα εκκρίνουν περισσότερη λιπονεκτίνη, η οποία προάγει τη διαφοροποίησή τους και τη συγκέντρωση λίπους, επαναφέροντάς τα στο βασικό τους μέγεθος. Αντίθετα, με την πρόσληψη βάρους, η μείωση της έκκρισής της οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης λίπους και ελάττωση του μεγέθους των λιποκυττάρων (Diez & Inglesias, 2003).

Τέλος, η λιπονεκτίνη στο αγγειακό τοίχωμα αναστέλλει την προσκόλληση των μονοκυττάρων και μειώνει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον, αυξάνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγει την αγγειογένεση, εκδηλώνοντας έτσι αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρωματική δράση ((Diez & Inglesias, 2003).

2.2.4 Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη αποτελεί μία νέα πεπτιδική ορμόνη που πήρε το όνομά της από τη σχέση της με την αντίσταση (resistance) στην ινσουλίνη. Στα ποντίκια η ορμόνη αυτή εκφράζεται ειδικά στο λευκό λιπώδη ιστό και η έκκρισή της προάγεται κατά τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Επίσης είναι ανιχνεύσιμη και στον ορό του αίματος. Τόσο σε περιβαλλοντικά, όσο και σε γενετικά μοντέλα παχυσαρκίας, όπως και σε περιπτώσεις ινσουλινοανοχής, τα επίπεδά της στον ορό ήταν υψηλά, ενώ η έκφρασή της στο λιπώδη ιστό ήταν μειωμένη. Μία πιθανή εξήγηση για τη μειωμένη γονιδιακή έκφραση στο λιπώδη ιστό της ρεζιστίνης στην παχυσαρκία είναι ότι αν και τα λιποκύτταρα ρυθμίζουν αρνητικά τα επίπεδα της ορμόνης, η αύξηση του συνολικού λιπώδους ιστού οδηγεί σε αύξηση της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης στον ορό. Μία άλλη πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι στην παχυσαρκία μεταβάλλεται η σταθερότητα ή η κάθαρση της ρεζιστίνης, οπότε αυξάνονται τα επίπεδά της στο πλάσμα, παρά τη μειωμένη έκφρασή της (Banerjee & Lazar, 2003).

Πρόσφατη μελέτη τεκμηριώνει την κεντρική δράση της στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, αφού κεντρική έγχυσή της μείωσε άμεσα την πρόσληψη τροφής σε τρωκτικά υπό στέρηση τροφής. Η πρόκληση κορεσμού ήταν μέτρια, παροδική και δοσοεξαρτώμενη. Επιπλέον, τα επίπεδα της ορμόνης στο λιπώδη ιστό και στον ορό είναι χαμηλά κατά τη διάρκεια νηστείας και αυξάνονται με την επαναχορήγηση της τροφής, γεγονός που παρουσιάζει ενδιαφέρον, καθώς η ρύθμιση της ορμόνης από την κατάσταση θρέψης μοιάζει με εκείνη της λεπτίνης. Η ρύθμιση αυτή υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο της στην απάντηση του οργανισμού έπειτα από στέρηση τροφής. Πιθανώς, κάτω από συνθήκες παρατεταμένης νηστείας, όπου τα επίπεδα της γλυκόζης είναι χαμηλά, η ρεζιστίνη αμβλύνοντας τη δράση της ινσουλίνης, προάγει τη χρησιμοποίηση των λιπαρών οξέων (Banerjee & Lazar, 2003).

Φαίνεται επίσης να αναστέλλει το σχηματισμό λιπώδους ιστού, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη ινσουλινοανοχής, αφού μειώνεται η παραγωγή των νέων, διαφοροποιημένων και ευαίσθητων στην ινσουλίνη λιποκυττάρων. Τέλος, σχετίζεται τόσο

με φλεγμονώδεις καταστάσεις και στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση, αφού στον άνθρωπο φαίνεται να εκκρίνεται από τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού (Banerjee & Lazar, 2003).



Πίνακας 2.1: Βιολογικοί δείκτες και σχέση με υποκειμενικά αισθήματα όρεξης-κορεσμού (Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη & Αποστόλου, 2007)

Υποψήφιοι βιολογικοί δείκτες	Σχέση με τα υποκειμενικά συναισθήματα	Εφικτότητα μέτρησης	Εγκυρότητα	Ευαισθησία ή ειδικότητα (δύναμη συσχέτισης με όρεξη)	Αναπαραγωγιμότητα (επαναληψιμότητα στις μετρήσεις)	Επίδραση των συστατικών των τροφίμων
Πληρότητα στομάχου	Έμμεσος	+	+	+	+	±
CCK	Αίτιο	+	+	+	+	+
GLP-1	Αίτιο	+	+	+	+	±
Μπομπεσίνη	Άγνωστο	+	+	-	-	-
Σωματοστατίνη	Άγνωστο	+	-	-		-
Θερμογένεση λόγω δίαιτας	Έμμεσος	-	±	±	-	+
Θερμοκρασία σώματος	Έμμεσος	+	±	-	-	-

Απόλυτη τιμή γλυκόζης	Έμμεσος	+	-	-	-	+
Μειώσεις γλυκόζης	Αίτιο	±	+	+	±	±
Ινσουλίνη	Αίτιο	+	+	-	-	+
Βραχυπρόθεσμη λεπτίνη	Αίτιο	+	+	-	-	-
Αρνητικό ισοζύγιο λεπτίνης	Αίτιο	+	+	+	±	±
GLP	Αίτιο	+	+	+	+	±
PYY	Αίτιο	+	+	+	+	+
Εντεροστατίνη	Αίτιο	+	+	-	-	-

Κεφάλαιο 3 Γκρελίνη

3.1 Εισαγωγή

Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) από την υπόφυση ρυθμίζεται από δύο υποθαλαμικά πεπτίδια, τον εκλυτικό παράγοντα της αυξητικής ορμόνης (GHRH) και τη σωματοστατίνη. Ένα τρίτο ανεξάρτητο μονοπάτι ρύθμισης της έκκρισης της GH έχει βρεθεί από μελέτες των ουσιών εκείνων που ονομάζονται εκκριταγωγές ουσίες της GH (GHSs). Οι GHSs είναι συνθετικές ουσίες που θεωρούνται δυνητικοί διεγέρτες της έκκρισης της GH επιδρώντας πάνω σε ένα νέο υποδοχέα, τον GHS υποδοχέα (GHS-R). Επειδή όμως οι GHSs είναι συνθετικές ουσίες, θεωρήθηκε ότι πρέπει να υπάρχει και ένας ενδογενής παράγοντας που να συνδέεται με τον GHS-R και να έχει παρόμοια λειτουργία με τις GHSs (Muller et al., 1999; Korbonits et al., 1999). Ο Kojima και οι συνεργάτες του, το 1999 κατάφεραν να απομονώσουν και να ταυτοποιήσουν τον ενδογενή παράγοντα για τον GHS-R από το στομάχι, και τον ονόμασαν γκρελίνη (ghrelin).

3.2 Δομή γκρελίνης

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο 28 αμινοξέων παραγόμενο κατά κύριο λόγο από το στομάχο. Σε μικρότερα ποσά παράγεται από το έντερο, πάγκρεας, νεφρούς, ανοσολογικό σύστημα πλακούντα, υπόφυση, πνεύμονες, υποθάλαμο, γονάδες και σε διάφορους νεοπλαστικούς ιστούς και καρκινικές κυτταρικές σειρές (Kojima et al., 1999).

Είναι το μόνο φυσικό πεπτίδιο στη βιολογία των θηλαστικών όπου η ακυλίωση ενός αμινοξέος απαιτείται για την πλειοψηφία των βιολογικών

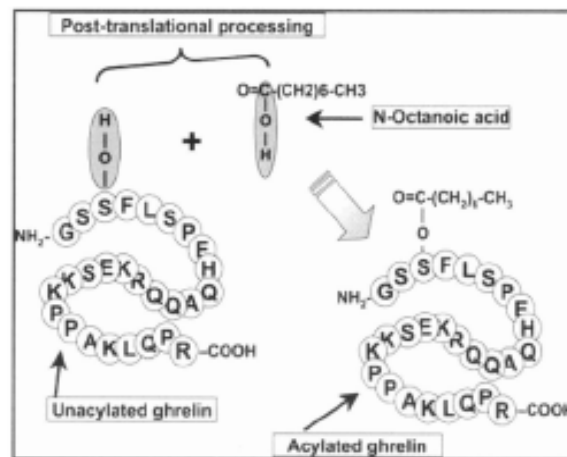
δραστηριοτήτων. Συγκεκριμένα, κάτω από την επίδραση μιας άγνωστης ως τώρα ακυλο-τρανφεράσης, μια υδροξυ-ομάδα της σερί-νης στη θέση (Ser 3) εστεροποιείται με ένα οκτανοϊκό οξύ. Αυτή η εστεροποίηση αυξάνει την υδροφοβικότητα του μορίου της γκρελίνης και φαίνεται να είναι σημαντική για το βιολογικό ρόλο της. Δηλαδή αυτή η μετα-μεταφραστική τροποποίηση της γκρελίνης είναι σημαντική για τη σύνδεση και ενεργοποίηση του GHSR-1a (growth hormone secretagogue receptor 1a) με αποτέλεσμα την ικανότητα απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης (GH) όσο και για τις απ' ευθείας δράσεις της γκρελίνης στον ενδοκρινικό άξονα, στο ενεργειακό ισοζύγιο, στην ομοιόσταση γλυκόζης, στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και σε άλλους ιστούς. (Kojima et al., 1999).

Μερικές φυσικές μορφές της γκρελίνης έχουν αναφερθεί βασιζόμενες στην ακυλίωση της Ser 3 (όπως η decanoylated (C10:0), η decenoylated (C10:1) μορφή είτε προέρχονται από εναλλακτικό splicing του ίδιου γονιδίου όπως η des-Gln γκρελίνη. Αυτές οι μορφές είναι ενεργείς όπως η γκρελίνη-28 αλλά βρίσκονται σε μικρά ποσά στον ορό. Αν και οι ενεργείς μορφές της γκρελίνης φαίνεται να είναι αυτές που έχουν υποστεί ακυλίωση στη Ser 3, η πλειοψηφία της κυκλοφορούσας γκρελίνης φαίνεται να είναι η μη ακυλιωμένη (Kojima et al., 1999).

Η μη ακυλιωμένη μορφή φαίνεται να στερείται δράσης στον ενδοκρινικό άξονα ή στο ενεργειακό ισοζύγιο όπως αναμενόταν λόγω αδυναμίας δέσμευσης και ενεργοποίησης του GHSR-1a, προσφάτως όμως έχει αναφερθεί ότι πιθανόν έχει κάποιες δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα /ή και αντιαποπρωτικές δράσεις που εγείρουν την υποψία της ύπαρξης υποτύπων ή οικογενειών υποδοχέων που μένει να αναγνωριστούν (Kojima et al., 1999).

Η γκρελίνη κυρίως παράγεται από το στόμαχο (Kojima et al., 1999) όπως αποδείχθηκε με τη μείωση των επιπέδων της μετά από γαστρεκτομή ή μετά από χειρουργείο γαστρικού by-pass στο 35% των φυσιολογικών επιπέδων. Συγκεκριμένα παράγεται από τα εντεροενδοκρινικά x/A-like cells που αντιπροσωπεύουν το μείζον ενδοκρινικό πληθυσμό στον οξυντικό βλεννογόνο και

των οποίων το ενδοκρινικό προϊόν δεν είχε μέχρι πρόσφατα ταυτοποιηθεί. Η γκρελίνη εκκρίνεται στα αγγεία του αίματος και όχι στο γαστρεντερικό και εξ' αιτίας αυτού τα επίπεδα είναι υψηλά στο πλάσμα (100-120 fmol/l).



Εικόνα 3.1: Δομή γκρελίνης

3.3 Υποδοχέας της γκρελίνης (GHS-R)

Η γκρελίνη αναγνωρίστηκε ως ο ενδογενής αγωνιστής για τον αρχικά ορφανό υποδοχέα GHS-R 1a (1,20,21) η ανακάλυψη του οποίου έγινε 20 χρόνια μετά την εμφάνιση των συνθετικών GH-S που τον δεσμεύουν εκλεκτικά. Αυτό κάνει την ανακάλυψη της γκρελίνης παράδειγμα ανάστροφης φαρμακολογικής έρευνας καθώς σ' αυτήν την περίπτωση προηγήθηκε η σύνθεση των αναλόγων, ακολούθησε η ταυτοποίηση του υποδοχέα και τέλος ανακαλύφθηκε το πρόσδεμα(γκρελίνη)αυτού του υποδοχέα (Bowers, 1998).

Τα συνθετικά GHS (growth hormone secretagogue) είναι μια οικογένεια αγωνιστών που περιλαμβάνει πεπτίδια (π.χ. χεξαρελίνη) και μη-πεπτίδια (π.χ. MK0677). Τα πρώτα μόρια που συντέθηκαν ήταν μη-φυσικά πεπτίδια (GH-RP: GH-releasing peptides). Πρόκειται για παράγωγα μετενκεφαλίνης που στερούνταν οποιαδήποτε οπιοειδή δραστηριότητα (Bowers, 1998).

Το γονίδιο του GHS-R βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q26. Υπάρχουν δύο τύποι του υποδοχέα GHS-R, ο GHS-R1a και ο GHS-R1b. Ο GHS-R1a ενεργοποιείται από την σύνδεση της γκρελίνης ή των GHSs, σε αντίθεση με τον GHS-R1b, γεγονός που καθιστά τον δεύτερο έναν μη λειτουργικό υποδοχέα, τουλάχιστον για την ίδια την γκρελίνη – μπορεί να υπάρχουν άλλοι άγνωστοι ενδογενείς παράγοντες που να συνδέονται με τον GHS-R1b και να ενεργοποιούν το GHS-R μονοπάτι (Kojima et al., 2001).

3.4 Παραγωγή γκρελίνης στους ιστούς

Κύτταρα που παράγουν γκρελίνη: η γκρελίνη παράγεται κυρίως στο στόμαχο και σε σημαντικά μικρότερα ποσά στο έντερο, πάγκρεας, υπόφυση, νεφρό και πλακούντα . Η αφαίρεση του στομάχου ή της οξεο-εκκριτικής μοίρας του στομάχου σε ποντίκια μειώνει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γκρελίνης κατά 80%. Τα κύτταρα που παράγουν γκρελίνη αποτελούν περίπου το 20% του πληθυσμού των ενδοκρινικών κυττάρων στους οξεο-εκκριτικούς αδένες του στομάχου ποντικών και ανθρώπων.

Κυκλοφορούσα γκρελίνη: δύο μορφές της γκρελίνης κυκλοφορούν στο πλάσμα, η n-octanoyl και η des-acyl γκρελίνη (Kojima et al., 2001).

3.4.1 Έλεγχος της έκκρισης γκρελίνης

Αν και η πλειοψηφία της κυκλοφορούσας γκρελίνης προέρχεται από το στόμαχο και το λεπτό έντερο, όπως έχουμε προαναφέρει, η γκρελίνη εκφράζεται σε ποικιλία ιστών επιπλέον όπως υπόφυση, πλακούντας, λεμφοκύτταρα, γονάδες, πνεύμονες, νεφροί, πάγκρεας, υποθάλαμος. Το επίπεδο ενεργοποίησης των υποδοχέων γκρελίνης είναι μια παράμετρος αποφασιστικής σημασίας για τη δράση της γκρελίνης (Kojima et al., 2001).

Ρύθμιση του βαθμού και της έντασης της δράσης της γκρελίνης περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς που είναι τουλάχιστον, εν μέρει, ανεξάρτητοι. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν (Kojima et al., 2001):

- 1) Τη ρύθμιση της μεταγραφής και της μετάφρασης του γονιδίου της γκρελίνης
- 2) Το επίπεδο της ενζυμικής δραστηριότητας της ακυλο-τρανσφεράσης που είναι υπεύθυνη για την μετα-μεταφραστική εστεροποίηση (τροποποίηση) του μορίου της γκρελίνης στη θέση της Ser 3
- 3) Τον ρυθμό έκκρισης βιοενεργού μορίου γκρελίνης
- 4) Τους ενζυματικούς μηχανισμούς απενεργοποίησης της κυκλοφορούσας γκρελίνης
- 5) Την διαπερατότητα των οργάνων-στόχων
- 6) Τη πιθανή δράση των δεσμευτικών της γκρελίνης πρωτεϊνών στην βιοορμονική δραστηριότητα
- 7) Τη κάθαρση ή αποδόμηση της γκρελίνης στους νεφρούς ή στο ήπαρ
- 8) Τις συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων επιπρόσθετων ενδογενών αγωνιστών ή άλλων ορμονών που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τη γκρελίνη
- 9) Το ποσό της έκφρασης των υποδοχέων γκρελίνης στους ιστούς – στόχους και

10) Την ευαισθησία των υποδοχέων στο επίπεδο των μηχανισμών μεταφοράς ενδοκυτταρικού μηνύματος.

Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις αλλαγές έκφρασης του mRNA της γαστρικής γκρελίνης και στη διακύμανση των επιπέδων γκρελίνης με τις διάφορες ανοσολογικές μεθόδους αλλά και στην ύπαρξη επιπρόσθετων ενδογενών αγωνιστών ή στη δραστηριότητα της ακυλο-τρανσφεράσης (Horvath et al., 2001).

Η μέτρηση της ανοσοδραστικότητας της γκρελίνης περιλαμβάνει τεχνικές δυσκολίες για αυτό τα αποτελέσματα της μέτρησης της συγκέντρωσης της γκρελίνης πρέπει να εξετάζονται με προσοχή. Αν και οι εμπορικά διαθέσιμοι ανοσολογικοί μέθοδοι προσδιορισμού της γκρελίνης είναι πιθανό να αντανακλούν στη συγκέντρωση του ολικού πεπτιδίου της γκρελίνης, αξιόπιστοι μέθοδοι που θα ποσοτικοποιούν ξεχωριστά τα διάφορα είδη γκρελίνης δεν υπάρχουν. Μια ιδεατή μέθοδος θα μπορούσε να είναι μια ευαίσθητη και ειδική ανοσολογική μέθοδος βασιζόμενη σε δύο μονοκλωνικά αντισώματα εκ των οποίων το ένα θα αναγνώριζε έναν επίτοπο σχετιζόμενο με την οκτανοϊκή αλυσίδα που εστεροποιεί την υδροξυομάδα της Ser 3 ενώ το άλλο θα αναγνώριζε έναν επίτοπο στο C-τελικό άκρο του πεπτιδίου των 28 αμινοξέων της γκρελίνης. Οι υπάρχοντες μέθοδοι στοχεύουν μόνο στο C-τελικό άκρο του μορίου και πιθανόν έτσι χάνονται κριτικής σημασίας πιθανές αλλαγές στο % ποσοστό της κυκλοφορούσας εστεροποιημένης γκρελίνης. Από την άλλη πλευρά, όμως, θα υπήρχε πρόβλημα στη διάκριση από τα άλλα μικρά μόρια γκρελίνης που εστεροποιούνται κι αυτά στη Ser 3. Ανεξαρτήτως αυτών, τα επίπεδα της γκρελίνης, όπως περιγράφονται από διάφορες ερευνητικές ομάδες ποικίλλουν ανάλογα του χρησιμοποιούμενου αντι-ορού και επηρεάζονται από ποικίλες τεχνικές (Horvath et al., 2001).

Όπως προαναφέρθηκε, η γκρελίνη κατά κύριο λόγο παράγεται από τα κύτταρα του οξυντικού βλεννογόνου του στομάχου που αποτελούν το 1/4 του πληθυσμού των ενδοκρινικών κυττάρων. Από το στόμαχο προς το λεπτό έντερο

μειώνεται η πυκνότητα έκφρασής της, το οποίο είναι σε συμφωνία με το γεγονός ότι τα X/A-like κύτταρα δεν περιορίζονται αυστηρά στον οξυντικό βλεννογόνο. Τα εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα που περιέχουν γκρελίνη δεν εμφανίζουν συνέχεια με τον αυλό του εντέρου αλλά με το τριχοειδικό δίκτυο που διαπερνά τον επιθηλιακό ιστό. Τα επίπεδα έκφρασης της γκρελίνης στα άλλα όργανα είναι, συγκριτικά με το γαστρεντερικό σύστημα, χαμηλότερα και ακόμα και αν η φυσιολογική σημασία της σαν παρακρινής παράγοντας σ' αυτούς τους ιστούς είναι θέμα συνεχιζόμενων μελετών, ο ενδοκρινής ρόλος της γκρελίνης που παράγεται εκτός του γαστρεντερικού φαίνεται να είναι απίθανος. Οι δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν στη ρύθμιση της έκφρασης της γκρελίνης έχουν εστιαστεί στη γαστρική γκρελίνη (Horvath et al., 2001).

Στα ζώα, η γκρελίνη παράγεται κατά ώσεις χωρίς αυστηρή συσχέτιση με τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης αλλά σε σχέση με την πρόσληψη τροφής. Στους ανθρώπους η έκκριση της γκρελίνης υφίσταται σημαντικές διακυμάνσεις στη διάρκεια της ημέρας, με τις κορυφώσεις να προηγούνται της πρόσληψης τροφής, προτείνοντας ότι η τάση για πρόσληψη τροφής πυροδοτείται από την έκκριση γκρελίνης (Horvath et al., 2001).

Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γκρελίνης είναι αντιστρόφως ανάλογα με το δείκτη βάρους σώματος. Η έκκριση της γκρελίνης είναι αυξημένη στην ανορεξία και την καχεξία, είναι μειωμένη στην παχυσαρκία και επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια με την επαναφορά στο ιδεατό βάρος σώματος. Οι αλλαγές της γκρελίνης ως απάντηση στις διακυμάνσεις της θρεπτικής κατάστασης του οργανισμού είναι αντίθετες αυτές της λεπτίνης και έχει προταθεί ότι αυτές οι δύο ορμόνες δρουν ως σήματα μεταβολικής ισορροπίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η μόνη εξαίρεση στην αρνητική συσχέτιση μεταξύ δείκτη βάρους σώματος και έκκριση γκρελίνης είναι το σύνδρομο Prader-Willi όπου η παχυσαρκία συνδυάζεται με υπερέκκριση γκρελίνης (Horvath et al., 2001).

Πίνακας 3.2: Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με διαταραχές γκρελίνης στον άνθρωπο

Αυξημένα επίπεδα γκρελίνης	Μειωμένα επίπεδα γκρελίνης
Περιορισμός ενέργειας	Σίτιση
Νευρική ανορεξία	Παχυσαρκία
Καρδιακή καχεξία	Ολική γαστρεκτομή
Καρκινική καχεξία	Υπερθυροειδισμός
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I	Γαστρικό by-pass
Σύνδρομο Prader Willi	Υπογοναδισμός
	Σύνδρομο Cushing

Στους ανθρώπους, τα επίπεδα της κυκλοφορούσης γκρελίνης αυξάνονται με τη μείωση των ενεργειακών αποθεμάτων και μειώνονται με την πρόσληψη της τροφής υποδεικνύοντας ότι η έκκριση της γκρελίνης ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από μεταβολικά σήματα. Η έκκριση της γκρελίνης μειώνεται είτε από ενδοφλέβια είτε από per os χορήγηση γλυκόζης όπως επίσης και στην ευγλυκαιμική – υπερινσουλινική κατάσταση όπως και μετά την ινσουλινο-επαγόμενη υπογλυκαιμία. Η ανασταλτική δράση της υπερινσουλινικής κατάστασης στην έκκριση της γκρελίνης είναι σύμφωνη με την ισχυρά αρνητική συσχέτιση μεταξύ της γκρελίνης και του δείκτη βάρους σώματος. Παραμένει, όμως, ανεξακρίβωτο αν η ινσουλίνη και η γλυκόζη αυτές καθαυτές παίζουν ευθύ ανασταλτικό ρόλο στην έκκριση της γκρελίνης. Τα παραπάνω ευρήματα είναι αυτά που συνδέουν τη

γκρελίνη με μηχανισμούς που διαμεσολαβούν το ενεργειακό ισοζύγιο και τη ρύθμιση της ομοιόστασης γλυκόζης (Horvath et al., 2001).

Η επίδραση των αμινοξέων και των λιπιδίων της τροφής είναι ακόμα αντικείμενο έρευνας. Συγκεκριμένα, στους αρουραίους, φαίνεται ότι η έκφραση του mRNA της γαστρικής γκρελίνης αυξάνεται από μια πλούσια σε λίπη διαίτα, αν και η per os ενδοφλέβια και ενδογαστρική χορήγηση λιπιδίων έχει δεχθεί ότι μειώνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα γκρελίνης. Παρομοίως, η per os χορήγηση πρωτεϊνών από άλλους ερευνητές φαίνεται ότι αυξάνει ενώ από άλλους ότι μειώνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα της γκρελίνης. Στους ανθρώπους, η σταθερή έγχυση λιπιδίων δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα ενώ η per os χορήγηση σ' άλλες μελέτες μειώνει ενώ σ' άλλες αυξάνει τα επίπεδα γκρελίνης. Επίσης η πρόσληψη πρωτεϊνών είτε δεν επηρεάζει είτε αυξάνει την κυκλοφορούσα γκρελίνη (Gomez et al., 2004).

Αξιοσημείωτα, η έκκριση της γκρελίνης, έχει αναφερθεί, ότι αναστέλλεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων σωματοστατίνης. Η χορήγηση, σε φαρμακολογικές δόσεις της φυσικής σωματοστατίνης, του φυσικού της αναλόγου της κορτιστατίνης και του συνθετικού αναλόγου της όπως η οκτρεοτίδη μειώνουν τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γκρελίνης σε βαθμό μεγαλύτερο σε σχέση μ' αυτόν που παρατηρείται μετά από χορήγηση γλυκόζης ή ινσουλίνης (64). Η γκρελίνη, αντίστροφα, αυξάνει τα επίπεδα της σωματοστατίνης προτείνοντας την ύπαρξη μιας σχέσης παλίνδρομης ρύθμισης μεταξύ των δύο πεπτιδίων (Horvath et al., 2001).

Η έκκριση της γκρελίνης υπόκειται σε χολινεργικό έλεγχο, τουλάχιστον στους ανθρώπους. Συγκεκριμένα τα επίπεδα της γκρελίνης διεγείρονται και αναστέλλονται από χολινεργικούς μουσκαρινικούς αγωνιστές και ανταγωνιστές αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων γκρελίνης που επάγεται από τη στέρηση τροφής παρεμποδίζεται από υποδιαφραγματική βαγοτομή και πιθανόν μειώνεται από την ατροπίνη στους αρουραίους (Gomez et al., 2004).

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η γκρελίνη φαίνεται να είναι μέρος μιας μοριακής ρυθμιστικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ενεργειακής ομοιόστασης, του μεταβολισμού της γλυκόζης και φυσιολογικών διαδικασιών που ρυθμίζονται από κλασσικούς ενδοκρινικούς άξονες (Horvath et al., 2001).

3.5 Δράσεις γκρελίνης

3.5.1 Δράσεις σε υποθάλαμο – υπόφυση.

Η γκρελίνη και τα συνθετικά GHS (growth hormone secretagogues) ασκούν ισχυρή και δοσο-εξαρτώμενη δραστηριότητα απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης, δράση που είναι πιο έντονη στους ανθρώπους σε σχέση με τα ζώα. Τα φυσικά και τα συνθετικά GHS διεγείρουν την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης (GH) από τα σωματοτρόφα κύτταρα in vitro πιθανόν μέσω εκπόλωσης της μεμβράνης αυτών με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγόμενης GH ανά κύτταρο (Kojima et al., 1999).

Η γκρελίνη και η GHRH (Growth hormone releasing hormone) έχουν μία συνεργιστική δράση υποδεικνύοντας ότι δρουν, τουλάχιστον μερικώς, διαμέσω διαφορετικών μηχανισμών. Παρ' όλα αυτά τα GHS απαιτούν τη δραστηριότητα της GHRH ώστε να επάγουν πλήρως την ικανότητα απελευθέρωσης της GH και πιθανόν δρουν μέσω πυροδότησης νευρώνων που εκκρίνουν GHRH όπως αποδείχθηκε από το γεγονός ότι παθητική ανοσοποίηση έναντι του GHRH όπως και χορήγηση GHRH ανταγωνιστών όπως και η διακοπή της σύνδεσης υποθαλάμου – υπόφυσης οδήγησαν στη μείωση της διεγερτικής δράσης των GHS στην έκκριση της GH. Επομένως η γκρελίνη και τα GHS δρουν κύρια σε υποθαλαμικό επίπεδο δεδομένου και του γεγονότος ότι βλάβες του υποφυσιακού μίσχου μειώνουν, αν και δεν καταργούν, την ικανότητα απελευθέρωσης της GH.

Επιπρόσθετα σε ασθενείς με ανεπάρκεια του υποδοχέα της GHRH η διέγερση με GHS δεν οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης της GH (Kojima et al., 1999).

Η γκρελίνη και τα συνθετικά GHS δρουν, επίσης, ως λειτουργικοί ανταγωνιστές της σωματοστατίνης σε υποφυσιακό και υποθαλαμικό επίπεδο. Στους ανθρώπους η ανταπόκριση της GH στη γκρελίνη ανθίσταται στην εξωγενή χορήγηση σωματοστατίνης ή κορτιστατίνης (55). Επίσης η ανταπόκριση αυτή δεν επηρεάζεται από παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση των σωματοτρόφων κυττάρων όπως η γλυκόζη, τα λιπίδια, η αργινίνη, χολινεργικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές. IGF-1 και GH (Kojima et al., 1999).

Η ικανότητα απελευθέρωσης της GH από τη γκρελίνη και τα GHS επηρεάζεται από φαρμακολογικές δόσεις οιστρογόνων. όμως δε σχετίζεται με το φύλο ενώ υφίσταται μεταβολές με την ηλικία καθώς αυξάνει στην εφηβεία, κάνει πλατώ στην ενήλικη ζωή και εν συνεχεία μειώνεται καθώς η ηλικία αυξάνεται. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις μεταβολές ποικίλλουν, καθώς η ενισχυμένη ικανότητα απελευθέρωσης GH στην εφηβεία – προκαλείται από τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων που αυξάνουν την έκφραση των GHS-R υποδοχέων, ενώ η μειωμένη απάντηση της GH στα GHS στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν μπορεί να αιτιολογηθεί μόνο από την ανεπάρκεια οιστρογόνων καθώς ενοχοποιούνται και ηλικιακές μεταβολές στο νευρικό έλεγχο των σωματοτρόφων κυττάρων όπως υποδραστηριότητα του GHRH και σωματοστατινεργική υπερδραστηριότητα. Καθώς μειωμένη έκφραση των υποθαλαμικών υποδοχέων των GHS έχει αποδειχθεί στον ηλικιωμένο ανθρώπινο εγκέφαλο, η εξασθένιση του συστήματος της γκρελίνης θα μπορούσε να παίζει ρόλο, θεωρητικά, στην ηλικιο-εξαρτώμενη μείωση της έκκρισης της GH (Broglia et al., 2003).

Αξιοσημείωτα, η απάντηση της GH στη γκρελίνη είναι μειωμένη όχι μόνο στην παχυσαρκία όπου όπως αναμένεται οφείλεται στο λειτουργικό υποσωματοτροπισμό αλλά και στη νευρική ανορεξία όπου αυτόματη αλλά και GHRH-εξαρτώμενη απελευθέρωση GH λαμβάνει χώρα (71). Πιθανώς η χρόνια

υπερ-γκρελιναιμία που συνοδεύει την νευρογενή ανορεξία απευαισθητοποιεί τις δράσεις της γκρελίνης (Broglia et al., 2003).

Η διεγερτική δράση της γκρελίνης και των GHS δεν είναι ειδική για την αυξητική ορμόνη αλλά περιλαμβάνει και τα λακτοτρόφα και τα κορτικοτρόφα κύτταρα. Η δράση για την απελευθέρωση της PRL είναι ήπια, ανεξάρτητη του φύλου και της ηλικίας (Broglia et al., 2003).

Η διεγερτική δράση της γκρελίνης και των GHS στη δραστηριότητα του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια, στους ανθρώπους, είναι αξιοσημείωτη και παρόμοια μ' αυτήν που παρατηρείται μετά τη χορήγηση ναλοξόνης, βασοπρεσίνης και CRH (corticotrophin releasing hormone) αλλά η παρατεταμένη χορήγηση των GHS δεν οδηγεί σε υπερλειτουργία του άξονα. Σε φυσιολογικές συνθήκες η ικανότητα απελευθέρωσης ACTH από τα GHS εξαρτάται από μηχανισμούς που διέπουν το ΚΝΣ και πιθανόν περιλαμβάνει τους νευρώνες του CRH, AVP, NPY (νευροπεπτίδιο γ) και του GABA (γ-αμινοβουτυρικού οξέος) (Ghigo et al., 2003).

Η απάντηση της ACTH στα GHS υπόκειται στον αρνητικό παλίνδρομο έλεγχο από την κορτιζόλη. Όμως η διεγερτική δράση της γκρελίνης και των GHS στην έκκριση των κορτικοτρόφων κυττάρων είναι ενισχυμένη και υψηλότερη από τη δράση του hCRH σε ασθενείς με υποφυσιακή νόσο Cushing, πιθανόν αντανακλώντας δράση στα υποφυσιακά κορτικοτρόφα κύτταρα του αδενώματος όπου η γκρελίνη και οι GHS-R υποδοχείς εκφράζονται. Η γκρελίνη και οι GHSR υποδοχείς εκφράζονται, επίσης, σε μερικούς έκτοπους ACTH εκκρινόμενους όγκους και ανάλογα ενισχυμένη απάντηση της ACTH και κορτιζόλης στην γκρελίνη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με έκτοπο σύνδρομο Cushing (Ghigo et al., 2003).

Ενδοεγκεφαλική έγχυση γκρελίνης μειώνει τη συχνότητα ώσεων έκκρισης της LH (ωχρονοτρόπου ορμόνης) οδηγώντας στη μείωση της συγκέντρωσης της LH. Το εύρημα αυτό αντανακλά στην τροποποίηση της δραστηριότητας της κατά ώσεις παραγωγής του GHRH (εκλυτικού παράγοντα των γοναδοτροπινών) και

υποδεικνύουν πιθανό ρόλο της γκρελίνης στο κεντρικό έλεγχο της γοναδοτρόφου λειτουργίας. Γενικά, αυτή η νευρο-ενδοκρινική δράση της γκρελίνης ταιριάζει με την υπόθεση ότι η γκρελίνη παίζει ρόλο στην άμεση απόσυρση του γοναδοτροπικού άξονα που συνδυαζόμενη με την ενίσχυση της σωματοτρόφου και κορτικοτρόφου λειτουργίας λαμβάνουν χώρα στη διάρκεια νηστείας (Ghigo et al., 2003).

3.5.2 Κεντρικές δράσεις της γκρελίνης

3.5.2.1. Δράσεις στην πρόσληψη τροφής

Σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές που καταδεικνύουν την ορεξιογόνο δράση των πεπτιδικών GHS μετά την ενδοεγκεφαλική χορήγησή τους σε αρουραίους, η γκρελίνη προάγει τη λιπογένεση στα τρωκτικά διεγείροντας την όρεξη και την πρόσληψη τροφής καθώς και τροποποιώντας το ενεργειακό ισοζύγιο με τη μειωμένη κινητοποίηση του περιφερικού λίπους (Hosata et al., 2002).

Η ορεξιογόνος δράση της γκρελίνης και των GHS είναι ανεξάρτητη της ικανότητας απελευθέρωσης της GH και μεσολαβείται από ένα ειδικό κεντρικό δίκτυο νευρώνων που επίσης επηρεάζεται από τη λεπτίνη. φαίνεται ότι η γκρελίνη και η λεπτίνη αποτελούν τις συμπληρωματικές πλευρές ενός ρυθμιστικού συστήματος που έχει αναπτυχθεί ώστε να πληροφορεί το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα για την κατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου (Hosata et al., 2002).

Εκκρινόμενη από το γαστρεντερικό σύστημα, η γκρελίνη ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιόσταση δρώντας στους GHS-R υποδοχείς του υποθαλάμου διαμέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Ακόμα περισσότερο, έκφραση της γκρελίνης έχει αποδειχθεί σε προηγούμενα μη

ταυτοποιούμενη, ομάδα νευρώνων που γειτνιάζουν με την τρίτη κοιλία και βρίσκονται μεταξύ του νωτιαίου, του κοιλιακού, του παρακοιλιακού και του τοξοειδούς υποθαλαμικού πυρήνα. αυτοί οι νευρώνες στέλνουν φυγόκεντρες ώσεις σε υποθαλαμικά νευρωνικά κυκλώματα που περιλαμβάνουν νευρικά κύτταρα που παράγουν NPY (νευροπεπτίδιο -y), AgRP (agouti-related protein), προοπιμελανοκορτίνη (POMC), CRH και άλλα νευροπεπτίδια που όλες αυτές οι ουσίες παίζουν κριτικό ρόλο στον έλεγχο της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου. Εντός του υποθαλάμου η γκρελίνη δεσμεύεται κατά κύριο λόγο στις προσυναπτικές απολήξεις των NPY νευρώνων, ενεργοποιεί τη δραστηριότητα αυτών και μιμείται τη δράση του NPY στους παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου (Hosata et al., 2002).

Επομένως, η γκρελίνη αντιπροσωπεύει ένα καινούριο ρυθμιστικό κύκλωμα ελέγχου της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης διεγείροντας την έκκριση ορεξιογόνων πεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών. Ανταγωνιστές του υποδοχέα του NPY-1 όπως και αγωνιστές της μελανοκορτίνης αλλά και αντιοροί έναντι σε NPY και AgRP έρχονται σε αντίθεση με τις ορεξιογόνες δράσεις της γκρελίνης οι οποίες, όμως, διατηρούνται σε ποντίκια προτείνοντας ένα ρόλο-κλειδί στις AgRP (Hosata et al., 2002).

Υπάρχει, επίσης, μελέτη που υποδεικνύει τη μεσολάβηση της ακετυλοχολίνης στην επίδραση της γκρελίνης στην όρεξη και το ενεργειακό ισοζύγιο. Διέγερση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής μετά τη χορήγηση γκρελίνης έχει αποδειχθεί και στους ανθρώπους. Επιπρόσθετα η ανορεξιογόνος δράση του PYY-36 και της οξυτομοντουλίνης σε παχύσαρκους συνδυάζεται με μείωση της έκκρισης της γκρελίνης. Η προοδευτική απώλεια βάρους που ακολουθεί την επέμβαση γαστρικής παράκαμψης στην παχυσαρκία έχει προταθεί ότι συσχετίζεται με επιμένουσα αναστολή της έκκρισης της γκρελίνης. Προγευματική αύξηση στα επίπεδα της κυκλοφορούσας γκρελίνης έχει αποδειχθεί σε ανθρώπους όπως και στα ζώα, προτείνοντας στη γκρελίνη ρόλο στην

πυροδότηση σήματος για δημιουργία του αισθήματος της πείνας και έναρξη του γεύματος (Akamizu et al., 2004).

Πίνακας 3.2: Δράσεις της γκρελίνης και της λεπτίνης στο μεταβολισμό (Στυλιανού & Γαλλή-Τσινοπούλου 2003)

	Γκρελίνη	Λεπτίνη
Σωματικό βάρος	–	•
Πρόσληψη τροφής (όρεξη)	–	•
Οξειδωση λίπους	•	–
Προαγωγή εναπόθεσης λίπους	–	•
Νηστεία	–	•
Κορεσμός (μετά λήψη τροφής)	•	–

3.5.2.2 Γαστροεντεροπαγκρεατικές δράσεις

Όπως έχει αναφερθεί, η γαστρεκτομή μειώνει τη συγκέντρωση της κυκλοφορούσης γκρελίνης κατά 80%, εύρημα που έρχεται σε συμφωνία με την υπόθεση ότι ο στόμαχος αποτελεί την κύρια πηγή του αγωνιστού του GHS-R. Όπως έχει συζητηθεί, ήδη, μικρές ποσότητες γκρελίνης εκφράζονται στο έντερο και το πάγκρεας (Hosata et al., 2002).

Δεν αποτελεί έκπληξη ότι η γκρελίνη δρα στο γαστροεντεροπαγκρεατικό επίπεδο καθώς έκφραση του GHR-1a και 1b υποδοχέων έχει αποδειχθεί σ' αυτούς τους ιστούς. Είναι αξιοσημείωτη η στενή δομική σχέση που υπάρχει ανάμεσα στις

πρόδρομες μορφές της μοτιλίνης και της γκρελίνης, αλλά μόνο 36% ομολογία υπάρχει μεταξύ των ώριμων πεπτιδίων. Επίσης υψηλού βαθμού δομική ομολογία υπάρχει μεταξύ του υποδοχέα 1a της γαστροεντερικής μοτιλίνης (CM-R 1a) και του GHS-R 1a της γκρελίνης. Η μοτιλίνη και οι υποδοχείς της έχουν καλά χαρακτηριστεί στους ανθρώπους. Η ικανότητά της να επάγει διέγερση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης αλλά και η μερική της δράση ως ορεξιογόνο πεπτίδιο δε μπορεί να αποδοθεί στη διαμεσολάβηση από τον GHS-R 1a καθώς δε μπορεί να τον ενεργοποιήσει. Από την άλλη πλευρά, ούτε η γκρελίνη ενεργοποιεί τους υποδοχείς της μοτιλίνης. Επομένως, η γκρελίνη και η μοτιλίνη θεωρούνται ως εκπρόσωποι μιας καινούριας οικογένειας γαστροεντερικών πεπτιδίων που συνεισφέρουν στη ρύθμιση των ποικίλων λειτουργιών συσχέτισης εντέρου – εγκεφάλου (Hosata et al., 2002).

Επίσης τα κυκλοφορούντα επίπεδα της γκρελίνης και του GLP-1 (glucagon-like peptide) είναι αντιστρόφως ανάλογα μεταξύ τους μετά τη χορήγηση γλυκόζης, ένα εύρημα η κλινική σημασία του οποίου δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί. Η γκρελίνη διεγείρει την έκκριση γαστρικού οξέος και τη γαστρική κινητικότητα στα ποντίκια ενώ τα κυκλοφορούντα επίπεδα γκρελίνης σχετίζονται με την προώθηση του γαστρικού περιεχομένου στους ανθρώπους. Οι διεγερτικές δράσεις της γκρελίνης διαμεσολαβούνται από το χολινεργικό σύστημα, καθώς, καταργούνται από τον αποκλεισμό των μουσκαρινικών υποδοχέων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η διαμέσω της ακετυλοχολίνης διεγερτική δράση της γκρελίνης στην έκκριση του γαστρικού οξέος λαμβάνει χώρα, τουλάχιστον μερικώς, σε κεντρικό επίπεδο. Πιο πρόσφατα, έχει διατυπωθεί ότι τα προερχόμενα από το στόμαχο σήματα της γκρελίνης για έλλειψη τροφής και έκκρισης της αυξητικής ορμόνης μεταφέρονται στον εγκέφαλο μέσω του πνευμονογαστρικού (Hosata et al., 2002).

Οι υποδοχείς GHSR-1a και 1b εκφράζονται στην ενδοκρινική μοίρα του παγκρέατος στα ζώα και τους ανθρώπους. Επιπρόσθετα ένας ειδικός υποδοχέας που δεσμεύει τόσο την ακυλιωμένη όσο και τη μη –ακυλιωμένη μορφή της

γκρελίνης έχει βρεθεί στο ανθρώπινο πάγκρεας, φαίνεται ότι πρόκειται για έναν non-GHS-R 1a τύπο υποδοχέα. Η γκρελίνη φαίνεται ότι παράγεται είτε από τα α-κύτταρα, είτε από τα β-κύτταρα είτε τα κύτταρα που παράγουν γκρελίνη αποτελούν ένα καινούριο νησιδιακό τύπο κυττάρων. Η γκρελίνη, έχει βρεθεί εξαρτώμενη από τις πειραματικές συνθήκες, ότι είναι ικανή να αναστείλει ή να διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης στα ζώα. Έτσι, έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από απομονωμένα παγκρεατικά νησίδια αρουραίου και *in vivo*. Από την άλλη πλευρά, όμως, η έκκριση ινσουλίνης από απομονωμένο πάγκρεας αρουραίου, το οποίο αιματώθηκε *in situ* μετά διέγερση με γλυκόζη, αργινίνη και καρβαχόλη, βρέθηκε ότι καταργείται σε έκθεση στη γκρελίνη. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν ότι η γκρελίνη προάγει μια τονική ανασταλτική δράση στην έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, επιτρέποντας μια περιορισμένη απελευθέρωση κατά τη διάρκεια έλλειψης τροφής (Hosata et al., 2002).

Επιπρόσθετα, η γκρελίνη έχει αποδειχθεί ότι επάγει μια δοσο-εξαρτούμενη αναστολή της διεγερόμενης από την γλυκόζη έκκριση της ινσουλίνης στα ποντίκια *in vivo*. Σε συμφωνία μ' αυτές τις μελέτες, στους ανθρώπους οξεία χορήγηση γκρελίνης αναστέλλει την αυτόματα αλλά και τη διεγερόμενη από την αργινίνη έκκριση ινσουλίνης αλλά δεν επηρεάζει την απάντηση της ινσουλίνης στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Hosata et al., 2002).

Επίσης, η οξεία χορήγηση γκρελίνης, στους ανθρώπους, αυξάνει τα επίπεδα της γλυκόζης και πολλαπλασιάζει τις υπεργλυκαιμικές δράσεις της αργινίνης. Η υπεργλυκαιμική δράση της γκρελίνης δεν αντανακλά διέγερση της απελευθέρωσης γλυκογόνου, φαίνεται ότι ενεργοποιεί τη γλυκογονόλυση είτε εμμέσως με διέγερση της έκκρισης κατοχολαμινών είτε άμεσα με δράση στα ηπατοκύτταρα. Η χορήγηση γκρελίνης αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα σωματοστατίνης και παγκρεατικού πολυπεπτιδίου στους ανθρώπους και η σωματοστατίνη αυτή θα μπορούσε, θεωρητικά, να εξηγήσει τη μείωση της ινσουλίνης καθώς τόσο η ινσουλίνη όσο και η γλυκόζη συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την έκκριση γκρελίνης, η ολική εικόνα προτείνει την ύπαρξη μιας λειτουργικής σύνδεσης μεταξύ της γκρελίνης,

της ενδοκρινικής μοίρας του παγκρέατος και του μεταβολισμού της γλυκόζης (Hosata et al., 2002).

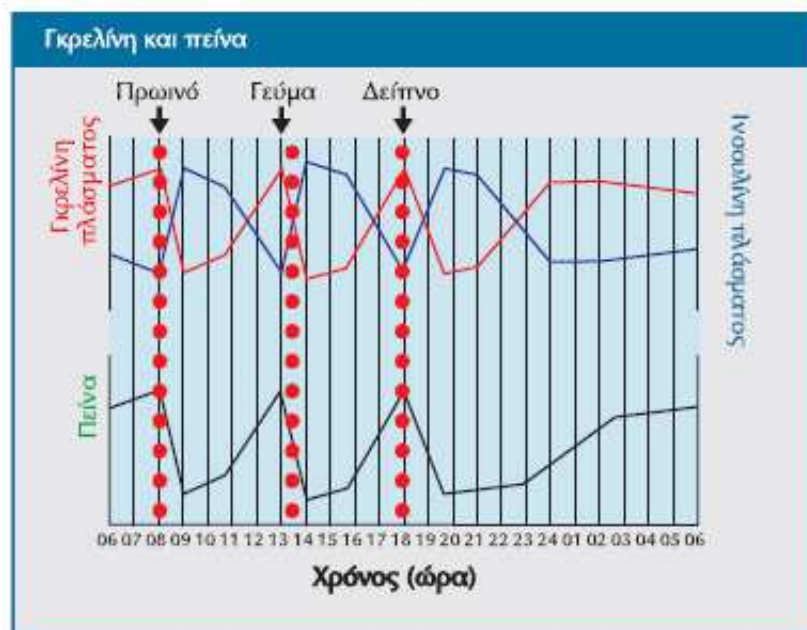
Είναι προφανές, ότι αν και πολλές πλευρές των μεταβολικών δράσεων της γκρελίνης απομένει να διευκρινιστούν υπάρχει αυξανόμενη απόδειξη των αξιοσημείωτων δράσεων αυτού του πεπτιδίου.

3.5.2.3 Ορεξιογόνος δράση της γκρελίνης

Η γκρελίνη έχει έκδηλη ορεξιογόνο δράση διεγείροντας τον υποθάλαμο όταν υπάρχει ανάγκη για πρόσληψη μεταβολικών ουσιών. Η παρουσία της γκρελίνης και του GHS-R στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου υποδηλώνει ότι η γκρελίνη δρα κεντρικά για να ρυθμίσει την πρόσληψη της τροφής (Wren, 2000). Η έγχυση γκρελίνης στις εγκεφαλικές κοιλίες διέγειρε την πρόσληψη τροφής ενώ η χορήγηση αντισώματος αντί-γκρελίνης την μείωσε, σε πειράματα σε ποντίκια. Επιπλέον, η πρόσληψη τροφής και η αύξηση του σωματικού βάρους ήταν ανάλογη της χορηγούμενης δόσης της γκρελίνης (dose-dependent) (Nakazato et al., 2001). Η υποδόρια χορήγηση γκρελίνης προκάλεσε αύξηση του βάρους με μια παράλληλη αύξηση της λιπώδους μάζας μέσα σε περίοδο δύο εβδομάδων. Αυτή η επαγωγή του θετικού ενεργειακού ισοζυγίου ήταν ανεξάρτητη των δράσεων της αυξητικής ορμόνης (Wren, 2000).

Επιπρόσθετα της αύξησης της πρόσληψης τροφής, η εξωγενής χορήγηση γκρελίνης προκάλεσε μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού και οδήγησε σε παχυσαρκία σε πειραματόζωα. Η ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης διέγειρε την όρεξη και την πρόσληψη τροφής σε υγιείς εθελοντές γεγονός που σε συνδυασμό με τη δραματική και απότομη αύξηση και πτώση των επιπέδων της γκρελίνης, προγευματικά και μεταγευματικά, αντίστοιχα, υποστηρίζουν τη θεωρία ότι η γκρελίνη είναι ένα φυσιολογικό μήνυμα έναρξης της λήψης τροφής στους

ανθρώπους. Αν και η οξεία χορήγηση γκρελίνης μείωσε την έκκριση ινσουλίνης και οδήγησε σε υπεργλυκαιμία, τα επίπεδα πλάσματος της γκρελίνης δεν επηρεάζονταν από αυτά της γλυκόζης ή της ινσουλίνης σε υγιείς εθελοντές (Tschop, 2001).



Εικόνα 3.2: Η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος. Συσχέτιση με τα επίπεδα ινσουλίνης, το αίσθημα πείνας και τα γεύματα (Κατσιλάμπρος & Κόκκινος, 2003)

3.5.2.4 Γκρελίνη και Παχυσαρκία

Η ανακάλυψη της γκρελίνης και της επίδρασής της στην όρεξη, την πρόσληψη τροφής και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους πρόσθεσε νέα πλοκή στην κεντρική ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Γενικά, τα επίπεδα της γκρελίνης πλάσματος στους ανθρώπους σχετίζονται αντίστροφα με τη θετική ενεργειακή ισορροπία, το δείκτη σωματικής μάζας, τη λιπώδη μάζα του σώματος, το μέγεθος των λιποκυττάρων και τα επίπεδα της λεπτίνης ενώ είναι χαμηλότερα στους παχύσαρκους σε σχέση με τους φυσιολογικού βάρους ανθρώπους (Ukkola et al., 2002)

Οι ινδιάνοι Pima, γνωστοί για την προδιάθεσή τους για ανάπτυξη ΣΔ τύπου II και παχυσαρκίας, έχουν επίσης χαμηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα γκρελίνης, ανεξάρτητα από το BMI, σε σχέση με αντίστοιχα άτομα ελέγχου. Ασθενείς με νευρογενή ανορεξία παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος όταν συγκρίνονται με αντίστοιχα σε ηλικία και φύλο άτομα ενώ η αύξηση του βάρους τους οδηγεί σε μείωση των υψηλών αυτών επιπέδων γκρελίνης. Έτσι, οι διακυμάνσεις των τιμών της γκρελίνης πλάσματος μπορεί να αντανακλούν μια φυσιολογική προσαρμογή σε μακροχρόνιες αλλαγές της ενεργειακής ισορροπίας (Ukkola et al., 2002)

Η λεπτίνη πλάσματος είναι ανάλογη με την περιεκτικότητα του σώματος σε λίπος και προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ανθρώπινη παχυσαρκία σχετίζεται με μια κατάσταση αντίστασης στη λεπτίνη. Παρ' όλα αυτά, όμως, 5-10% των παχύσαρκων ατόμων έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, πιθανότατα λόγω μειωμένου ρυθμού παραγωγής της λεπτίνης. Ενώ έχει ανακοινωθεί αρχικά μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των βασικών επιπέδων της λεπτίνης και της γκρελίνης, άλλοι ερευνητές έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Ukkola et al., 2002).

Σε μία πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η υπερλεπτιναιμία περιόρισε την αύξηση της γκρελίνης πλάσματος κατά τη διάρκεια νηστείας, υποδηλώνοντας ότι η ανορεξιογόνο επίδραση της λεπτίνης δρα και μέσω άμεσης κεντρικής δράσης αλλά και μέσω περιφερικής αναστολής της ορεξιογόνου δράσης της γκρελίνης. Με δεδομένη την ορεξιογόνο και λιπογενετική ιδιότητα της γκρελίνης θα θεωρείτο λογική μια προσπάθεια θεραπείας της παχυσαρκίας με έναν ανταγωνιστή αυτής. Σε πειράματα σε ζώα, η βιολογική δράση του ανταγωνιστή της γκρελίνης ([DLys- 3]-GHRP-6) φαίνεται ότι γινόταν μέσω ανταγωνισμού του GHS-R. Αυτός ο ανταγωνισμός οδήγησε σε αναστολή της προκαλούμενης από την γκρελίνη έκκρισης GH και σε μείωση της πρόσληψης τροφής και της αύξησης του σωματικού βάρους σε ποντίκια (Ukkola et al., 2002).

Παρ' όλα αυτά, πολλά ερωτηματικά πρέπει να απαντηθούν πριν την έναρξη πειραματικών μελετών σε ανθρώπους. Πρώτον, είναι αμφίβολο το κατά πόσο η καταστολή της γκρελίνης θα βοηθήσει τους παχύσαρκους με τα ήδη μειωμένα επίπεδα γκρελίνης. Επιπλέον, ο ανταγωνισμός της γκρελίνης θα μπορούσε να οδηγήσει σε λειτουργική ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης. Από τη στιγμή που η χρονική στιγμή επαγωγής των αλλαγών στη μάζα και σύνθεση του σώματος από την γκρελίνη είναι άγνωστη, πρέπει να γίνουν μελέτες που να δείχνουν ποια από τις δύο δράσεις, η ανορεξιογόνο ή η αναστολή της έκκρισης της GH, κυριαρχεί κατά τη διάρκεια του μακροχρόνιου ανταγωνισμού της γκρελίνης (Ukkola et al., 2002).

Πρόσφατα ευρήματα συνδέουν την παχυσαρκία με παραλλαγές του γονιδίου της γκρελίνης. Οι Ravussin et al (2001) ανακοίνωσαν ότι η μείωση των επιπέδων της γκρελίνης σε απάντηση στην αυξημένη πρόσληψη τροφής, καθώς και τα βασικά επίπεδα της γκρελίνης, ήταν περισσότερο παρόμοια μεταξύ μονοζυγωτικών παρά διζυγωτικών διδύμων, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια πιθανή γενετική αλλαγή είναι υπεύθυνη για την ποικιλία των επιπέδων της γκρελίνης. Οι Korbonits et al (2002) παρατήρησαν ότι παχύσαρκα παιδιά με γενετικό πολυμορφισμό σε ένα μόνο νουκλεοτίδιο στο γονίδιο της γκρελίνης είχαν

υψηλότερο BMI και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης 68. Επιπρόσθετα, οι Ukkola et al ταυτοποίησαν μια μετάλλαξη σε ένα αμινοξύ στη θέση 51 της προ-προ-γκρελίνης σε παχύσαρκα άτομα, και βρήκαν ότι μια μετάλλαξη στο κωδικόνιο 72 του γονιδίου της προ-προ-γκρελίνης σχετιζόταν με μικρότερη ηλικία έναρξης της παχυσαρκίας. Ίσως, λοιπόν, γενετικές τροποποιήσεις στο γονίδιο της γκρελίνης να παίζουν κάποιο ρόλο στην αιτιολογία της παχυσαρκίας (Ukkola et al., 2002).

Η υπόθεση ότι η υπερέκκριση γκρελίνης μπορεί να συμβάλλει στη γενετική παχυσαρκία είναι επίσης ελκυστική. Το σύνδρομο Prader-Willi (PWS), απώλεια έκφρασης των πατρικών γονιδίων στο χρωμόσωμα 15 (15q11-q13), είναι μια από τις γνωστές μορφές γενετικής παχυσαρκίας. Χαρακτηρίζεται από υποθαλαμική δυσλειτουργία που οδηγεί σε ανεπάρκεια της GH, ακόρεστη πείνα, νοσογόνο παχυσαρκία, υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, κοντό ανάστημα, διανοητική καθυστέρηση και διαταραχές ύπνου. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι αυξημένες τιμές γκρελίνης μπορεί να είναι υπεύθυνες, τουλάχιστον εν μέρει, για την υπερφαγία που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς. Ο υποκείμενος μηχανισμός της αύξησης των τιμών της γκρελίνης στο PWS είναι άγνωστος, αλλά πιθανότατα οφείλεται σε γενετικές αλλαγές στο χρωμόσωμα 15 που επηρεάζουν έμμεσα την έκφραση της γκρελίνης (Burman et al., 2001).



Επίλογος

Η γκρελίνη είναι μια καινούργια ορμόνη, η οποία συνδέει τα ρυθμιστικά συστήματα της ανάπτυξης και της ενεργειακής ισορροπίας, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει αρκετές άλλες βιολογικές δράσεις. Η ανακάλυψή της άνοιξε νέες προοπτικές έρευνας στον τομέα της νευροενδοκρινολογίας, του μεταβολισμού και της γαστρεντερολογίας-διατροφής.

Αποτελεί ένα σταθμό στην έρευνα για τη διεκρίνιση της παθογένειας της παχυσαρκίας. Νεότερα δεδομένα εισηγούνται ότι η ορεξιογόνος δράση της γκρελίνης επιτυγχάνεται μέσω της οδού της ορεξίνης που αναμένεται να διευκρινιστεί μελλοντικά.

Τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν τη δυναμική εξωγενή χορήγηση γκρελίνης για την αντιμετώπιση καταστάσεων καχεξίας όπως κακοήθειες, καρδιακή ανεπάρκεια, νευρογενής ανορεξία.

Η περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών και των εξειδικευμένων δράσεων της γκρελίνης μπορεί αν οδηγήσει σε πολλές πρακτικές εφαρμογές και θεραπευτικές δυνατότητες.

Βιβλιογραφία

Ξένη βιβλιογραφία

Akamizu T, Takaya K, Irako, Hosoda H, Teramukai S, Mutsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics safety and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *European Journal of Endocrinology*, 150: 447-455, 2004

Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino M, Nijima A, Meguid m, kasuga M. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterol* 124: 1542-1544, 2003

Banerjee R, Lazar M. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med*, 2003

Batterham R, Cowley M, Small C, Cohen M, Dakin C, Wren A, Brynes A, Low M, Ghatei M, Cone R, Bloom S. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418: 650-654, 2002

Blundell J, Naslund E. Glucagon-like peptide-1, satiety and appetite control. *British Journal of Nutrition* 81: 259-260, 1999

Bowers CY. Growth releasing peptide (GHRP). *Cell Mol Life Sci* 54: 1316-1329, 1998

Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodham F, Destefanis S, Gauna C, Van der Lely AJ, Deghenghi R, Bo M, Arrat E, Ghigo E. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88: 1537-1542, 2003

Burman P, Ritzen EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader- Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev.* 22:787–799, 2001

Cohen M, Ellis S, Le Roux C, Batterham R, Park A, Patterson M, Frost G, Ghatei M, Bloom S. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 88: 4696-4701, 2003

Diez J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148: 293-300. 2003

Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M, Papotti M, Muccioli M 2005 Ghrelin : more than a natural GH secretagogue and / or an orexigenic factor. *Clinical Endocrinology*, 62, 1-17, 2003

Gomez G, Englander EW, Greelay GH. Nutrient inhibition of ghrelin secretion in the fasted rats. *Regulatory peptides* 117: 33-36, 2004

Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic prospective. *Endocrinology* 142: 4163-4169, 2001

Hosata H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Molecular Interventions* 2: 494-503, 2002

Bennett M. One hundred years of adrenaline: the discovery of autoreceptors. *Clin Auton Res* 1999; 9(3): 145-59

Inui A, Asakawa A, Bowers C, Mantovani G, Laviano A, Meguid M, Fujimiya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 18: 439-456, 2004

Katsuura G, Asakawa A, Inui A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides* 2: 323-329, 2002

Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol* 89: 2548-2556, 2004

Kobelt P, Tebbe J, Tjandra I, Stengel A, Bae H, Andresen Voort I, Veh R, Werner C, Klapp B, Wiedenmann B, Wang I, Tache Y, Monnikes H. CCK inhibits the orexigenic effect of peripheral ghrelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: 751-758, 2005

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Makazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth – releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999

Kojima M, Hosoda H, Matusuo H, et al. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:118–121.

Korbonits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman AB. The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm IGF Res.* 1999;9 Suppl A:93–99.

Korbonits M, Gueorguiev M, O’Grady E. A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:4005–4008, 2002

Matson C, Reid D, Cannon T, Ritter R. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278: 882-890, 2000

Muller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol Rev.* 1999;79:511–607.

Murphy K., Bloom S. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol* 89: 507-516, 2004

Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 409:194–198, 2001

Neary N, Goldstone A, Bloom S. Appetite Regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol* 60: 153-160, 2004

Ohki-Hamazaki H, Iwabuchi M, Maekawa F. Development and function of bombesin-like peptides and their receptors. *Int J Dev Biol*. 49: 293-300, 2005

Ravussin E, Tschop M, Morales S. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 86:4547–4551, 2001

Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal Satiety Signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: 693-697, 2004

Stanley S., Wynne K., McGowan B., Bloom S. Hormonal Regulation of Food Intake. *Physiol Rev* 85: 1131-1158, 2005

Tschop, M. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50, 707–709, 2001

Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obesity Res.* 2002; 10:782–791, 2002

Woods S. Gastrointestinal satiety signals. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: 7-13, 2004

Wren, AM. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 141, 4325–4328, 2000

Wynne K, Stanley S, Bloom S. The Gut and Regulation of Body Weight. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:2576-2582, 2004

Wynne K., Stanley S., McGowan B., Bloom S. Appetite Control. *J Endocrinol* 184: 291-318, 2005

Ελληνική βιβλιογραφία

Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θ, Αποστόλου Α. Μηχανισμοί ρύθμισης της πρόσληψης τροφής σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. ΠΕΒΕ 15: 109-120, 2003

Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη Θ, Αποστόλου Α. Όρεξη και κορεσμός ως ρυθμιστές της ενεργειακής ομοιόστασης: Ο ρόλος των μακροθρεπτικών συστατικών της τροφής. ΠΕΒΕ 19: 25-42, 2007

Κόκκινος Α, Κατσιλάμπρος Ν . Γκρελίνη, οι εως τώρα γνώσεις και οι ενδιαφέρουσες προοπτικές. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 20(6):609-616, 2003

Στυλιανού ΧΝ, Γαλλή-Τσινοπούλου Α. Γκρελίνη: Η καινούρια γαστρεντερική ορμόνη της ανάπτυξης και της παχυσαρκίας. ΠΕΒΕ 15:221-231, 2003

Τζώτζας Θ. Φυσιολογία Θρέψης. Διδακτικές σημειώσεις ΤΕΙΘ, 2009

Φλωράκης Δ, Κασίκης Η, Τιμαροπούλου Ε, Ζουρνατζή Β, Καρνακάρη Α, Πανίδης Δ. Ενεργειακή ομοιοστασία. Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία 22(4): 167-177, 2010