



*Α.Τ.Ε.Ι ΚΡΗΤΗΣ ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ (ΣΗΤΕΙΑ)*

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ
ΚΑΙ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ
ΣΤΗΝ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ*

ΔΙΔΑΣΚΟΥΣΑ: Χαρωνιτάκη Αικατερίνη

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: Πείου Αρετή

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΕΤΟΣ: 2016-2017



*TEI CRETE DEPARTMENT OF
NUTRITION AND DIETETICS
(SITEIA)*

DISSERTATION

*HOW LEPTIN SEROTONIN AND
GHRELIN AFFECT HUMAN
NUTRITION AND PSYCHOLOGY*

LECTURER: Harwnitaki Aikaterini

STUDENT: Peiou Areti

ACADEMIC YEAR: 2016-2017

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε από την φοιτήτρια Πείου Αρετή του Τμήματος Διατροφής και Διαιτολογίας Παράρτημα Σητείας του Α.Τ.Ε.Ι. Κρήτης κατά το ακαδημαϊκό έτος 2015 – 2016 υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας κ. Χαρωνιτάκης Αικατερίνης.

Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια για την πολύτιμη βοήθεια και την ορθή καθοδήγηση κατά την διάρκεια διεκπεραίωσης της πτυχιακής εργασίας.

Ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να απευθύνω στην μεταπτυχιακή Γλωσσολόγο Ελευθεριάδου Ειρήνη για τον γραμματικό, ορθογραφικό και συντακτικό έλεγχο της πτυχιακής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

1.1 Ορισμός και περιγραφή της σεροτονίνης	13
1.2 Η συμμετοχή της σεροτονίνης σε μεταβολικά μονοπάτια	15
1.2.α Βιοσύνθεση - Η οδός για τη σύνθεση της σεροτονίνης από τρυπτοφάνη	15
1.2.β Κυτταρικές επιδράσεις – Υποδοχείς	16
1.2.γ Τερματισμός	16
1.2.δ Serotonylation	16
1.2.ε Μικροανατομία	17
1.3 Η συμμετοχή της σεροτονίνης σε μεταβολικά μονοπάτια	17
1.3.α Επιθετική Συμπεριφορά	17
1.3.β Έξω από το νευρικό σύστημα - Στην πεπτική οδό	18
1.3.γ Μεταβολισμός των οστών	18
1.3.δ Ανάπτυξη Οργάνων	19
1.3.ε Καρδιαγγειακός αυξητικός παράγοντας	19
1.4 Η δράση της σεροτονίνης ως αντικαταθλιπτικός παράγοντας	20
1.4.α Φαρμακολογία	20
1.4.β Αντικαταθλιπτικά	21
1.4.γ Σύνδρομο σεροτονίνης	22
1.4.δ Αντιεμετικά	22
1.4.ε Μεθυλο-τρυπταμίνες και παραισθησιογόνα	22
1.4.στ Άλλα φάρμακα	22

1.4.ζ	Ασθένειες και διαταραχές	23
1.5	Ο ρόλος της σεροτονίνης στην ρύθμιση του σωματικού βάρους.	25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΕΠΤΙΝΗ

2.1	Ορισμός και περιγραφή της λεπτίνης	27
2.1.α	Ταυτοποίηση του γονιδίου της λεπτίνης	27
2.1.β.	Μεταλλάξεις στο γονίδιο της λεπτίνης	28
2.2	Βιοχημική σύνθεση της λεπτίνης	28
2.3	Φυσιολογικά επίπεδα λεπτίνης	30
2.3.α.	Συγκέντρωση λεπτίνης και λίπος	30
2.4	Επιδράσεις της λεπτίνης	30
2.4.α.	Στον υποθάλαμο (κεντρική)	30
2.4.β.	Επιδράσεις της λεπτίνης σε μη υποθαλαμικές περιοχές (περιφερική)	32
2.5	Άλλες δράσεις της λεπτίνης	33
2.5.α.	Σε εμβρυϊκούς πνεύμονες	33
2.5.β.	Αναπαραγωγικό σύστημα	33
2.5.β.1.	Κύκλος ωορρηξίας	33
2.5.β.2.	Εγκυμοσύνη	34
2.5.β.3.	Εφηβεία	34
2.5.γ.	Οστά	34
2.6	Λεπτίνη και εγκέφαλος	35
2.7	Λεπτίνη, ανοσοποιητικό σύστημα και αυξομοιώσεις βάρους	35
2.8	Ο ρόλος της λεπτίνης στην παχυσαρκία και στην απώλεια βάρους	36
2.9	Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μέσω της λεπτίνης και απώλεια βάρους	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΚΡΕΛΙΝΗ

3.1 Ορισμός και περιγραφή της γκρελίνης	40
3.2 Το γονίδιο, τα προϊόντα μεταγραφής και η δομή της γκρελίνης	41
3.3 Κύτταρα γκρελίνης	41
3.3.α. Εντοπισμός της γκρελίνης στον οργανισμό	41
3.3.β. Χαρακτηριστικά της γκρελίνης	41
3.4 Υποδοχέας γκρελίνης	4
3.5 Λειτουργία και μηχανισμός δράσης της γκρελίνης	42
3.6 Τα επίπεδα γκρελίνης στο αίμα	44
3.7 Περιοχές δράσης	44
3.7.α. Γαστρεντερικός σωλήνας	44
3.7.β. Πάγκρεας	44
3.8 Νευρικό σύστημα	45
3.8.α. Μάθηση και μνήμη	45
3.8.β. Κατάθλιψη	45
3.8.γ. Η διάρκεια του ύπνου και η παχυσαρκία	46
3.9. Αναπαραγωγικό σύστημα	46
3.9.α. Έμβρυο και νεογνό	46
3.10. Ανοσοποιητικό σύστημα	46
3.11. Ανορεξία και Παχυσαρκία	46
3.12. Η ιατρική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μέσω γκρελίνης	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗΝ ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΓΚΡΕΛΙΝΗ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

4.1. Κατάθλιψη και διαβήτης	48
4.2. Λεπτίνη και διάθεση	49
4.3. Γκρελίνη, διάθεση και διατροφή	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ_____ 51

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ_____ 52

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης των τριών ορμονών, γκρελίνη, λεπτίνη και σεροτονίνη στις διατροφικές συνήθειες και στην ψυχολογική διάθεση των ανθρώπων, καθώς και η μελέτη της συναισθηματικής κατάστασης σε συνδυασμό με το αίσθημα της πείνας και με τη διατροφή.

Έχει παρατηρηθεί πολλές φορές το φαινόμενο κατά το οποίο οι άνθρωποι καταφεύγουν στο φαγητό προκειμένου να αισθανθούν καλύτερα ή αντίστοιχα κάποιοι άνθρωποι δεν επιθυμούν να τραφούν όταν δεν είναι καλά ψυχολογικά. Η διάθεση είναι αλληλένδετη με την διατροφή και η μία παράμετρος επηρεάζει την άλλη. Πιο συγκεκριμένα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι ορμόνες σεροτονίνη, λεπτίνη και γκρελίνη.

Η σεροτονίνη είναι μία ορμόνη – νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου, η οποία είναι υπεύθυνη για το αίσθημα της ηρεμίας. Σε χαμηλά επίπεδα η σεροτονίνη προκαλεί κατάθλιψη, ενώ σε υψηλά μπορεί να οδηγήσει μέχρι και στην σχιζοφρένεια.

Η λεπτίνη δρα επίσης ως ορμόνη και ρυθμίζει το ισοζύγιο ενέργειας, τον μεταβολισμό αλλά και την συμπεριφορά. Δρα μαζί με την γκρελίνη στον υποθάλαμο του εγκεφάλου για να ρυθμίσουν το αίσθημα της πείνας.

Συμπερασματικά, τα ψυχικά νοσήματα συνυπάρχουν συχνά με μεταβολικές ασθένειες και με διαταραχές του σωματικού βάρους. Κατόπιν ερευνών σε πειραματόζωα, παρατηρήθηκε αύξηση της πρόσληψης τροφής, όταν εκείνα έπασχαν από ψυχολογικές διαταραχές και βίωναν έντονο στρες. Σημειώθηκε επίσης, πως η αυξημένη πρόσληψη τροφής συνδέεται με το αίσθημα της ανταμοιβής και της ηδονής.

Λέξεις κλειδιά: σεροτονίνη, λεπτίνη, γκρελίνη, διατροφή, ψυχολογία

ABSTRACT

The subject of this thesis is the influence of the hormones ghrelin, leptin and serotonin in the nutritional habits of people and in their psychological situation. The main goal is the understanding of the relationship between these three hormones and the emotional situation and hunger.

Many people seem to eat unhealthy food in order to feel psychologically better or on the other hand some people don't want to eat at all when they are feeling depressed. Feelings are connected to nutrition and one factor affects the other and vice versa. Specifically, hormones serotonin, ghrelin and leptin have a big impact on nutrition and emotions.

The situation of calmness is caused by the hormone and neurotransmitter serotonin. Schizophrenia can be caused when its concentration is in very low levels.

Behavioral habits, metabolism and energy balance are regulated by the hormone leptin. Leptin acts cooperatively with ghrelin and they both have an impact on hypothalamus and they control hunger.

In conclusion, mental illnesses are often caused by metabolic diseases and body weight imbalance. It has been observed through experiments in lab rats who suffered from a kind of mental illness or stress, a significant increase in food intake. Furthermore, the high food consumption is connected with the emotions of reward and pleasure.

Key words: serotonin, leptin, ghrelin, nutrition, psychology

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατροφή και η ψυχολογία του ανθρώπου είναι δύο πολυδιάστατα θέματα τα οποία πολλές φορές επηρεάζουν το ένα το άλλο. Έχουμε ακούσει πολλές φορές την φράση “όταν δεν είμαι καλά ψυχολογικά τρώω για να νιώσω καλύτερα” και αντιστρόφως, άτομα που αντιμετωπίζουν διατροφικές διαταραχές συχνά παλεύουν ενάντια σε ψυχολογικές μεταπτώσεις ή ασθένειες. Η ψυχολογία και η διατροφή μας επηρεάζονται άμεσα από την δράση κάποιων ορμονών που επιδρούν στο νευρικό μας σύστημα, τέτοιες ορμόνες είναι η σεροτονίνη, η γκρελίνη και η λεπτίνη.

Η σεροτονίνη είναι η αρωματική οργανική ένωση 5-υδροξυ-αμινοαιθυλο-ινδόλιο. Αποτελεί τη βιογενή αμίνη του αμινοξέως 5-υδροξυ-τρυπτοφάνη και είναι ένα ωινδολικό παράγωγο με μεγάλη σημασία. Είναι ένας από τους νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου και ενισχύει τη φυσιολογική λειτουργία του. Συγκεκριμένα, βρίσκεται σε αξιοσημείωτες ποσότητες στο ανώτερο εγκεφαλικό στέλεχος και ιδίως στον προμήκη μυελό και στη γέφυρα. Η σεροτονίνη είναι μία ορμόνη η οποία είναι υπεύθυνη για την “ηρεμία” του οργανισμού μας, ενώ ταυτόχρονα, δρα και ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Βρίσκεται επίσης στο έντερο αλλά και στα αιμοπετάλια των οργανισμών και δρα ως ορμόνη. Χαμηλή συγκέντρωση σεροτονίνης συνδέεται με φαινόμενα κατάθλιψης, ενώ υψηλή συγκέντρωση προκαλεί νευρικότητα και τελικά σχιζοφρένεια, εάν δεν χορηγηθεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή στον ασθενή (Cooper A. et. al. 1988) . Τα φάρμακα που είναι υπεύθυνα για την καταπολέμηση της κατάθλιψης, αναστέλλουν επιλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και αυξάνουν τα επίπεδα της ελεύθερης σεροτονίνης.

Η σεροτονίνη είναι μια ινδολαμίνη. Κάποια από τα φάρμακα που διαφοροποιούν τη συγκέντρωση της σεροτονίνης είναι τα SSRIs τα οποία δρουν ως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψής της, το παραισθησιογόνο LSD και το Extacy που καταστρέφει τις λεπτές νευρικές απολήξεις της σεροτονίνης. Τέλος, τα επίπεδα της σεροτονίνης μπορούν να αυξηθούν στον οργανισμό κατόπιν πρόσληψης βουφοτενίνης απόμανιτάρια (τα λεγόμενα magic mushrooms), αναστέλλοντας την δράση των ενζύμων τα οποία την αποικοδομούν, με αποτέλεσμα ο αριθμός αποικοδόμησης να μειώνεται και το ισοζύγιο της σεροτονίνης να βαραίνει προς την αύξησή της. (Xi-Li Yang, 2009)

Οι αλλαγές στη διάθεση μπορεί να είναι αποτέλεσμα φτωχής διατροφής, υπερφαγίας ή στερητικής δίαιτας. Η καθημερινή απόδοση μπορεί να επηρεαστεί από την επιλογή των σωστών θρεπτικών ουσιών, να βελτιωθεί η διάθεση, να οξυνθεί ο νους και να ενισχυθεί η μνήμη. Δεν θα

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου πρέπει να παραβλέπεται η δύναμη των τροφών και το πώς μπορεί η διατροφή να επηρεάσει την πνευματική και συναισθηματική υγεία (Munsch S. et. al., 2008).

Οι τροφές επηρεάζουν τους νευροδιαβιβαστές ένας εκ των οποίων είναι η σεροτονίνη. Η σεροτονίνη ευθύνεται για την ηρεμία, τη χαλάρωση και την αίσθηση της ευτυχίας. Ενδεχόμενη διαταραχή του ισοζυγίου της σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα συμπεριφοράς, όπως υπερδραστηριότητα ή βία, ενώ χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη όρεξη για ορισμένες τροφές. (Lam D., et. Al., 2010)

Η σεροτονίνη εκκρίνεται μετά την κατανάλωση σοκολάτας, πατάτας, ψωμιού και ρυζιού. Αν καταναλωθούν υδατάνθρακες κακής ποιότητας μπορεί να επέλθει αίσθημα κούρασης και να παρατηρηθούν αλλαγές στην διάθεση, ενώ περιορίζεται η όρεξη προς κατανάλωση υδατανθρακούχων προϊόντων και ζάχαρης όταν σταθεροποιείται η ποσότητα σεροτονίνης (Lam D., et. al. 2010).

Η σεροτονίνη παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Το γονίδιο SLC6A14 και το γονίδιο 2C του υποδοχέα σεροτονίνης (5-HTR2C) εμπλέκονται στη βιοδιαθεσιμότητα και τη δράση αυτού του νευροδιαβιβαστή. Σε μία πρόσφατη έρευνα έγινε η αξιολόγηση του συσχετισμού έξι πολυμορφισμών σε αυτά τα γονίδια με την πρόσληψη τροφής και την διατροφική κατάσταση παιδιών ηλικίας 7-8 χρόνων. Κατά την διεξαγωγή της έρευνας, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και δεδομένα από 344 παιδιά σε τρία διαφορετικά στάδια ανάπτυξης από διάφορες περιοχές. Οι πολυμορφισμοί αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τεχνικές που βασίζονται στην αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης (PCR). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως κάποια παιδιά φορείς διαφόρων αλληλομόρφων παρουσίασαν υψηλότερη πρόσληψη τροφής. Αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία που αποδεικνύουν ότι γενετικές παραλλαγές αυτών των πρωτεϊνών θα μπορούσαν να εμπλέκονται στον προσδιορισμό της πρόσληψης τροφής και της διατροφικής κατάστασης στα παιδιά (Miranda RC, et. al., 2015).

Η πρωτεΐνη λεπτίνη δρα επίσης ως ορμόνη και ρυθμίζει την πρόσληψη ενέργειας, το αίσθημα της πείνας, της όρεξης, τον μεταβολισμό αλλά και τη συμπεριφορά. Αποτελείται από 167 αμινοξέα με το εκκριτικό της σήμα να αποτελείται από 21 αμινοξέα. Η εν λόγω αλληλουχία σήματος, ή αλλιώς σηματοδοτική αλληλουχία, συμβάλλει στην μετατόπισή της στα διάφορα οργανίδια του κυττάρου και στους υποδοχείς κατόπιν αφαίρεσής της. Συνεπώς, η λεπτίνη βρίσκεται στο αίμα ως πρωτεΐνη 146 αμινοξέων. Μαζί με την γκρελίνη δρουν στον υποθάλαμο του εγκεφάλου για να ρυθμίσουν το αίσθημα της πείνας. Μελέτες το 1995 απέδειξαν ότι το γονίδιο db κωδικοποιεί τον υποδοχέα της λεπτίνης και ότι το γονίδιο εκφράζεται στον υποθάλαμο, ο οποίος είναι μία περιοχή του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνος για την ρύθμιση του αισθήματος της πείνας

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου και του σωματικού βάρους (Tartaglia LA et.al., 1995).

Όταν το 1994 ανακαλύφθηκε η λεπτίνη, άλλαξε άρδην η επιστήμη της διατροφολογίας και η αντιμετώπιση της καύσης του λίπους. Ο Τεφρη Φρίντμαν ανακάλυψε καθώς μελετούσε παχύσαρκα ποντίκια ότι η ορμόνη που ευθύνεται για τις καύσεις του λίπους στο σώμα είναι η λεπτίνη. Η λεπτίνη είναι η ορμόνη που ρυθμίζει το σωματικό βάρος και τις καύσεις του λίπους. Διαχειρίζεται, δηλαδή, το κατά πόσο το λίπος θα αποθηκευτεί ή το εάν αυτό θα χρησιμοποιηθεί άμεσα για παραγωγή ενέργειας. Ταυτόχρονα ρυθμίζει το αίσθημα της πείνας και της σεξουαλικής συμπεριφοράς, διαδραματίζοντας έτσι, σημαντικό ρόλο στην ψυχολογία και όχι μόνο στο βάρος.

Η λεπτίνη συνδέεται με κατάλληλους υποδοχείς και εισέρχεται στον εγκέφαλο μέσω ενός συστήματος μεταφοράς πρωτεϊνών. Η λεπτίνη δρα καθώς ενεργοποιεί τους υποδοχείς Ob-Rb, οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στον υποθάλαμο. Διεγείρονται τα ανορεξιογόνα πεπτιδία, όπως η a-MSH και αναστέλλεται η έκφραση των ορεξιογόνων πεπτιδίων, όπως το νευροπεπτίδιο Y (NPY). Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης είναι πολύ στενά συνδεδεμένες με την μάζα του λιπώδους ιστού, ενώ μεταβάλλονται τα επίπεδά της στο αίμα, μετά από οξείες μεταβολές στην πρόσληψη τροφής. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται στα τρωκτικά μόλις λίγες ώρες μετά από ένα μεγάλο γεύμα, ενώ στον άνθρωπο μετά από λίγες ημέρες. Παρ' όλα αυτά, όμως, τα επίπεδα της λεπτίνης μειώνονται τόσο στους ποντικούς, όσο και στον άνθρωπο μετά από λίγες ώρες νηστείας. Η ποσότητα της λεπτίνης μεταβάλλεται όμως και κατά την διάρκεια της ημέρας, με τα επίπεδα της λεπτίνης κατά την νύχτα να είναι υψηλότερα (Velkoska E., et. al., 2002).

Η γκρελίνη είναι γνωστή και ως η ορμόνη της πείνας. Είναι μία πεπτιδική ορμόνη η οποία παράγεται από γκρελινεργικά κύτταρα στο γαστρεντερικό σωλήνα και λειτουργεί ως νευροπεπτίδιο του ΚΝΣ (Κεντρικού Νευρικού Συστήματος). Εκτός από το να ρυθμίζει την όρεξη, η γκρελίνη διαδραματίζει επίσης, σημαντικότερο ρόλο στην ρύθμιση της χρήσης της ενέργειας από τον οργανισμό. Όταν το στομάχι είναι άδειο, εκκρίνεται γκρελίνη, ενώ όταν είναι γεμάτο, σταματά η έκκρισή της. Επιδρά στα υποθαλαμικά εγκεφαλικά κύτταρα προκειμένου να αυξήσει ταυτόχρονα το αίσθημα πείνας, την έκκριση γαστρικού οξέος και την γαστρεντερική κινητικότητα, ώστε να είναι έτοιμο το σώμα για την πρόσληψη τροφής. Ο υποδοχέας της γκρελίνης, ο GHSR, βρίσκεται στα ίδια κύτταρα του εγκεφάλου που βρίσκεται και ο υποδοχέας της λεπτίνης. Η λεπτίνη έχει αντίθετες επιδράσεις ως ορμόνη σε σχέση με την γκρελίνη. Η γκρελίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της “αντίληψης της ανταμοιβής”, του αισθήματος της πείνας αλλά και της σεξουαλικής επιθυμίας μέσω αλληλεπιδράσεων με την ντοπαμίνη και την ακετυλοχολίνη (Soriano-Guillén L, e.,2015). Η γκρελίνη κωδικοποιείται από το γονίδιο GHRL και πιθανώς παράγεται από την διάσπαση του προπεπτιδίου γκρελίνης/ομπεστατίνης. Η πλήρους μήκους προ- γκρελίνη είναι ομόλογη με την προμοτιλίνη και αποτελούν και οι δύο μέλη της ίδιας οικογένειας μοτιλίνης. Σε

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου
αντίθεση με την περίπτωση πολλών άλλων ενδογενών πεπτιδίων, η γκρελίνη είναι σε θέση να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, δίνοντας την δυνατότητα εξωγενούς χορήγησης γκρελίνης σε ασθενείς, κάτι το οποίο συνιστά ένα μοναδικό κλινικό δυναμικό (Banks, W., 2002)

Η γκρελίνη είναι μία ορεξιογόνος ορμόνη που παράγεται από το στομάχι και δρα σε υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης (GHSRs) τόσο περιφερειακά όσο και κεντρικά. Η παρουσία του GHSRs στην κοιλιακή περιοχή (VTA) υποδηλώνει ότι η σηματοδότηση της γκρελίνης σε αυτό το επίπεδο μπορεί να αυξήσει την επιθυμία κατανάλωσης εύγευστων τροφίμων.

Έχει διεξαχθεί μία έρευνα κατά την οποία επιχειρείται να καθοριστεί εάν η γκρελίνη διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην προτίμηση σε συγκεκριμένα τρόφιμα, μετά από περίοδο αποχής. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, πραγματοποιήθηκε εκπαίδευση σε έξι αρσενικούς αρουραίους οι οποίοι καλούνταν να πιέζουν έναν μοχλό, ώστε να λάβουν ως ανταμοιβή τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Δηλαδή, κάθε φορά που θα κατάφερναν να πιέσουν τον μοχλό, η πράξη τους αυτή θα αμειβόταν με την παροχή εύγευστων, λιπαρών, σοκολατούχων τροφίμων. Στην συνέχεια πέρασαν οι αρουραίοι ένα διάστημα αποτοξίνωσης, κατά το οποίο δεν μπορούσαν να πιέσουν τον μοχλό και συνεπώς, δεν μπορούσαν να προσλάβουν τα συγκεκριμένα τρόφιμα. Κατά την περίοδο αυτή της αποτοξίνωσης, οι αρουραίοι είχαν διασωληνωθεί και χορηγούνταν σε αυτούς για 14 ημέρες στην κοιλιακή περιοχή, γκρελίνη και ο ανταγωνιστής GHSR ή αλατούχο διάλυμα. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε ξανά από τους επιστήμονες, οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η ενδοκοιλιακή γκρελίνη αυξάνει την πρόσληψη εύγευστων τροφίμων. Πιο συγκεκριμένα, η γκρελίνη οδηγεί τα άτομα να έχουν μία τάση κατανάλωσης περισσότερων τροφών υψηλού θερμιδικού φορτίου, μέσω της σηματοδότησης του GHSR στην κοιλιακή περιοχή (St-Onge V, et. al., 2015)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

1.1 Ορισμός και περιγραφή της σεροτονίνης

Το όνομα της προέρχεται από το λατινικό όρο *serum* που σημαίνει πηκτό υγρό και από την ελληνική λέξη τόνος. Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής του νευρικού συστήματος. Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες οι οποίες εκκρίνονται από τα μικροκυστίδια που βρίσκονται στις απολήξεις των νευρικών κυττάρων και συμμετέχουν στην μεταφορά των μηνυμάτων από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο. Οι επιστήμονες είναι πλέον σε θέση εδώ και καιρό να γνωρίζουν ότι η εγκεφαλική επικοινωνία μεταξύ νευρώνων δεν είναι αποτέλεσμα μόνο ηλεκτρικών φαινομένων αλλά και χημικών. (Young SN, 2007)

Η σεροτονίνη, ή αλλιώς 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT) είναι ένας νευροδιαβιβαστής και προέρχεται βιοχημικά από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Η σεροτονίνη βρίσκεται στον γαστρεντερικό σωλήνα, στα αιμοπετάλια και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) των ζώων, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Είναι πολύ δημοφιλής η αντίληψη ότι η σεροτονίνη είναι υπεύθυνη για τα συναισθήματα της ευτυχίας και της καλής διάθεσης.

Περίπου το 90% της ποσότητας της σωματικής σεροτονίνης του ανθρώπινου οργανισμού βρίσκεται στα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπου χρησιμοποιείται για να ρυθμίσει την εντερική κίνηση. Η σεροτονίνη εκκρίνεται κατά μήκος του εντερικού αυλού και βασεοπλευρικά, γεγονός που οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια. Στην συνέχεια, η σεροτονίνη, η οποία μεταφέρεται μέσω των αιμοπεταλίων κατά μήκος του εντερικού αυλού, οδηγεί στην αυξημένη διέγερση των μεντερικών νευρώνων και της κινητικότητας του εντέρου (King MW, 2009).

Η υπόλοιπη ποσότητα σεροτονίνης συντίθεται σε σεροτονεργικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπου και έχει πολλές λειτουργίες. Σε αυτές τις λειτουργίες συγκαταλέγονται η ρύθμιση της διάθεσης, της όρεξης και του ύπνου. Στην σεροτονίνη ευθύνονται επίσης και κάποιες γνωστικές λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως η μνήμη και η ικανότητα της μάθησης. Πιστεύεται πως η ρύθμιση της ποσότητας ή της πρόσδεσης ή μη της σεροτονίνης στις νευρικές συνάψεις είναι μία από τις σημαντικότερες δράσεις αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Η σεροτονίνη που εκκρίνεται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα βρίσκει τελικά τον δρόμο της έξω από τους ιστούς, στο αίμα. Εκεί λαμβάνεται ενεργητικά από τα αιμοπετάλια και αποθηκεύεται. Όταν τα αιμοπετάλια προσδεθούν με έναν θρόμβο, απελευθερώνουν την σεροτονίνη

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου που έχουν αποθηκεύσει η οποία λειτουργεί ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και βοηθά στην διατήρηση της ομοιόστασης και στην πήξη του αίματος. Η σεροτονίνη είναι παράλληλα ένας αυξητικός παράγοντας για κάποιους κυτταρικούς τύπους και μπορεί να διαδραματίσει ενεργό ρόλο στην επούλωση τραυμάτων και πληγών. Υπάρχουν πολλοί υποδοχείς σεροτονίνης (Kang K et.al.,2009).

Η σεροτονίνη μεταβολίζεται κυρίως σε 5-HIAA ως επί το πλείστον στο ήπαρ. Ο μεταβολισμός της σεροτονίνης περιλαμβάνει πρώτα την οξείδωση από την μονοαμινική οξειδάση στην αντίστοιχη αλδεΐδη. Αυτό ακολουθείται από οξείδωση με αφυδρογονάση αλδεϋδης προς 5-HIAA, ενός ινδολικού παραγώγου οξικού οξέος. Το 5-HIAA στη συνέχεια απεκκρίνεται από τα νεφρά. Ένας τύπος όγκου, που ονομάζεται καρκινοειδές, εκκρίνει μερικές φορές μεγάλες ποσότητες σεροτονίνης στο αίμα, η οποία προκαλεί διάφορες μορφές του καρκινοειδούς συνδρόμου με επακόλουθη έξαψη (η ίδια η σεροτονίνη δεν προκαλεί έξαψη. Πιθανές αιτίες της έξαψης σε ασθενείς με το καρκινοειδές σύνδρομο αποτελούν οι βραδυκινίνες, προσταγλανδίνες, ταχυκινίνες, ουσία P, ή / και ισταμίνη), προβλήματα διάρροιας και καρδιάς. Λόγω της επίδρασης της σεροτονίνης ως αυξητικού παράγοντα επί των καρδιακών μυοκυττάρων, ένας καρκινοειδής όγκος ο οποίος εκκρίνει σεροτονίνη, μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο της τριγλώχινας βαλβίδας, λόγω του πολλαπλασιασμού των μυοκυττάρων στη βαλβίδα.

Εκτός από τα ζώα και τους ανθρώπους, η σεροτονίνη βρίσκεται σε μύκητες και φυτά. Η ύπαρξη σεροτονίνης σε δηλητήρια εντόμων και σε αγκάθια φυτών χρησιμεύει για να προκαλέσει πόνο. Η σεροτονίνη παράγεται από παθογενείς αμοιβάδες και η επίδρασή της στο έντερο προκαλεί διάρροια. Η εκτεταμένη παρουσία της σε πολλούς σπόρους, καρπούς και φρούτα μπορεί να χρησιμεύσει για την τόνωση του πεπτικού σωλήνα.

Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής, ο οποίος βρίσκεται σε όλα τα διμερή ζώα. Στην κατηγορία αυτή των ζώων οι λάχνες του εντέρου δείχνουν την αντίληψη του ζώου για τους διαθέσιμους πόρους. Σε λιγότερο πολύπλοκα ζώα, όπως μερικά ασπόνδυλα, οι διαθέσιμοι πόροι αποτελούν τη διαθεσιμότητα των τροφίμων. Σε πιο πολύπλοκα ζώα, όπως τα αρθρόποδα και τα σπονδυλωτά, οι πόροι μπορεί να σημαίνουν επίσης την κοινωνική κυριαρχία. Σε απάντηση προς την αντίληψη της αφθονίας ή την έλλειψη πόρων, η ανάπτυξη, η αναπαραγωγή ή και η διάθεση ενός ζώου μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί. Η μεταβολή αυτή εξαρτάται από την ποσότητα σεροτονίνης που έχει στον οργανισμό του.

1.2Η συμμετοχή της σεροτονίνης σε μεταβολικά μονοπάτια.

1.2.α Βιοσύνθεση - Η οδός για τη σύνθεση της σεροτονίνης από τρυπτοφάνη.

Στα ζώα, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων, η σεροτονίνη συντίθεται από το αμινοξύ L-τρυπτοφάνη μέσω μιας σύντομης μεταβολικής οδού που αποτελείται από δύο ένζυμα: την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης (TPH) και την αποκαρβοξυλάση αρωματικού οξέος (DDC). Η αντίδραση με τη μεσολάβηση TPH είναι το στάδιο που περιορίζει/ρυθμίζει τον ρυθμό της μεταβολικής οδού. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει TPH σε δύο μορφές: η TPH1 που βρίσκεται σε διάφορους ιστούς, και η TPH2 που είναι ένα ισόμορφο εξειδικευμένο για νευρώνες.

Η σεροτονίνη μπορεί να συντεθεί από τρυπτοφάνη στο εργαστήριο χρησιμοποιώντας τα *Aspergillus niger* και *Psilocybe coprophila* ως καταλύτες. Η πρώτη φάση παραγωγής τρυπτοφάνης από 5-υδροξυτρυπτοφάνη θα απαιτούσε να αφηθεί η τρυπτοφάνη σε αιθανόλη και νερό για 7 ημέρες, στη συνέχεια να αναμιχθεί με αρκετό HCl (ή άλλο οξύ) για να προσεγγίσει το pH στο 3, και στη συνέχεια να προστεθεί NaOH για να έχει τιμή pH 13 επί 1 ώρα. Ο *Aspergillus niger* θα είναι ο καταλύτης για αυτή την πρώτη φάση. Η δεύτερη φάση για να συντεθεί τρυπτοφάνη από 5-υδροξυτρυπτοφάνη, θα απαιτούσε την προσθήκη αιθανόλης και νερού, και παραμονή στο διάλυμα για 30 ημέρας αυτή τη φορά. Τα επόμενα δύο στάδια είναι ίδια με την πρώτη φάση: προσθήκη HCl για να κάνει το pH = 3, και στη συνέχεια προσθήκη NaOH για να κάνει το pH πολύ βασικό σε τιμή 13 για 1 ώρα. Αυτή η φάση χρησιμοποιεί το *coprophila Psilocybe* ως καταλύτη για την αντίδραση. (Alarcon, J, 2008)

Η σεροτονίνη που λαμβάνεται από το στόμα, δεν περνά στις σεροτονεργικές οδούς του κεντρικού νευρικού συστήματος, επειδή δεν διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. (Young SN, 2007). Ωστόσο, η τρυπτοφάνη και ο μεταβολίτης, 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP), από τα οποία συντίθεται η σεροτονίνη, δεν διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αυτές οι ουσίες είναι διαθέσιμες ως συμπληρώματα διατροφής, και μπορεί να είναι αποτελεσματικοί σεροτονεργικοί παράγοντες. Ένα προϊόν της διάσπασης της σεροτονίνης είναι το 5-υδροξυϊνδολοξικό οξύ (5-HIAA), που εκκρίνεται με τα ούρα. Η σεροτονίνη και το 5-HIAA παράγονται μερικές φορές σε υπερβολικές ποσότητες από ορισμένους όγκους ή καρκινώματα, και τα επίπεδα αυτών των ουσιών μπορεί να ανιχνευθούν στα ούρα για την εξέταση αυτών των όγκων.

1.2.β Κυτταρικές επιδράσεις – Υποδοχείς

Οι υποδοχείς 5-HT, (οι υποδοχείς σεροτονίνης) βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των νευρικών κυττάρων και άλλων κυτταρικών τύπων στα ζώα. Μεσολαβούν ανάμεσα στην δράση της σεροτονίνης ως ενδογενούς προσδέτη και μίας ευρείας γκάμας φαρμακευτικών και παραισθησιογόνων χημικών ουσιών. Με εξαίρεση τον υποδοχέα 5-HT₃, ενός διαύλου ιόντος που ενεργοποιείται με πρόσθεση προσδέτη, όλοι οι άλλοι υποδοχείς 5-HT είναι υποδοχείς συζευγμένης G πρωτεΐνης (που ονομάζονται επίσης επταμερείς διαμεμβρανικοί υποδοχείς) και ενεργοποιούν μία ενδοκυτταρική δευτερογενή μετάδοση σήματος.

1.2.γ Τερματισμός

Η δράση της σεροτονίνης τερματίζεται κυρίως μέσω πρόσληψης της 5-HT από τις συνάψεις. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του ειδικού μεταφορέα μονοαμίνης για την 5-HT, τον SERT, στο προσυναπτικό νευρώνα. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να αναστείλουν την επαναπρόσληψη της 5-HT, συμπεριλαμβανομένων της κοκαΐνης, της δεξτρομεθορφάνης (ένα αντιβηχικό), τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Μια μελέτη του 2006 που διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον αναφέρει, ότι πρόσφατα ανακαλύφθηκε ένας μεταφορέας μονοαμίνης, γνωστός ως PMAT, και μπορεί να ευθύνεται για «ένα σημαντικό ποσοστό της κάθαρσης 5-HT» (Walther DJ et.al., 2003; Χριστοδούλου κ. συν., 2004).

Ο SERT ή 5-HT είναι μια πρωτεΐνη που στον ανθρώπινο οργανισμό κωδικοποιείται από το γονίδιο SLC6A. Είναι ένας είδος μεταφορέα όπου μεταφέρει την σεροτονίνη από τη συναπτική σχισμή στο νεύρο στόχο τερματίζοντας έτσι την δράση της σεροτονίνης αλλά και ταυτόχρονα επιτρέπει την επαναχρησιμοποίηση της από τον προσυναπτικό νευρώνα (Larry; et al. 2008). Μελέτες έχουν δείξει ότι, αλλαγές στον μεταβολισμό του μεταφορέα της σεροτονίνης συνδέεται με καταστάσεις όπως, ο αλκοολισμός, η κλινική κατάθλιψη, ψυχαναγκαστική - καταναγκαστική διαταραχή (OCD) (Marazziti D., et al, 1999) , υπέρταση και γενικευμένου τύπου κοινωνική φοβία (Wee NJ., et al, 2008).

Σε αντίθεση με τον SERT υψηλής συγγένειας, ο PMAT έχει ταυτοποιηθεί ως μεταφορέας χαμηλής συγγένειας, με Km ίση με 114 micromoles / l σεροτονίνης, περίπου 230 φορές υψηλότερη από εκείνη του SERT. Ωστόσο, ο PMAT, παρά την σχετικά χαμηλή σεροτονινεργική συγγένειά του, έχει μία σημαντικά υψηλότερη μεταφορική «ικανότητα» από τον SERT. Η μελέτη δείχνει επίσης ότι κάποια SSRIs, όπως τα αντικαταθλιπτικά φλουοξετίνη και σερτραλίνη, ότι αναστέλλουν τον PMAT αλλά σε τιμές IC₅₀, οι οποίες ξεπερνούν τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως και τέσσερις τάξεις μεγέθους. Ως εκ τούτου, η αποκλειστική θεραπεία με SSRI είναι

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου αναποτελεσματική στην αναστολή των PMAT. Επί του παρόντος, καμία γνωστή φαρμακευτική αγωγή δεν είναι σε θέση να αναστείλει αποτελεσματικά τους υποδοχείς PMAT. Ο PMAT μεταφέρει επίσης ενδεικτικά ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη, ακόμα και σε τιμές Km υψηλότερες από εκείνη των 5-HT (330-15,000 $\mu\text{moles} / \text{L}$).

1.2.δ Serotonylation

Η σεροτονίνη μπορεί επίσης να σηματοδοτήσει μέσω ενός ανεξάρτητου μηχανισμού (χωρίς υποδοχείς), ο οποίος και ονομάζεται στα Αγγλικά “serotonylation”. Σε αυτήν την διαδικασία σηματοδότησης, η σεροτονίνη τροποποιεί τις πρωτεΐνες. Αυτή η διεργασία αποτελεί την βασική επίδραση της σεροτονίνης επί των αιμοπεταλίων που σχηματίζουν θρόμβους (θρομβοκύτταρα). Πιο συγκεκριμένα, η σεροτονίνη οδηγεί στην τροποποίηση των ενζύμων σηματοδότησης που ονομάζονται GTPases και αυτά με την σειρά τους ενεργοποιούν την απελευθέρωση των περιεχομένων των κυστιδίων με εξωκύττωση. Παρόμοια διαδικασία αποτελεί τη βάση της παγκρεατικής απελευθέρωσης της ινσουλίνης (Walther DJ et.al., 2003).

Οι επιδράσεις της σεροτονίνης στον αγγειακό τόνο λείου μυός (αυτή είναι η βιολογική λειτουργία από την οποία η σεροτονίνη πήρε το όνομά της αρχικά) εξαρτάται από το serotonylation των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαδικασία συστολής των μυϊκών κυττάρων.

1.2.ε Μικροανατομία

Η σεροτονίνη απελευθερώνεται στο χώρο μεταξύ των νευρώνων, και διαχέεται σε ένα σχετικά ευρύ διάκενο ($> 20 \mu\text{m}$) για να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς 5-HT που βρίσκονται επί των δενδριτών, τα κυτταρικά σώματα και τις προσυναπτικές απολήξεις των παρακείμενων νευρώνων.

1.3Η συμμετοχή της σεροτονίνης σε μεταβολικά μονοπάτια

1.3.α Επιθετική Συμπεριφορά

Οι μακάκες, που αποτελούν τα ισχυρά αρσενικά (alpha males), έχουν διπλάσια επίπεδα σεροτονίνης που απελευθερώνεται στον εγκέφαλο, σε σχέση με τα υποδεέστερα αρσενικά και τα θηλυκά (όπως μετριέται από τα επίπεδα του 5-υδροξυϊνδολοξικού οξέος (5-HIAA) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Η επιβολή της κυριαρχίας και τα επίπεδα της εγκεφαλικής σεροτονίνης φαίνεται να σχετίζονται άμεσα. Όταν τα κυρίαρχα αρσενικά απομακρύνθηκαν από αυτές τις ομάδες, τα δευτερεύοντα αρσενικά άρχισαν να ανταγωνίζονται για την κυριαρχία. Μόλις

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου καθιερώθηκαν νέες ιεραρχίες κυριαρχίας, τα επίπεδα της σεροτονίνης των νέων κυριαρχικών ατόμων αυξήθηκαν σε διπλάσια επίπεδα σε σχέση με τα υποδεέστερα αρσενικά και τα θηλυκά. Ο λόγος για τον οποίο τα επίπεδα σεροτονίνης είναι τόσο αυξημένα στα κυρίαρχα αρσενικά αλλά όχι στα υποδεέστερα αρσενικά και τα θηλυκά δεν είναι ακόμα γνωστός.

Στους ανθρώπους, τα επίπεδα της ενεργοποίησης του 5-HT_{1A} υποδοχέα στον εγκέφαλο δείχνουν αρνητική συσχέτιση με την επιθετικότητα και μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα 5-HT_{2A} φάνηκε ότι, μπορεί να διπλασιάσει τον κίνδυνο αυτοκτονίας για εκείνους με τον εν λόγω γονότυπο. Η σεροτονίνη στον εγκέφαλο δεν επικοδομείται συνήθως μετά τη χρήση, αλλά συλλέγεται από σεροτονεργικούς νευρώνες από μεταφορείς σεροτονίνης στις κυτταρικές τους επιφάνειες. Μελέτες έχουν δείξει ότι σχεδόν το 10% της συνολικής διακύμανσης του άγχους που σχετίζεται με την προσωπικότητα εξαρτάται από διακυμάνσεις στην περιγραφή του πού, τότε και πόσους μεταφορείς σεροτονίνης θα πρέπει να αναπτυχθούν στους νευρώνες (Kalat, 2001; Χριστοδούλου κ. συν., 2004).

1.3.β Έξω από το νευρικό σύστημα - Στην πεπτική οδό

Το έντερο περιβάλλεται από εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν σεροτονίνη σε απόκριση προς τα τρόφιμα στον αυλό. Το γεγονός αυτό κάνει το έντερο να συστέλλεται. Τα αιμοπετάλια στις φλέβες συλλέγουν την περίσσεια σεροτονίνης. Εάν υπάρχουν στο τρόφιμο κάποια στοιχεία που μπορεί να ερεθίσουν το έντερο, τότε τα εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα απελευθερώνουν περισσότερη σεροτονίνη για να κάνει το έντερο να κινηθεί γρηγορότερα, δηλαδή να προκαλέσει διάρροια, οπότε το έντερο εκκενώνεται και αποβάλλει τη βλαβερή ουσία. Εάν η σεροτονίνη απελευθερώνεται στο αίμα γρηγορότερα από ότι μπορεί να απορροφηθεί από τα αιμοπετάλια, το επίπεδο της ελεύθερης σεροτονίνης στο αίμα αυξάνεται. Αυτό ενεργοποιεί τους υποδοχείς 5HT₃ στη ζώνη ενεργοποίησης χημειούποδοχέων που διεγείρουν την κατάσταση του εμετού. Τα εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα αντιδρούν όχι μόνο στα κακής ποιότητας τρόφιμα, αλλά είναι επίσης πολύ ευαίσθητα στην ακτινοβολία και στη χημειοθεραπεία κατά του καρκίνου. Τα φάρμακα που μπλοκάρουν τους υποδοχείς 5HT₃ είναι πολύ αποτελεσματικά στον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη θεραπεία του καρκίνου, και θεωρούνται το χρυσό πρότυπο για το σκοπό αυτό (de Wit R, et al., 2005).

1.3.γ Μεταβολισμός των οστών

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Μεταβολές στα επίπεδα σεροτονίνης και στην σηματοδότησή της ως μόριο, έχουν αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν την οστική μάζα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια (Frost M, et.al., 2010). Ποντικοί που στερούνται εγκεφαλικής σεροτονίνης πάσχουν από οστεοπενία, ενώ τα ποντίκια που στερούνται εντερικής σεροτονίνης έχουν υψηλή πυκνότητα των οστών. Έχει αποδειχθεί για τους ανθρώπους ότι, τα αυξημένα επίπεδα της σεροτονίνης που βρίσκονται στο αίμα είναι σημαντικός αρνητικός προγνωστικός δείκτης της χαμηλής πυκνότητας των οστών. Η σεροτονίνη μπορεί επίσης να συντεθεί, αν και σε πολύ χαμηλά επίπεδα, στα κύτταρα των οστών. Οι δράσεις της επί των κυττάρων των οστών πραγματοποιούνται με τη χρήση τριών διαφορετικών υποδοχέων. Μέσω 5-HT_{1B}, ρυθμίζει αρνητικά την οστική μάζα, ενώ την ρυθμίζει θετικά μέσω 5-HT_{2B} υποδοχέων και των υποδοχέων 5-HT_{2C}. Υπάρχει μια πολύ λεπτή ισορροπία μεταξύ του φυσιολογικού ρόλου της εντερικής σεροτονίνης και του πότε ξεκινούν να εμφανίζονται παθολογικές καταστάσεις εξαιτίας της. Η αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης της σεροτονίνης οδηγεί σε μία περίπλοκη αναμετάδοση των σημάτων στους οστεοβλάστες οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα μονοπάτια μεταγραφής FoxO1 / CREB και ATF4 . Αυτές οι μελέτες έχουν ανοίξει ένα νέο πεδίο έρευνας στο μεταβολισμό των οστών που μπορεί δυνητικά να αξιοποιηθεί για την αντιμετώπιση διαταραχών της οστικής μάζας (Yadav VK et.al., 2010).

1.3.δ Ανάπτυξη Οργάνων

Από την στιγμή που η σεροτονίνη σηματοδοτεί την διαθεσιμότητα ενέργειας δεν είναι έκπληξη το γεγονός ότι επηρεάζει και την ανάπτυξη των οργάνων. Πολλές μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα έχουν δείξει ότι η διατροφή στις αρχές της ζωής μπορεί να επηρεάσει, την ενήλικη ζωή Παράγοντες όπως το σωματικό λίπος, τα λιπίδια του αίματος, την αρτηριακή πίεση, την αρτηριοσκλήρυνση, τη συμπεριφορά, τη μάθηση και τη μακροζωία. Πειράματα σε τρωκτικά δείχνουν ότι η πρόωμη έκθεση σε SSRIs πραγματοποιεί επίμονες αλλαγές στην μετάδοση της σεροτονίνης του εγκεφάλου με αποτέλεσμα την αλλαγή της συμπεριφοράς, η οποία αναστρέφεται με την θεραπεία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Πειράματα σε φυσιολογικά και knockout ποντίκια που στερούνται τον μεταφορέα σεροτονίνης σε συνδυασμό με την χορήγηση φλουοξετίνη, έδειξαν ότι οι φυσιολογικές συναισθηματικές αντιδράσεις κατά την ενήλικη ζωή, εξαρτιόταν από τους ενεργούς μεταφορείς σεροτονίνης κατά τη νεογνική περίοδο. Όπως για παράδειγμα μια μικρή καθυστέρηση για να ξεφύγουν από ερεθισμούς και πόνους που προκαλούνταν τεχνητά στα πόδια τους και την διάθεση να εξερευνηθούν νέα περιβάλλοντα (Kalat, 2001).

Η ανθρώπινη σεροτονίνη μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως ένας παράγοντας ανάπτυξης απ' ευθείας. Ηπατικές βλάβες οδηγούν στην αύξηση της κυτταρικής έκφρασης των 5-HT_{2A} και 5-HT_{2B} υποδοχέων, μεσολαβώντας στην ανάπτυξη του ήπατος. Η σεροτονίνη που είναι παρούσα στο αίμα διεγείρει τότε την κυτταρική ανάπτυξη για την επισκευή της ηπατικής βλάβης. Οι 5HT_{2B}

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου υποδοχείς επίσης ενεργοποιούν τα οστεοκύτταρα, τα οποία συσσωρεύονται στα οστά. Ωστόσο, η σεροτονίνη αναστέλλει επίσης τους οστεοβλάστες, διαμέσου του 5-HT_{1B} υποδοχέα. (Holden C, 2004)

1.3.ε Καρδιαγγειακός αυξητικός παράγοντας

Η σεροτονίνη, επιπλέον, προκαλεί ενδοθηλιακή ενεργοποίηση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου και τονώνει, μέσω ενός υποδοχέα με τη μεσολάβηση του μηχανισμού 5-HT_{1B}, τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης p44 /p42 η οποία ενεργοποιείται από μιτογόνο δράση σε καλλιέργειες αορτικών ενδοθηλιακών κυττάρων βοοειδών. Στο αίμα, η σεροτονίνη συλλέγεται από το πλάσμα και τα αιμοπετάλια, τα οποία την αποθηκεύουν. Είναι, επομένως, ενεργή οπουδήποτε προσδένονται αιμοπετάλια σε κατεστραμμένο ιστό, και λειτουργεί ως αγγειοσυσταλτικός παράγοντας προκειμένου να σταματήσει η αιμορραγία, και επίσης ως ένας μιτωτικός αυξητικός παράγοντας, για να βοηθήσει την επούλωση (Marieb, et al., 2009).

1.4 Η δράση της σεροτονίνης ως αντικαταθλιπτικός παράγοντας

1.4.α Φαρμακολογία

Πολλές κατηγορίες φαρμάκων στοχεύουν το σύστημα 5-HT. Ανάμεσα στα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνονται και ορισμένα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, αγχολυτικά, αντιεμετικά, κάποια φάρμακα κατά της ημικρανίας, καθώς επίσης και τα ψυχεδελικά ναρκωτικά και εμπαθογενή.

Τα ψυχεδελικά φάρμακα ψιλοκίνη / ψιλοκυβίνη, DMT, μεσκαλίνη και το LSD είναι αγωνιστές, κυρίως σε 5HT_{2A} / 2C υποδοχείς. Οι εμπαθογενείς-εντακτογενείς MDMA ουσίες απελευθερώνουν σεροτονίνη από τις συναπτικές φυσαλίδες των νευρώνων (Johnson MP et al, 1993).

1.4.β Αντικαταθλιπτικά

Είναι φάρμακα που μεταβάλλουν τα επίπεδα σεροτονίνης και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της κατάθλιψης, της διαταραχής γενικευμένου άγχους και της κοινωνικής φοβίας. Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) αποτρέπουν τη διάσπαση των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών (συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης), και ως εκ τούτου αυξάνουν τη συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή στον εγκέφαλο. Η θεραπεία με αναστολείς MAO συνδέεται με

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και οι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο υπερτασικών επεισοδίων τα οποία μπορούν να προκληθούν από τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε τυραμίνη, καθώς και ορισμένα φάρμακα (Yadav VK et.al., 2008). Μερικά φάρμακα αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, εξαναγκάζοντάς την να παραμείνει στη συναπτική σχισμή περισσότερο. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Οι νεότεροι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) έχουν λιγότερες παρενέργειες και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Οι παρενέργειες που έχουν γίνει εμφανείς πρόσφατα, περιλαμβάνουν μείωση στην οστική μάζα σε ηλικιωμένους και αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη σαφές κατά πόσον αυτό οφείλεται στην δράση των SSRI στην περιφερειακή παραγωγή σεροτονίνης ή σε δράση στο έντερο ή στον εγκέφαλο. Διεξάγονται μελέτες σχετικά με το αν τα οφέλη των SSRIs στη διάθεση σχετίζονται κατά κάποιο τρόπο με την ευαισθησία των υποδοχέων ντοπαμίνης. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς με κατάθλιψη οι οποίοι έπαιρναν ένα SSRI, το οποίο δόθηκε σε χαμηλή δόση ανταγωνιστή του υποδοχέα D2 (σουλπιρίδη), ανέφεραν αρνητική επίδραση στη διάθεση (Willner, P. et al., 2005).

Για ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης κάτω από το βασικό όριο μετά από χρόνια χρήση, παρά τις αρχικές αυξήσεις. Αυτό έχει συνδεθεί με την παρατήρηση ότι το όφελος των αντικαταθλιπτικών μπορεί να μειωθεί σε επιλεγμένους ασθενείς μετά από μακροχρόνια θεραπεία. Μια αλλαγή στην φαρμακευτική αγωγή επιλύει συνήθως αυτό το θέμα (μέχρι και σε 70% του χρόνου). Η μιρταζαπίνη και μιανσερίνη είναι αντικαταθλιπτικά (ανταγωνιστές 5HT2 και 5HT3 υποδοχέων) και έχουν αποτελέσματα βελτίωσης της διάθεσης. Αυτό παρέχει απόδειξη για στην θεωρία ότι η σεροτονίνη είναι πιθανότερο να χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση της έντασης της διάθεσης, παρά το ότι συσχετίζεται απευθείας με τη διάθεση. Στην πραγματικότητα, το γονίδιο 5-HTTLPR κωδικοποιεί τον αριθμό των μεταφορών σεροτονίνης στον εγκέφαλο, με τους περισσότερους μεταφορείς σεροτονίνης να προκαλούν μειωμένη διάρκεια και μέγεθος της σεροτονεργικής σηματοδότησης (Beitchman J et.al. 2011). Ο πολυμορφισμός 5-HTTLPR (1 / 1) που προκαλεί τον σχηματισμό περισσότερων μεταφορών σεροτονίνης, βρέθηκε να είναι επίσης περισσότερο ανθεκτικός έναντι της κατάθλιψης και του άγχους. Ως εκ τούτου, η αύξηση των επιπέδων της εξωκυτταρικής σεροτονίνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη επίδραση, είτε για καλό ή για χειρότερα (Crockett MJ et al., 2008).

Παρά το γεγονός ότι οι φοβίες και η κατάθλιψη μπορούν να εξασθενίσουν με χορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων σεροτονίνης, αυτό δεν σημαίνει ότι η κατάσταση του ατόμου έχει βελτιωθεί. Βελτιώνεται απλά μόνο η αντίληψη του ατόμου για το περιβάλλον του. Μερικές φορές, χαμηλότερα επίπεδα της σεροτονίνης μπορούν να είναι ευεργετικά για τον οργανισμό, όπως για

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου παράδειγμα στο παιχνίδι τελεσίγραφο (ultimatum game), όπου οι παίκτες με φυσιολογικά επίπεδα σεροτονίνης είναι πιο επιρρεπείς να δεχθούν άδικες προσφορές από τους συμμετέχοντες, των οποίων τα επίπεδα σεροτονίνης έχουν μειωθεί τεχνητά.

1.4.γ Σύνδρομο σεροτονίνης

Εξαιρετικά υψηλά επίπεδα της σεροτονίνης μπορούν να προκαλέσουν μια κατάσταση γνωστή ως σύνδρομο σεροτονίνης, με τοξικές και δυνητικά θανατηφόρες συνέπειες. Στην πράξη, τα τοξικά επίπεδα σεροτονίνης είναι ουσιαστικά αδύνατο να επιτευχθούν μέσω μιας υπερβολικής δόσης ενός και μοναδικού αντικαταθλιπτικού φαρμάκου. Παρόλα αυτά ο συνδυασμός σεροτονινεργικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα, ένα αντικαταθλιπτικό φάρμακο με έναν αναστολέα της MAO (μονοαμινοοξειδάσης), μπορεί να οδηγήσει σε τοξικά επίπεδα σεροτονίνης. Η ένταση των συμπτωμάτων του συνδρόμου σεροτονίνης ποικίλλει σε ένα ευρύ φάσμα, και οι ηπιότερες μορφές είναι εμφανείς ακόμη και σε μη-τοξικά επίπεδα (Dunkley EJ et al., 2003)

1.4.δ Αντιεμετικά

Μερικοί ανταγωνιστές του υποδοχέα 5-HT₃, όπως η ονδανσετρόνη, γρανισετρόνη, και τροπισετρόνη, είναι σημαντικοί αντιεμετικοί παράγοντες. Είναι ιδιαίτερα σημαντικά φάρμακα για την θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής χημειοθεραπείας χρησιμοποιώντας κυτταροτοξικά φάρμακα. Μία άλλη εφαρμογή είναι για τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου.

1.4.ε Μεθυλο-τροπταμίνες και παραισθησιογόνα

Αρκετά φυτά περιέχουν σεροτονίνη μαζί με μια οικογένεια σχετικών τροπταμινών που μεθυλιώνεται στην αμινο (NH₂) και (OH) ομάδες, είναι N-οξείδια, ή τους λείπει η ομάδα OH. Αυτές οι ενώσεις φθάνουν στον εγκέφαλο, αν και κάποιο τμήμα από αυτές μεταβολίζεται από τα ένζυμα της μονοαμινοοξειδάσης (κυρίως MAO-A) στο ήπαρ. Παράδειγμα είναι τα φυτά του γένους *Anadenanthera* που χρησιμοποιούνται στον παραισθησιογόνο καπνό γορο. Αυτές οι ενώσεις είναι ευρέως παρούσες στα φύλλα πολλών φυτών, και μπορεί να λειτουργήσουν ως αποτρεπτικά για τα ζώα προκειμένου να μην φάνε το φυτό. Η σεροτονίνη εμφανίζεται σε αρκετές ποικιλίες μανιταριών του γένους *Panaeolus* (Tyler VE., 2008).

1.4.στ Άλλα φάρμακα

Μερικά σεροτονεργικά φάρμακα που λειτουργούν ως αγωνιστές προκαλούν ίνωση οπουδήποτε στο σώμα, και ιδιαίτερα το σύνδρομο της οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης, καθώς επίσης και καρδιακή ίνωση βαλβίδας. Στο παρελθόν, τρεις ομάδες σεροτονεργικών φαρμάκων έχουν συνδεθεί επιδημιολογικά με αυτά τα σύνδρομα. Αυτά είναι τα σεροτονινεργικά αγγειοσυσταλτικά φάρμακα κατά της ημικρανίας (εργοταμίνη και μεθυσεργίδη), τα σεροτονεργικά κατασταλτικά της όρεξης φάρμακα (φενφλουραμίνη, χλωρφαιντερμίνη, και αμινορέξη), και ορισμένα αντι-Παρκινσονικά φάρμακα που δρουν ως ντοπαμινεργικοί αγωνιστές, που διεγείρουν επίσης σεροτονινεργικούς υποδοχείς 5-HT_{2B}. Αυτά περιλαμβάνουν περγολίδη και καβεργολίνη, αλλά όχι την περισσότερο ειδική προς την ντοπαμίνη, λισουρίδη.

Όπως και με την φενφλουραμίνη, μερικά από αυτά τα φάρμακα έχουν αποσυρθεί από την αγορά, καθώς μετά τη λήψη τους ομάδες παρουσίασαν στατιστική αύξηση ενός ή περισσότερων από τις παρενέργειες που περιγράφονται. Ένα παράδειγμα είναι η περγολίδη. Η χρήση του φαρμάκου και η συνταγογράφησης του μειώθηκε, αφού αναφέρθηκε το 2003 ότι, συνδέεται με καρδιακή ίνωση (Rang et al., 2007).

Δύο ανεξάρτητες μελέτες που δημοσιεύθηκαν στο New England Journal of Medicine τον Ιανουάριο του 2007, αναφέρουν ότι η περγολίδη συνδέεται μαζί με την καβεργολίνη, στην πρόκληση βαλβιδικής καρδιακής νόσου (Louik et al., 2007; Alwan et al., 2007). Ως αποτέλεσμα αυτού, ο FDA να αποσύρει την περγολίδη από την αγορά των ΗΠΑ το Μάρτιο 2007.¹

1.4.ζ Ασθένειες και διαταραχές

Η σεροτονίνη στα θηλαστικά παράγεται από δύο διαφορετικές υδροξυλάσες της τρυπτοφάνης: η TPH1 παράγει σεροτονίνη στην επίφυση και στα εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα, ενώ η TPH2 παράγει στους πυρήνες ραφής και στο μυεντερικό πλέγμα. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που δεν παράγουν TPH1 (έχουν γίνει knock out) αναπτύσσουν προοδευτική απώλεια της σωστής λειτουργίας της καρδιάς νωρίς. Έχουν χλωμό δέρμα και δυσκολία στην αναπνοή, κουράζονται εύκολα, και τελικά πεθαίνουν από καρδιακή ανεπάρκεια. (Alenina N et.al., 2009)

Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που στερούνται την TPH2 είναι φυσιολογικά όταν

¹

Δεδομένου ότι η καβεργολίνη δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ για τη νόσο του Πάρκινσον, αλλά για υπερπρολακτιναιμία, το φάρμακο παραμένει στην αγορά. Η θεραπεία για υπερπρολακτιναιμία απαιτεί χαμηλότερες δόσεις από ότι για την νόσο του Parkinson, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για βαλβιδική καρδιακή νόσο. (Jähnichen S, et al., 2010)

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου γεννιούνται. Ωστόσο, μετά από τρεις ημέρες, φαίνεται να είναι μικρότερα και πιο αδύναμα, και να έχουν μαλακότερο δέρμα από τα αδέρφια τους. Σε ένα καθαρόαιμο στέλεχος, 50% από τους μεταλλάκτες πέθαναν κατά τη διάρκεια των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων, αλλά σε ένα μικτό στέλεχος, το 90% επέζησε. Κανονικά, η μητέρα απογαλακτίζει τα νεογνά μετά από τρεις εβδομάδες, αλλά τα μεταλλαγμένα ζώα χρειάζονται πέντε εβδομάδες. Μετά από αυτό, προχώρησαν σε στάδια κανονικής ανάπτυξης και εμφάνισαν τα συνήθη ποσοστά θνησιμότητας. Ανεπαίσθητες αλλαγές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι παρούσες, αλλά η πιο προφανής διαφορά από τα φυσιολογικά ποντίκια είναι η αυξημένη επιθετικότητα. Παρά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η απώλεια της παραγωγής σεροτονίνης στον εγκέφαλο μερικώς αντισταθμίζεται από την εντερική σεροτονίνη. Οι συμπεριφορικές αλλαγές γίνονται πολύ έντονες αν κάποιος διασταυρώσει ποντίκια που τους λείπει η TRH1- με ποντίκια που τους λείπει η TRH2- και παίρνει ποντίκια που στερούνται TRH εντελώς. Στους ανθρώπους, η ελαττωματική σηματοδότηση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο μπορεί να είναι η αιτία του συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (SIDS). Επιστήμονες από το Ευρωπαϊκό Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας (European Molecular Biology Laboratory – EMBL) στο Monterotondo της Ιταλίας τροποποίησαν γενετικά ποντίκια εργαστηρίου, ώστε να παράγουν χαμηλά επίπεδα του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποντίκια υπέστησαν μείωση στο ρυθμό της καρδιάς και άλλα συμπτώματα των SIDS, και πολλά από τα ζώα πέθαναν σε μικρή ηλικία. Οι ερευνητές πιστεύουν τώρα ότι τα χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης στο εγκεφαλικό στέλεχος των ζώων, το οποίο ελέγχει τον κτύπο της καρδιάς και την αναπνοή, μπορεί να προκαλέσουν τον αιφνίδιο θάνατο. Εάν οι νευρώνες που παράγουν σεροτονίνη - οι σεροτονεργικοί νευρώνες - είναι αλλοιωμένοι στα ανθρώπινα βρέφη, υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου (SIDS) (Μάνου, 1997; Χριστοδούλου και συν., 2004).

Πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στο Πανεπιστήμιο Rockefeller- δείχνει, σε αμφοτέρους τους ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη, καθώς και σε ποντίκια που εμφανίζουν το μοντέλο της διαταραχής, ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης p11 μειώνονται. Αυτή η πρωτεΐνη σχετίζεται με την μετάδοση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο (American Psychiatric Association 2007).

Η εξάντληση της σεροτονίνης είναι κοινή ανάμεσα σε διαταραχές όπως η ιδεο-ψυχαναγκαστική διαταραχή, η κατάθλιψη και το άγχος. Ωστόσο, ο Marazziti διαπίστωσε ότι η εξάντληση της σεροτονίνης εμφανίζεται και σε άτομα που έχουν ερωτευτεί. Το γεγονός αυτό, δηλαδή η μείωση των επιπέδων της σεροτονίνης, οδηγεί στην έμμονη που σχετίζεται με τα πρώιμα στάδια του έρωτα (Marazziti et al., 1999).

Η κατανάλωση μέτριας ποσότητας αλκοόλης (0,8 g / kg σωματικού βάρους), έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την τρυπτοφάνη κατά περίπου 25%, οδηγώντας σε επακόλουθη μείωση της σεροτονίνης. Η σεξουαλική και η παρορμητική συμπεριφορά που απορρέει από την κατάσταση

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου μέθης είναι μια κατάσταση που οφείλεται εν μέρει στην μείωση της σεροτονίνης, επειδή η σεροτονίνη ρυθμίζει αυτές τις συμπεριφορές (Marazziti et al., 1999).

1.5 Ο ρόλος της σεροτονίνης στην ρύθμιση του σωματικού βάρους

Η κατανάλωση καθαρής τρυπτοφάνης αυξάνει τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο, ενώ η κατανάλωση τροφών που περιέχουν απλώς τρυπτοφάνη δεν τα αυξάνει. Αυτό συμβαίνει επειδή το σύστημα μεταφοράς το οποίο μεταφέρει την τρυπτοφάνη διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι επίσης επιλεκτικό για άλλα αμινοξέα που περιέχονται σε πηγές πρωτεϊνών. Υψηλά επίπεδα άλλων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων στο πλάσμα, ανταγωνίζονται για τη μεταφορά της τρυπτοφάνης και την προλαμβάνουν στο πλάσμα, ώστε να αυξήσει τη σύνθεση της σεροτονίνης (Young SN, 2007).

Η σεροτονίνη είναι εν μέρει υπεύθυνη για την μνήμη μας και την διάθεσή μας και θεωρείται πως είναι μία πολύ σημαντική ορμόνη που σχετίζεται με τον ύπνο. Ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη έχουν μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλό τους. Η συγκέντρωσή της αυξάνεται στον εγκέφαλο μετά από την έκθεση στον ήλιο και την σωματική άσκηση. Τα επίπεδά της αυξάνονται επίσης και από την πρόσληψη υδατανθράκων (π.χ. προϊόντα ολικής άλεσης). Επιπλέον, αυξάνεται από τα ω-3 λιπαρά οξέα και το αμινοξύ τρυπτοφάνη, καθώς αποτελεί πρόδρομη ουσία της σεροτονίνης και βρίσκεται σε πολλές τροφές, όπως τους ξηρούς καρπούς, τα πουλερικά, τις μπανάνες και τα γαλακτοκομικά προϊόντα (Ζαμπέλας, 2007).

Η συναισθηματική μας κατάσταση μπορεί να επηρεαστεί ή και να τροποποιηθεί από κάποιες ορμόνες που εκκρίνονται από τον οργανισμό μας. Η παραγωγή, έκκριση, αύξηση ή μείωση συγκέντρωσης αυτών των χημικών ουσιών, μπορεί να ρυθμίσει ένα συγκεκριμένο βιοχημικό μονοπάτι του νευρικού μας συστήματος και με αυτόν τον τρόπο να μας προκαλέσει ένα συγκεκριμένο συναίσθημα. Το ισοζύγιο αυτών των ουσιών είναι σε πολύ λεπτές ισορροπίες και καθορίζεται συχνά από τον τρόπο ζωής μας και την διατροφή μας.

Πιο συγκεκριμένα, η σεροτονίνη είναι μία πολύ βασική χημική ουσία του νευρικού συστήματος. Καθορίζει την συναισθηματική σταθερότητα, την διάθεση και τον ύπνο. Η σεροτονίνη είναι μία πρωτεΐνη έχοντας ως βασικό δομικό λίθο το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Η πηγή της τρυπτοφάνης είναι οι τροφές που καταναλώνουμε και πιο συγκεκριμένα, μεγάλη περιεκτικότητα σε τρυπτοφάνη έχουν οι μπανάνες, τα ζυμαρικά, το ψωμί και τα λιπαρά ψάρια (σολομός, σκουμπρί, σαρδέλα) και κυρίως τα εκχυλίσματα ελαίων από ψάρια. Πέρα από την τρυπτοφάνη, το βιοχημικό

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου
εργοστάσιο του οργανισμού μας για να συνθέσει σεροτονίνη χρειάζεται τις βιταμίνες B6, B12 και το φολικό οξύ. Τροφές που μας τα παρέχουν είναι οι πατάτες, οι μπανάνες, τα λαχανικά, τα ψάρια, το αβοκάντο, το κοτόπουλο και το μοσχάρι (Ζαμπέλας, 2007).

Επιπροσθέτως, συνίσταται η χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών B που περιέχουν το συνδυασμό των βιταμινών B1, B2, B6 και B12, οι οποίες είναι αναγκαίες τόσο στο βιοχημικό κύκλο παραγωγής της σεροτονίνης όσο και στην απελευθέρωση του χημικού συστατικού GABA που είναι βασικός παράγοντας για τη ρύθμιση του επιπέδου του άγχους στον εγκέφαλο (Ευσταθιάδης, 2007).

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ή αλλιώς λινολεϊκά οξέα, παίζουν βασικότατο ρόλο στην αύξηση της συγκέντρωσης της σεροτονίνης. Πέραν αυτού, αξίζει να σημειωθεί πως το 43 % των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών των νευρικών κύτταρων του εγκεφάλου ανήκουν στην κατηγορία αυτή. Ο σολομός, οι σαρδέλες, το σκουμπρί, ο τόνος, το έλαιο λιναρόσπορου και το λιναρέλαιο ψυχρής σύνθλιψης είναι πλούσιες πηγές για τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ή αλλιώς λινολεϊκά οξέα. Ενδείκνυται επίσης η χρήση συμπληρωμάτων ελαίων από ψάρια (Ευσταθιάδης, 2007; Ζαμπέλας, 2007).

Όταν οι άνθρωποι μυρίζουν τα τρόφιμα, η ντοπαμίνη απελευθερώνεται για να αυξήσει την όρεξη. Όμως, σε αντίθεση με τα σκουλήκια, η σεροτονίνη δεν αυξάνει την προληπτική συμπεριφορά στους ανθρώπους. Αντ' αυτού, η σεροτονίνη που απελευθερώνεται κατά την κατανάλωση τροφής, ενεργοποιεί τους υποδοχείς 5-HT_{2C} σε κύτταρα που παράγουν ντοπαμίνη. Αυτό σταματά την απελευθέρωση ντοπαμίνης και έτσι η σεροτονίνη μειώνει την όρεξη. Τα φάρμακα που μπλοκάρουν τους υποδοχείς 5-HT_{2C} κάνουν το σώμα να αδυνατεί να αναγνωρίσει όταν δεν είναι πλέον πεινασμένος ο οργανισμός ή όταν έχει ανάγκη από θρεπτικά συστατικά, και σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους, ειδικά σε άτομα με χαμηλό αριθμό υποδοχέων. Η έκφραση των υποδοχέων 5-HT_{2C} στον ιππόκαμπο ακολουθεί ένα ημερήσιο ρυθμό, όπως ακριβώς και η απελευθέρωση της σεροτονίνης στον μεσοκοιλιακό πυρήνα, η οποία χαρακτηρίζεται από μια κορύφωση το πρωί, όταν το κίνητρο να φάμε είναι ισχυρότερο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΕΠΤΙΝΗ

2.1 Ορισμός και περιγραφή της λεπτίνης

Η λεπτίνη (από την ελληνική λεπτός, «λεπτό»), ή αλλιώς η “ορμόνη του κορεσμού”, είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα λιπώδη κύτταρα και βοηθά στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου με την ρύθμιση της πείνας και της όρεξης. Οι δράσεις της λεπτίνης είναι αντίθετες με τις δράσεις της ορμόνης γκρελίνης, η οποία αναφέρεται και ως η «ορμόνη της πείνας». Αμφότερες οι ορμόνες δρουν επί υποδοχέων στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου προκειμένου να ρυθμίσουν την όρεξη για την επίτευξη ενεργειακής ομοιόστασης (Brennan AM, et al., 2006). Σε φαινόμενα παχυσαρκίας, παρατηρείται μειωμένη ευαισθησία στη λεπτίνη, με αποτέλεσμα την ανικανότητα να ανιχνεύσει ο οργανισμός το αίσθημα του κορεσμού παρά την υψηλή αποθήκευση ενέργειας.

Αν και η ρύθμιση των αποθεμάτων του λίπους θεωρείται ότι είναι η κύρια λειτουργία της λεπτίνης, είναι γνωστό πως παίζει σημαντικό ρόλο και σε άλλες φυσιολογικές διαδικασίες, (όπως αποδεικνύεται από τις πολλαπλές θέσεις της σύνθεσής της). Οι υποδοχείς της λεπτίνης υπάρχουν στα λιποκύτταρα, φαίνεται όμως πως και οι πολλαπλοί κυτταρικοί τύποι έχουν υποδοχείς λεπτίνης εκτός από τα κύτταρα του υποθαλάμου στον εγκέφαλο. Πολλές από αυτές τις πρόσθετες λειτουργίες δεν έχουν καθοριστεί ακόμα. (Halaas JL et. al., 1995 ; Campfield LA, 1995 ; Pelleymounter MA, et. al. 1995 ; Maffei M et. al., 1995).

2.1.a. Ταυτοποίηση του γονιδίου της λεπτίνης

Το 1950, μελετήθηκε μία αποικία ποντικών οι οποίοι δεν ήταν παχύσαρκοι, από το Εργαστήριο Jackson και παρήγαγε ένα στέλεχος των παχύσαρκων απογόνων, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια μετάλλαξη είχε συμβεί σε μια ορμόνη που ρυθμίζει την πείνα και την ενεργειακή δαπάνη. Ποντίκια ομόζυγα για την λεγόμενη μετάλλαξη ob (ob / ob) έτρωγαν μεγάλες ποσότητες τροφής και ήταν μαζικά παχύσαρκα (Dickie MM, et al., 1957). Στη δεκαετία του 1960, μια δεύτερη μετάλλαξη αποδείχτηκε πως προκαλεί παχυσαρκία και αναγνωρίστηκε ένας παρόμοιος

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου
φαινότυπος από τον Douglas Coleman, επίσης στο Εργαστήριο Jackson, και ονομάστηκε διαβήτης (db), καθώς και οι δύο ob / ob και db / db γονότυποι ήταν παχύσαρκοι (Bahary N, 1993; Friedman JM, 1991; Zhang Y, 1994). Το 1990, ο Rudolph Leibel και ο Jeffrey M. Friedman ανέφεραν την χαρτογράφηση του γονιδίου ob (Leibel RL, et.al., 1990; Bahary N, et. al., 1990; Leibel RL, et. al., 1993).

Σε ταύτιση με την υπόθεση των Coleman και Leibel, αρκετά μεταγενέστερες μελέτες από αυτές του Leibel και του Friedman σε εργαστήρια άλλων ομάδων, επιβεβαίωσαν ότι το γονίδιο ob κωδικοποιεί μία νέα ορμόνη που κυκλοφορεί στο αίμα και ότι μπορεί να καταστείλει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος σε ob (obesity) και ποντίκια άγριου τύπου αλλά όχι σε ποντίκια db. (Maffei M, et. al., 1995)

Το 1994, το εργαστήριο του Friedman ανέφερε την ταυτοποίηση του γονιδίου. (Friedman JM, et. al., 1994) Το 1995, το εργαστήριο του Jose F. Caro, απέδειξε ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο ob σε ποντίκι δεν συμβαίνουν σε ανθρώπους. Επιπλέον, δεδομένου ότι η έκφραση του γονιδίου ob αυξήθηκε, και δεν μειώθηκε, στην ανθρώπινη παχυσαρκία, θεωρήθηκε πως η αντίσταση στην λεπτίνη θα μπορούσε να είναι μία εξήγηση αυτού του φαινομένου.

Μεταγενέστερες μελέτες το 1995 επιβεβαίωσαν ότι το γονίδιο db κωδικοποιεί τον υποδοχέα λεπτίνης, και ότι εκφράζεται στον υποθάλαμο, μια περιοχή του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι ρυθμίζει την αίσθηση της πείνας και του σωματικού βάρους. (Tartaglia LA, 1996) Το Ob (LEP) γονίδιο (Ob για τους παχύσαρκους, Lep για λεπτίνη) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 σε ανθρώπους, ενώ η ανθρώπινη λεπτίνη είναι μια πρωτεΐνη 16-kDa μήκους 167 αμινοξέων (Green ED, 1995)

2.1.β. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της λεπτίνης

Η ανθρώπινη μεταλλαγμένη λεπτίνη περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 (Montague CT, 1997) και στη συνέχεια έξι επιπλέον μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί. Όλοι όσοι είχαν επηρεαστεί από την μετάλλαξη ήταν από τις ανατολικές χώρες και είχαν όλοι τις παραλλαγές της λεπτίνης που δεν ανιχνεύονται από τις βασικές ανοσοαντιδραστικές τεχνικές, έτσι τα επίπεδα λεπτίνης ήταν χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα. Η πιο πρόσφατη μετάλλαξη, η οποία είναι η όγδοη που καταγράφεται, παρατηρήθηκε τον Ιανουάριο του 2015, σε ένα παιδί με Τούρκους γονείς. Αυτή η μετάλλαξη είναι μοναδική στο γεγονός ότι ανιχνεύεται από τις βασικές ανοσοαντιδραστικές τεχνικές, σε αντίθεση με τις προηγούμενες μεταλλάξεις. Από αυτό συμπεραίνεται ότι εδώ τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα αλλά η λεπτίνη δεν ενεργοποιεί τον υποδοχέα της λεπτίνης, και έτσι ο ασθενής έχει λειτουργική ανεπάρκεια λεπτίνης. Αυτές οι οχτώ μεταλλάξεις προκαλούν όλες υπερβολική

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου παχυσαρκία στην παιδική ηλικία, σε συνδυασμό με υπερφαγία (Wabitsch M, 2015).

Μια μετάλλαξη στο γονίδιο της λεπτίνης που έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή ενός κανονικού κωδικόνιου σε ένα κωδικόνιο τερματισμού και συνεπώς σε έλλειψη παραγωγής λεπτίνης παρατηρήθηκε για πρώτη φορά σε ποντικούς το 1950. Στο γονίδιο ποντικού, η αργινίνη-105 κωδικοποιείται από CGA και απαιτεί μόνο μία αλλαγή νουκλεοτιδίου για να δημιουργήσει το κωδικόνιο λήξης TGA. Το αντίστοιχο αμινοξύ σε ανθρώπους κωδικοποιείται από την αλληλουχία CGG και χρειάζονται δύο νουκλεοτίδια για να αλλαχθεί και να παραχθεί ένα κωδικόνιο λήξης, κάτι το οποίο είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί (Considine RV, 1995).

Μια υπολειπόμενη μετάλλαξη μετατόπισης πλαισίου με αποτέλεσμα τη μείωση της λεπτίνης έχει παρατηρηθεί σε δύο συγγενή παιδιά με νεανική παχυσαρκία. Μέσω της Human Genome Equivalent (HuGE) επανεξέτασης το 2004 εξετάστηκαν οι μελέτες της σύνδεσης μεταξύ των γενετικών μεταλλάξεων που επηρεάζουν την ρύθμιση της λεπτίνης και της παχυσαρκίας. Μπορεί να αναθεωρηθεί ένας κοινός πολυμορφισμός στο γονίδιο της λεπτίνης (A19G, συχνότητας 0,46), τρεις μεταλλάξεις στο γονίδιο υποδοχέα της λεπτίνης (Q223R, K109R και K656N) και δύο μεταλλάξεις στο γονίδιο PPARG (P12A και C161T). Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ οποιωνδήποτε από τους πολυμορφισμούς και της παχυσαρκίας. (Paracchini V, 2004)

Σε μια μελέτη του 2006 βρέθηκε μια σύνδεση μεταξύ του κοινού LEP-4548 G / A φαινότυπου και της νοσογόνου παχυσαρκίας στην Ταϊβάν, (Zhang L, 2014) αλλά, το 2014 σε μία μετα-ανάλυση δεν αποδείχθηκε κάτι τέτοιο, (Paracchini et al., 2005) Ωστόσο, αυτός ο πολυμορφισμός έχει συσχετισθεί με την αύξηση βάρους σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμυχωσικά (Wu R, 2011).

Σε μια έρευνα που έγινε τον Ιανουάριο του 2015, διαπιστώθηκε ότι, οι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιούν τη λεπτίνη μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια της κυκλοφορούσας λεπτίνης, καθώς επίσης, και σε μεγάλο βαθμού παχυσαρκία. Σε μια περίπτωση ενός αγοριού (2 ετών), με πρώιμη έναρξη ακραίας παχυσαρκίας εξαιτίας της μεταστροφή του (c.298G → T) όπου αλλάζει το ασπαρτικό οξύ σε τυροσίνη στη θέση 100 (p.D100Y), βρέθηκε ότι, η μεταλλαγμένη λεπτίνη, δεν είναι δυνατόν, ούτε να δεσμεύεται, ούτε να ενεργοποιεί τον υποδοχέα λεπτίνης *in vitro*. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη απέτυχε να μειώσει την πρόσληψη τροφής και την μείωση του σωματικού βάρους σε ποντίκια που είχαν ανεπάρκεια στην λεπτίνη. Η θεραπεία του ασθενούς με *metreleptin* οδήγησε σε ραγδαία αλλαγή στη διατροφική συμπεριφορά, σε μείωση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, και σε σημαντική απώλεια βάρους (Wabitsch M, 2015).

2.2Βιοχημική σύνθεση της λεπτίνης

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Η λεπτίνη παράγεται κυρίως στα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. Επίσης, παράγεται από τον καφέ λιπώδη ιστό, τον πλακούντα (συγκυτιοτροφοβλάστες), τις ωοθήκες, στους σκελετικούς μύες, στο στομάχι, στα μαστικά επιθηλιακά κύτταρα, στο μυελό των οστών, στα γαστρικά κύτταρα και στα κύτταρα P / D1 (Margetic S, 2002; Bado A, 1998). Η λεπτίνη κυκλοφορεί στο αίμα σε ελεύθερη μορφή και συνδέεται με τις πρωτεΐνες.

2.3. Φυσιολογικά επίπεδα της λεπτίνης

Τα επίπεδα λεπτίνης ποικίλλουν εκθετικά, όχι γραμμικά, σε σχέση με τη μάζα λίπους (Madej T, 1998). Τα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα είναι υψηλότερα από τα μεσάνυχτα έως και τις πρώτες πρωινές ώρες, πιθανότατα καταστέλλοντας την όρεξη κατά τη διάρκεια της νύχτας. Μπορεί να τροποποιηθεί ο ημερήσιος ρυθμός των επιπέδων λεπτίνης στο αίμα από τον συγχρονισμό των γευμάτων σε τακτικές και συγκεκριμένες ώρες.

2.3.α. Συγκέντρωση λεπτίνης και λίπος

Στους ανθρώπους, είναι πολλές οι περιπτώσεις όπου έχει αποδειχθεί πως η λεπτίνη διαφέρει από τον αυστηρό ρόλο της επικοινωνίας της διατροφικής κατάστασης μεταξύ του σώματος και του εγκεφάλου και δεν συσχετίζεται πλέον με τα επίπεδα του σωματικού λίπους.

Τα επίπεδα της λεπτίνης μειώνονται μετά από μικρής διάρκειας νηστεία (24-72 ώρες), ακόμη και όταν δεν παρατηρούνται μεταβολές στη λιπώδη μάζα. (Chan JL, 2003) Επίσης, η λεπτίνη διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην προσαρμοστική απόκριση σε καταστάσεις λιμοκτονίας (Friedman JM, 2009). Σε παχύσαρκους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια του ύπνου, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται, ωστόσο μειώνονται μετά τη χορήγηση της συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγού. (Zirlik S, 2011) Σε μη-παχύσαρκα άτομα, βέβαια, ένας ξεκούραστος ύπνος (δηλαδή 8-12 ώρες του ύπνου χωρίς διακοπή) μπορεί να αυξήσει την λεπτίνη σε φυσιολογικά επίπεδα.

Τα επίπεδα της ορμόνης στον ορό μειώνονται ύστερα από στέρηση ύπνου (Copinschi G, 2014). Επιπλέον, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται κατά το συναισθηματικό στρες (Otsuka R, 2006). Η ποσότητα της λεπτίνης μειώνεται με αυξήσεις των επιπέδων τεστοστερόνης και αυξάνεται κατά τις αυξήσεις των επιπέδων των οιστρογόνων (Ahima RS, 2000). Τα επίπεδα λεπτίνης μειώνεται κατόπιν χρόνιας σωματικής προπόνησης (Bouskela E, 2010). Η απελευθέρωση λεπτίνης αυξάνεται με δεξαμεθαζόνη και με ινσουλίνη και παραδόξως, σε φαινόμενα παχυσαρκίας.

2.4 Επιδράσεις της λεπτίνης

2.4.α. Στον υποθάλαμο (κεντρική)

Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι οι όροι κεντρική, πρωτογενής και άμεση δεν χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για να ερμηνεύσουν παρόμοιες καταστάσεις. Η κεντρική έναντι της περιφερικής λεπτίνης αναφέρεται σε υποθαλαμική έναντι μη υποθαλαμικής θέσης δράσης της λεπτίνης. Η άμεση έναντι της έμμεσης αναφέρεται εάν δεν υπάρχει ενδιάμεσος φορέας, ή εάν υπάρχει ένας ενδιάμεσος φορέας στον τρόπο δράσης της λεπτίνης αντίστοιχα, και πρωτογενής έναντι δευτερογενής λεπτίνη είναι μια αυθαίρετη περιγραφή μιας συγκεκριμένης λειτουργίας της λεπτίνης.

Η λεπτίνη δρα στους υποδοχείς του πλάγιου υποθαλάμου έτσι ώστε να αναστέλλει την πείνα και στον έσω υποθάλαμο προκειμένου να τονώσει το αίσθημα του κορεσμού. Στην πλευρική πλευρά του υποθαλάμου, η λεπτίνη αναστέλλει την πείνα μέσω της αντιμετώπισης των συνεπειών του νευροπεπτιδίου Y, το οποίο είναι ένας ισχυρός υποκινητής της πείνας και εκκρίνεται από τα κύτταρα στο έντερο και στον υποθάλαμο. Η αντιμετώπιση των συνεπειών του ανανδαμίδιου, το οποίο είναι ένας άλλος ισχυρός υποκινητής της πείνας και προσδένεται στους ίδιους υποδοχείς όπως το THC, προέρχεται από την δράση της λεπτίνης. Στο μεσαίο υποθάλαμο, η λεπτίνη διεγείρει τον κορεσμό προάγοντας τη σύνθεση του α-MδH, ενός κατασταλτικού της πείνας (Lechan RM, 2000).

Έτσι, μια βλάβη στο πλευρικό υποθάλαμο προκαλεί ανορεξία (λόγω έλλειψης των σημάτων πείνας) και μια βλάβη στον έσω υποθάλαμο προκαλεί υπερβολική πείνα (λόγω έλλειψης σημάτων κορεσμού). Αυτή η αναστολή της όρεξης είναι μακροχρόνια, σε αντίθεση με την ταχεία αναστολή της πείνας από χολοκυστοκινίνη (CCK) και η βραδύτερη καταστολή της πείνας μεταξύ των γευμάτων διαμεσολαβείται από PYY3-36. Η απουσία λεπτίνης (ή του υποδοχέα της) οδηγεί σε ανεξέλεγκτη πείνα και προκύπτουσα παχυσαρκία. Η νηστεία ή μια δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων μειώνει τα επίπεδα λεπτίνης, ενώ τα επίπεδα λεπτίνης αλλάζουν περισσότερο όταν η πρόσληψη τροφής μειώνεται από ό, τι όταν αυξάνεται (Schoeller DA, 2000). Η δυναμική της λεπτίνης λόγω οξείας αλλαγής στο ενεργειακό ισοζύγιο μπορεί να σχετίζεται με την όρεξη και τελικά, με την πρόσληψη τροφής και όχι με τα αποθέματα λίπους (Kok FJ, 2006). Η λεπτίνη ελέγχει την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας δρώντας σε υποδοχείς στον υποθάλαμο (Elmqvist JK, 2009).

Η λεπτίνη συνδέεται με το νευροπεπτίδιο Y (NPY) στους τοξοειδείς πυρήνες των νευρώνων, με τέτοιο τρόπο, ώστε να μειώνεται η δραστηριότητα αυτών των νευρώνων. Σήματα λεπτίνης στον υποθάλαμο μπορούν να προκαλέσουν αίσθημα κορεσμού. Επιπλέον, σήματα λεπτίνης μπορούν να συντελέσουν στην αντίσταση των ανθρώπων ενάντια σε πειρασμούς

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου
τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες. (Licinio J, 2007).

Ενεργοποίηση του υποδοχέα της λεπτίνης αναστέλλει το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και ενεργοποιεί την α -ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων (α -ΜδΗ). Οι νευρώνες NPY είναι ένα βασικό στοιχείο για τη ρύθμιση της πείνας. Μικρές δόσεις του NPY εγχέονται στους εγκεφάλους των πειραματόζωων διεγείροντας τη σίτιση, ενώ επιλεκτική καταστροφή των νευρώνων NPY σε ποντικούς οδηγεί στον εξαναγκασμό τους να γίνουν ανορεκτικοί. Αντιστρόφως, ο α -MSH είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής του κορεσμού, και οι διαφορές στο γονίδιο για τον υποδοχέα α -ΜδΗ, συνδέονται με την παχυσαρκία στον άνθρωπο.

Η λεπτίνη αλληλεπιδρά με έξι τύπους υποδοχέων (Ob-Ra-Ob-Rf, ή LepRa-LepRf), οι οποίοι με τη σειρά τους κωδικοποιούνται από ένα μόνο γονίδιο, το LEPR. Η μόνη ισομορφή του υποδοχέα η οποία μπορεί να σηματοδοτήσει ενδοκυτταρικά μέσω των MAPK μονοπατιών μεταγωγής σήματος είναι η Ob-Rb και είναι παρούσα σε πυρήνες του υποθαλάμου. (Kwias Z, 2006).

Γενικά, η λεπτίνη θεωρείται πως εισέρχεται στον εγκέφαλο από το χοριοειδές πλέγμα, όπου η έντονη έκφραση μιας μορφής μορίου υποδοχέα λεπτίνης θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ένας μηχανισμός μεταφοράς της λεπτίνης.

Μόλις η λεπτίνη συνδεθεί με τον υποδοχέα Ob-Rb, ενεργοποιείται το STAT3, το οποίο είναι φωσφορυλιωμένο και ταξιδεύει προς τον πυρήνα για την πραγματοποίηση μεταβολών στη γονιδιακή έκφραση, αποτελώντας έτσι έναν παράγοντα ο οποίος ευθύνεται για την μείωση της έκφρασης των ενδοκανναβινοειδών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αύξηση της πείνας. (Di Marzo V, 2008). Ως απόκριση στην παρουσία της λεπτίνης, οι νευρώνες του υποδοχέα αναδιαμορφώνουν τον εαυτό τους, αλλάζοντας τον αριθμό και το είδος των συνάψεων που επιδρούν επάνω τους.

Αυξημένα επίπεδα της μελατονίνης προκαλούν μειορύθμιση της λεπτίνης (Kelestimur H, 2004). Ωστόσο, η μελατονίνη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης με την παρουσία της ινσουλίνης, προκαλώντας, έτσι, μείωση της όρεξης κατά τη διάρκεια του ύπνου (Lima FB, 2005). Μερική στέρηση ύπνου έχει επίσης συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης (Copinschi G, 2005).

Τα ποντίκια με διαβήτη τύπου 1 στα οποία χορηγήθηκε θεραπεία με λεπτίνη ή λεπτίνη συν ινσουλίνη, είχαν καλύτερο μεταβολικό προφίλ συγκριτικά με θεραπεία μόνο ινσουλίνης. Αναλυτικότερα, το σάκχαρο στο αίμα δεν αυξομειωνόταν τόσο πολύ, τα επίπεδα χοληστερόλης μειώθηκαν και σχηματίστηκε λιγότερο σωματικό λίπος (Unger RH, 2010).

2.4.β. Επιδράσεις της λεπτίνης σε μη υποθαλαμικές περιοχές (περιφερική)

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Οι μη-υποθαλαμικοί στόχοι της λεπτίνης αναφέρονται ως περιφερικοί στόχοι, σε αντίθεση με τους υποθαλαμικούς στόχους που είναι οι κεντρικοί στόχοι. Οι υποδοχείς της λεπτίνης ανιχνεύονται σε ένα ευρύ φάσμα κυτταρικών τύπων. Υπάρχει μια διαφορετική σχετική σημασία των κεντρικών και περιφερικών αλληλεπιδράσεων της λεπτίνης κάτω από διαφορετικές φυσιολογικές καταστάσεις, και τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των ειδών. Η λεπτίνη στην περιφέρεια είναι ένας ρυθμιστής των ενεργειακών δαπανών, διαμορφώνει τον μεταβολισμό μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας και ενεργοποιεί τα ανοσοκύτταρα. Περαιτέρω, αλληλεπιδρά με άλλες ορμόνες και ρυθμιστές ενέργειας όπως την ινσουλίνη, την γλυκαγόνη, αυξητικούς παράγοντες, ορμόνες ανάπτυξης, γλυκοκορτικοειδή, κυτοκίνες, και τους μεταβολίτες.

2.5. Άλλες δράσεις της λεπτίνης

2.5.α. Σε εμβρυϊκούς πνεύμονες

Στους εμβρυϊκούς πνεύμονες, λεπτίνη ενεργοποιείται στους διάμεσους κυψελιδικούς ινοβλάστες από τη δράση της PTHrP που εκκρίνεται από το κυψελιδικό επιθήλιο (ενδόδερμα) υπό την επίδραση μέτριας διάτασης. Η λεπτίνη του μεσεγχύματος, με τη σειρά της, δρα πίσω στο επιθήλιο στον υποδοχέα λεπτίνης μεταφερόμενη από τα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα τύπου II και επάγει την έκφραση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, η οποία είναι μία από τις κύριες λειτουργίες αυτών πνευμονοκυττάρων τύπου II (Rehan VK, 2006).

2.5.β. Αναπαραγωγικό

2.5.β.1. Κύκλος ωορρηξίας

Στα ποντίκια, και σε μικρότερο βαθμό στον άνθρωπο, η λεπτίνη απαιτείται για την γονιμότητα ανδρών και γυναικών. Ο κύκλος ωορρηξίας στις γυναίκες συνδέεται με το ενεργειακό ισοζύγιο (θετικό ή αρνητικό ανάλογα με το αν μια γυναίκα χάνει ή κερδίζει βάρος) και με τη ροή ενέργειας (πόση ενέργεια καταναλώνεται και δαπανάται) πολύ περισσότερο από την κατάσταση ενέργειας (επίπεδα λίπους). Όταν το ενεργειακό ισοζύγιο είναι ιδιαίτερα αρνητικό (που σημαίνει ότι η γυναίκα λιμοκτονεί) ή η ροή της ενέργειας είναι πολύ υψηλή (κάτι που σημαίνει ότι η γυναίκα ασκείται σε ακραία επίπεδα, αλλά εξακολουθεί να καταναλώνει αρκετές θερμίδες), ο κύκλος των ωοθηκών σταματά την εμμηνόρροια. Μόνο αν η γυναίκα έχει ένα εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό σωματικού λίπους, τότε δεν επηρεάζεται η ενεργειακή κατάσταση της έμμηνου ρύσεως. Τα επίπεδα

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

της λεπτίνης έξω από το ιδανικό εύρος μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητα των ωαρίων και των αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Vamvakopoulos N, 2005). Η λεπτίνη συμμετέχει στην αναπαραγωγή μέσω της απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών από τον υποθάλαμο (Comninou AN, 2014).

2.5.β.2. Εγκυμοσύνη

Η λεπτίνη παράγεται και στον πλακούντα και τα επίπεδά της αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αλλά μετά τον τοκετό. Η λεπτίνη εκφράζεται επίσης σε εμβρυϊκές μεμβράνες και στον ιστό της μήτρας. Οι συσπάσεις της μήτρας αναστέλλονται από την λεπτίνη (Morrison JJ, 2006). Η λεπτίνη διαδραματίζει ρόλο στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ενώ επίσης, η λεπτίνη που παράγεται στον υποθάλαμο ποντικών εμπλέκεται στην ανάπτυξη των οστών. Ανοσοαντιδραστική λεπτίνη έχει βρεθεί στο ανθρώπινο μητρικό γάλα και λεπτίνη από το μητρικό γάλα έχει βρεθεί στο αίμα θηλαζόντων βρεφών ζώων (Ζαμπέλας, 2007).

2.5.β.3 Εφηβεία

Η λεπτίνη μαζί με την αντιγονεκτίνη ελέγχουν την έναρξη της εφηβείας. Τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης, όπως συνήθως παρατηρείται σε παχύσαρκα θηλυκά, μπορεί να προκαλέσουν έναν νευροενδοκρινή καταρράκτη αντιδράσεων ο οποίος καταλήγει σε πρόωρη αρχή της έμμηνου ρύσης. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μικρότερο ανάστημα και η έκκριση των οιστρογόνων αρχίζει κατά την αρχή της έμμηνου ρύσης και προκαλεί πρόωρο κλείσιμο των επιφύσεων (Κοντογιάννη, 2004).

2.5.γ. Οστά

Η λεπτίνη μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό των οστών μέσω άμεσης σηματοδότησης από τον εγκέφαλο. Η λεπτίνη μειώνει το σπογγώδες οστό, αλλά αυξάνει το φλοιώδες οστό. Αυτή η ρύθμιση των σπογγώδων και των φλοιωδών οστών ίσως αντιπροσωπεύει έναν έμμεσο μηχανισμό αντιμετώπισης του αυξημένου σωματικού βάρους. Τα οστά διαφοροποιούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορούν να σηκώνουν το αυξημένο σωματικό βάρος (Ferrari SL, 2008).

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Ο οστικός μεταβολισμός μπορεί να ρυθμίζεται από την κεντρική συμπαθητική εκροή, αφού ο οστίτης ιστός νευρώνεται μέσω συμπαθητικών οδών. Έχουν βρεθεί σε οστά ένας αριθμός μορίων εγκεφαλικής σηματοδότησης (νευροπεπτίδια και νευροδιαβιβαστές), συμπεριλαμβανομένων της αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης, της σεροτονίνης, το σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτίδιο, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο και το νευροπεπτίδιο Υ (Herzog H, 2006). Η λεπτίνη συνδέεται με τους υποδοχείς της στον υποθάλαμο, όπου δρα μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών. Μπορεί επίσης να δρα απ'ευθείας επί του μεταβολισμού των οστών μέσω ενός μηχανισμού ισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και του μονοπατιού IGF-I (Thomas T, 2007).

2.6. Λεπτίνη και εγκέφαλος

Οι υποδοχείς της λεπτίνης εκφράζονται όχι μόνο στον υποθάλαμο, αλλά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, και ειδικότερα στον ιππόκαμπο. Έτσι, ορισμένοι υποδοχείς της λεπτίνης στον εγκέφαλο ταξινομούνται ως κεντρικοί (υποθαλάμου) και μερικοί ως περιφερικοί (μη-υποθαλάμου).

Ανεπάρκεια της λεπτίνης έχειδειχθεί ότι μεταβάλλει τις πρωτεΐνες του εγκεφάλου και τις νευρωνικές λειτουργίες σε παχύσαρκα ποντίκια κάτι το οποίο αποκαθίσταται με χορήγηση λεπτίνης μέσω ενέσιμης μορφής (Morley JE, 2006). Στους ανθρώπους, η χαμηλή κυκλοφορία λεπτίνης έχει συσχετισθεί με γνωστικές αλλαγές οι οποίες συνδέονται με την ανορεξία, την κατάθλιψη, και τον ιό HIV. (Seshadri S, 2009). Μελέτες σε διαγονιδιακά μοντέλα ποντικών της νόσου του Alzheimer έδειξαν ότι η χρόνια χορήγηση λεπτίνης μπορεί να βελτιώσει την παθολογία του εγκεφάλου και τη βελτίωση της γνωστικής απόδοσης, μέσω της μείωσης της β-αμυλοειδούς και της υπερφωσφορυλιωμένης Tau, τα δυο χαρακτηριστικά της παθολογίας της νόσου του Alzheimer (Casadesus G, 2010).

2.7. Λεπτίνη, ανοσοποιητικό σύστημα και αυξομειώσεις βάρους

Παράγοντες που επηρεάζουν έντονα τα επίπεδα της λεπτίνης είναι επίσης παράγοντες που επηρεάζουν άλλους δείκτες φλεγμονής, π.χ., την τεστοστερόνη, τον ύπνο, τη συναισθηματική πίεση, τον περιορισμό των θερμίδων, και τα επίπεδα σωματικού λίπους. Ενώ είναι καθιερωμένο ότι η λεπτίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης, θεωρείται ότι ο ρόλος της λεπτίνης ως δείκτη φλεγμονής είναι να ανταποκρίνεται ειδικά στις προερχόμενες από τον λιπώδη

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου
ιστό φλεγμονώδεις κυτοκίνες. (Vasson MP,2001).

Όσον αφορά τη δομή και τη λειτουργία, η λεπτίνη μοιάζει με την ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και είναι μέλος της υπερικογενέειας κυτοκινών. Υψηλές συγκεντρώσεις λεπτίνης συνδέονται με αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια σε άνδρες και γυναίκες (Toyoshima H, 2005).

Παρόμοια με ό, τι παρατηρείται στην χρόνια φλεγμονή, τα χρονίως αυξημένα επίπεδα λεπτίνης συνδέονται με την παχυσαρκία, την υπερφαγία, και τη φλεγμονή που σχετίζεται με ασθένειες, όπως η υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, και η καρδιαγγειακή νόσος. Αυξήσεις στα επίπεδα της λεπτίνης (σε απάντηση προς την θερμιδική πρόσληψη) λειτουργούν ως ένας οξύς προ-φλεγμονώδης μηχανισμός αντίδρασης για να αποφευχθεί το υπερβολικό κυτταρικό στρες που προκαλείται από την υπερκατανάλωση τροφής. Όταν η υψηλή θερμιδική πρόσληψη υπερβαίνει την ικανότητα των λιποκυττάρων να μεγαλώσουν ή να αυξήσουν τον αριθμό τους κατά αναλογία με την θερμιδική πρόσληψη, η επακόλουθη αντίδραση στο στρες οδηγεί σε φλεγμονή σε κυτταρικό επίπεδο και έκτοπη αποθήκευση λίπους, δηλαδή, σε ανθυγιεινή αποθήκευση του σωματικού λίπους στα εσωτερικά όργανα, σε αρτηρίες, και / ή στους μύες. Η αύξηση της ινσουλίνης σε απάντηση στο θερμιδικό φορτίο προκαλεί μια δοσο-εξαρτώμενη αύξηση της λεπτίνης, επίδραση η οποία ενισχύεται από τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης. Αυτή η σχέση ινσουλίνης-λεπτίνης είναι παρόμοια με την επίδραση της ινσουλίνης για την αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της IL-6 και την έκκρισή της από τα προ- λιποκύτταρα κατά ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο (Ben-Jonathan N, 2008). Τα ευρήματα επιδεικνύουν πως τα υψηλά θερμιδικά φορτία τα οποία είναι πέραν των δυνατοτήτων του ρυθμού αποθήκευσής τους από τα λιποκύτταρα, οδηγούν σε απόκριση κυτταρικού στρες και επάγεται αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης, η οποία στη συνέχεια λειτουργεί ως μήνυμα για την παύση της πρόσληψης τροφής.

2.8.Ο ρόλος της λεπτίνης στην παχυσαρκία και στην απώλεια βάρους

Παρά το γεγονός ότι η λεπτίνη μειώνει την όρεξη όταν βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος, τα παχύσαρκα άτομα γενικά επιδεικνύουν υψηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης στην αιματική κυκλοφορία από τα φυσιολογικά άτομα, λόγω του υψηλότερου ποσοστού σωματικού τους λίπους. Αυτοί οι άνθρωποι παρουσιάζουν αντίσταση στη λεπτίνη, παρόμοια με την αντίσταση της ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αδυνατώντας έτσι να ρυθμίσουν το σωματικό τους βάρος και την πείνα.

Μελέτες επί της λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παρέχουν στοιχεία για τη μείωση της λεπτίνης που διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και την επίτευξη της παχυσαρκίας προσεγγίζοντας σχετικούς στόχους, όπως τον υποθάλαμο, σε παχύσαρκα άτομα. Στον άνθρωπο έχει

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

παρατηρηθεί ότι η αναλογία της λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε σύγκριση με το αίμα είναι χαμηλότερη στα παχύσαρκα άτομα από ό, τι σε άτομα με φυσιολογικό βάρος. Ο λόγος για αυτό μπορεί να είναι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων που επηρεάζουν τη μεταφορά της λεπτίνης δια μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή λόγω κορεσμού του μεταφορέα λεπτίνης. Παρά το γεγονός ότι τα ελλείμματα στη μεταφορά της λεπτίνης από το πλάσμα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παρατηρούνται σε παχύσαρκα άτομα, εντοπίστηκε πως αυτά τα άτομα έχουν ακόμη και 30% περισσότερη λεπτίνη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό τους σε σχέση με αδύνατα άτομα (Considine RV, 1996). Αυτά τα υψηλότερα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αδυνατούν να προλάβουν το φαινόμενο της παχυσαρκίας. Δεδομένου ότι η ποσότητα και η ποιότητα των υποδοχέων λεπτίνης στον υποθάλαμο φαίνεται να είναι φυσιολογική στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ανθρώπων (όπως κρίνεται από μελέτες του mRNA της λεπτίνης), είναι πιθανό ότι η αντίσταση στη λεπτίνη σε αυτά τα άτομα οφείλεται σε ένα έλλειμμα του υποδοχέα της λεπτίνης, παρόμοιο με το έλλειμμα του υποδοχέα μετα-ινσουλίνης που παρατηρείται στο διαβήτη τύπου 2.

Όταν η λεπτίνη συνδέεται με τον υποδοχέα λεπτίνης, ενεργοποιείται μια σειρά γονιδιακών μονοπατιών. Η αντίσταση στην λεπτίνη μπορεί να προκληθεί από σφάλματα σε ένα ή περισσότερα μέρη της διαδικασίας αυτής, ιδίως στο JAK/STAT μονοπάτι. Ποντίκια που έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης, που εμποδίζει την ενεργοποίηση των STAT3, είναι παχύσαρκα και εμφανίζουν υπερφαγία. Η οδός PI3K μπορεί επίσης να εμπλέκεται στην αντίσταση της λεπτίνης, όπως έχει αποδειχθεί σε ποντικούς με τεχνητό μπλοκάρισμα της PI3K σηματοδότησης. Η οδός PI3K επίσης ενεργοποιείται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης και ως εκ τούτου αποτελεί σημαντικό κομμάτι όπου η λεπτίνη και η ινσουλίνη ενεργούν μαζί ως μέρος της ομοιόστασης της ενέργειας.

Η ακολούθηση μιας δίαιτας υψηλής σε φρουκτόζη από τη γέννηση έχει συσχετισθεί με μείωση στα επίπεδα της λεπτίνης και μειωμένη έκφραση του mRNA του υποδοχέα της λεπτίνης σε αρουραίους. Μακροχρόνια κατανάλωση φρουκτόζης σε αρουραίους έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και ενεργοποιεί την αντίσταση στη λεπτίνη και την ινσουλίνη (Vasselli JR, 2008). Ωστόσο, μέσω μιας άλλης μελέτης διαπιστώθηκε ότι η αντίσταση λεπτίνης αναπτύχθηκε με την παρουσία τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη αλλά και τροφίμων με υψηλά επίπεδα λίπους στη διατροφή (Ζαμπέλας, 2007). Μέσω μιας τρίτης μελέτης διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα φρουκτόζης αντιστρέφουν την αντίσταση λεπτίνης σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή σε λιπαρά δίαιτα. Τα αντιφατικά αποτελέσματα δείχνουν ότι είναι αβέβαιο κατά πόσο η αντίσταση της λεπτίνης προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα των υδατανθράκων και λιπών, ή εάν είναι απαραίτητη η αύξηση και των δύο (Apolzan JW, 2012).

Έχει προταθεί ότι ο κύριος ρόλος της λεπτίνης είναι η λειτουργία της ως σήματος πείνας

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

όταν τα επίπεδά της είναι χαμηλά, παρά ως ένα σήμα κορεσμού ώστε να αποτραπεί η υπερκατανάλωση τροφής. Ο ρόλος αυτός εξυπηρετεί ώστε να διατηρηθούν τα αποθέματα λίπους για την επιβίωση του οργανισμού σε περιόδους λιμού. Μία μελέτη έδειξε ότι, τα επίπεδα λεπτίνης παράγουν κατάλληλο σήμα, όταν ένα ζώο έχει αρκετή αποθηκευμένη ενέργεια, προκειμένου να περάσει σε άλλες αναζητήσεις, εκτός από την απόκτηση τροφής (Yeo G, 2010). Αυτό θα σήμαινε ότι η αντίσταση της λεπτίνης σε παχύσαρκους ανθρώπους είναι ένα μέρος της κανονικής φυσιολογίας των θηλαστικών και πιθανότατα, θα μπορούσε να προσφέρει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης (Münzberg H, 2008). Η αντίστασης λεπτίνης (σε συνδυασμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη και αύξηση του σωματικού βάρους) παρατηρείται σε αρουραίους κατόπιν παραχώρησης απεριόριστης πρόσβασης σε εύγευστες τροφές πλούσιες σε ενέργεια. Αυτό το φαινόμενο αντιστρέφεται όταν τα ζώα τίθενται και πάλι σε μια διατροφή χαμηλής ενεργειακής αξίας (Cowley MA, 2007). Αυτό επίσης μπορεί να έχει ένα εξελικτικό πλεονέκτημα: επιτρέπει την αποθήκευση ενέργειας που πρέπει να αποθηκεύεται αποτελεσματικά όταν τα τρόφιμα είναι άφθονα και θα μπορούσε να είναι επωφελές σε πληθυσμούς όπου τρόφιμα συχνά μπορεί να είναι σε ανεπάρκεια.

2.9. Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μέσω λεπτίνης και ανταπόκριση στην απώλεια βάρους

Η λεπτίνη είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρά με την αμυλίνη, μια ορμόνη που εμπλέκεται στην γαστρική κένωση. Μέσω της αλληλεπίδρασης των δύο αυτών ορμονών προκαλείται ένα αίσθημα πληρότητας. Όταν και οι δύο ορμόνες λεπτίνη και αμυλίνη χορηγήθηκαν σε παχύσαρκα και ανθεκτικά ως προς την λεπτίνη ποντίκια, παρατηρήθηκε παρατεταμένη απώλεια βάρους. Λόγω της εμφανούς ικανότητά της αμυλίνης να αντιστρέψει την αντίσταση στην λεπτίνη, έχει προταθεί ως πιθανή θεραπεία για την παχυσαρκία (Baron AD, 2008).

Σε άτομα τα οποία χάνουν βάρος, ιδιαίτερα εκείνα με υπεραφθονία λιποκυττάρων, παρατηρείται μείωση στα επίπεδα της λεπτίνης. Μέσω της μείωσης αυτής προκαλείται μια αναστρέψιμη μείωση των επιπέδων της θυρεοειδικής δραστηριότητας, του συμπαθητικού τόνου, και της κατανάλωσης ενέργειας στους σκελετικούς μυς ακόμη υπάρχει αύξηση της μυϊκής απόδοσης και του παρασυμπαθητικού τόνου. Το αποτέλεσμα είναι ότι ένα άτομο που έχει χάσει βάρος κάτω από το όριο του φυσιολογικού σωματικού λίπους του, έχει χαμηλότερο βασικό μεταβολικό ρυθμό από ό, τι ένα άτομο στο ίδιο βάρος για το οποίο όμως αυτό είναι και το φυσιολογικό βάρος. Πολλές από αυτές τις αλλαγές αντιστρέφονται με περιφερική χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης προκειμένου να αποκατασταθούν τα επίπεδα της προ της δίαιτας (Ahima RS, 2008)

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Μείωση της λεπτίνης στον ορό του αίματος αλλάζει επίσης την εγκεφαλική δραστηριότητα σε περιοχές που συμμετέχουν στην συναισθηματική και γνωστική λειτουργία και τον έλεγχο της όρεξης, κάτι το οποίο αντιστρέφονται με χορήγηση λεπτίνης. (Ahima RS, 2008)

Η λεπτίνη εγκρίθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2014 για χρήση σε συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης και γενικευμένη λιποδυστροφία (Sinha G, 2014)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΚΡΕΛΙΝΗ

3.1. Ορισμός και περιγραφή της γκρελίνης

Η γκρελίνη, ή αλλιώς η “ορμόνη της πείνας”, είναι μία πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από γκρελινεργικά κύτταρα στον γαστρεντερικό σωλήνα (Sakai T, 2010), και λειτουργεί ως νευροπεπτίδιο του κεντρικού νευρικού συστήματος (Jerlhag E, et. al., 2011). Εκτός από τη ρύθμιση της όρεξης, η γκρελίνη παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κατανομής και του ρυθμού χρήσης ενέργειας (Burger KS & Berner LA, 2014).

Όταν το στομάχι είναι άδειο, εκκρίνεται γκρελίνη. Όταν το στομάχι βρίσκεται σε κατάσταση διάτασης, η έκκριση γκρελίνης σταματά. Δρα επί των υποθαλαμικών κυττάρων του εγκεφάλου, τόσο για την επαγωγή της πείνας, όσο και για την αύξηση της έκκρισης του γαστρικού οξέος και της γαστρεντερικής κινητικότητας, προκειμένου να προετοιμαστεί το σώμα για την πρόσληψη τροφής.

Ο υποδοχέας της γκρελίνης δηλαδή ο υποδοχέας γκρελίνης / αυξητικής εκκριτικής ορμόνης (GHSR), βρίσκεται στα ίδια κύτταρα του εγκεφάλου, όπως και ο υποδοχέας της λεπτίνης, η οποία είναι η ορμόνη κορεσμού και έχει αντίθετα αποτελέσματα από την γκρελίνη (Zigman JM, et. al., 2012). Η γκρελίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αντίληψης της ανταμοιβής στους νευρώνες ντοπαμίνης που συνδέουν την κοιλιακή περιοχή στον επικλινή πυρήνα (μία περιοχή που παίζει ρόλο στην επεξεργασία της σεξουαλικής επιθυμίας, της ανταμοιβής, καθώς και στην ανάπτυξη του εθισμού) (Hyman Se, et. al., 2009). Η γκρελίνη κωδικοποιείται από το γονίδιο GHRL και πιθανώς παράγεται από την διάσπαση του προπροπεπτιδίου γκρελίνης / ομπεστατίνης. Το πλήρους μήκους πεπτίδιο της προ-προγκρελίνης είναι ομόλογο με το πεπτίδιο της προ-μοτιλίνης και ανήκουν και τα δύο στην οικογένεια της μοτιλίνης.

Σε αντίθεση με την περίπτωση πολλών άλλων ενδογενών πεπτιδίων, η γκρελίνη είναι σε θέση να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, καθιστώντας την εξωγενή χορήγηση γκρελίνης μία κλινική θεραπευτική προσέγγιση μοναδικών διαστάσεων (Cyril Y., et. al., 2010).

Η γκρελίνη ανακαλύφθηκε μετά την ανακάλυψη του υποδοχέα της γκρελίνης (που ονομάζεται υποδοχέας εκκριτικής αυξητικής ορμόνης τύπου 1A ή GHSR). Το 1996 έγινε η

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου ανακάλυψη της γκρελίνης και αναφέρθηκε το 1999 (Kangawa K, et. al., 1999). Η ονομασία της ορμόνης βασίζεται στο ρόλο της ως αυξητικής ορμόνης απελευθέρωσης πεπτιδίου.

3.2. Το γονίδιο, τα προϊόντα μεταγραφής και η δομή της γκρελίνης

Από το γονίδιο GHRL παράγεται ένα mRNA στο οποίο βρίσκονται τέσσερα εξόνια. Προκύπτουν πέντε προϊόντα: το πρώτο είναι το πεπτίδιο της προ-προγκρελίνης μήκους 117 αμινοξέων το οποίο είναι ομόλογο με το πεπτίδιο της προμοτιλίνης. Στην συνέχεια διασπάται για να παράγει το επόμενο πεπτίδιο προγκρελίνης το οποίο με την σειρά του διασπάται για να παραχθεί ένα πεπτίδιο γκρελίνης 28 αμινοξέων (μη ακυλιωμένα) και C-γκρελίνη (ακυλιωμένα). Η ομπεστατίνη αποκόπτεται από το ακυλιωμένο πεπτίδιο της C-γκρελίνης (Herington AC, et. al., 2010).

Η γκρελίνη καθίσταται ενεργή μόνο όταν το καπρυλικό (οκτανοϊκό) οξύ συνδέεται μεταμεταγραφικά με την σερίνη στη θέση 3 του ενζύμου O-ακυλοτρανσφεράση της γκρελίνης (GOAT). Το ένζυμο αυτό βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων γκρελίνης στο στομάχι και το πάγκρεας (Castañeda TR, et. al., 2010). Η μη-οκτανοϋλοποιημένη μορφή δεν ενεργοποιεί τον υποδοχέα GHSR αλλά έχει άλλα αποτελέσματα: καρδιακά, αντι-γκρελινικά, διέγερση της όρεξης και αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (van der Lely AJ , 2005). Επιπλέον έχουν παρατηρηθεί και πλευρικές αλυσίδες πλην των οκτανοϋλικών: αυτές μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα γκρελίνης. Ειδικότερα, η δεκανοϋλική γκρελίνη έχει βρεθεί ότι αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της γκρελίνης στο κυκλοφορικό σύστημα σε ποντίκια, αλλά από το 2011 δεν έχει τεκμηριωθεί η παρουσία της σε ανθρώπους (Stengel A & Taché Y, 2011).

3.3.Κύτταρα γκρελίνης

3.3.α. Εντοπισμός της γκρελίνης στον οργανισμό

Τα κύτταρα γκρελίνης βρίσκονται κυρίως στο στομάχι και στο δωδεκαδάκτυλο, αλλά εντοπίζονται επίσης και στη νήστιδα, τους πνεύμονες, τα παγκρεατικά νησίδα, τις γονάδες, τον φλοιό των επινεφριδίων, τον πλακούντα, και το νεφρό. Έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι η γκρελίνη παράγεται τοπικά στον εγκέφαλο (Suckale J & Solimena M, 2008).

3.3.β. Χαρακτηριστικά

Τα κύτταρα της γκρελίνης βρίσκονται σε γαστρικούς αδένες (20% των κυττάρων), σε

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

πυλωρικούς αδένες, και στο λεπτό έντερο. Είναι ωοειδή κύτταρα με κόκκους και έχουν υποδοχείς γαστρίνης (Murakami N et. al. , 2008). Τα κύτταρα της γκρελίνης δεν είναι εντελώς διαφοροποιημένα στο πάγκρεας. Είναι προγονικά κύτταρα τα οποία μπορούν να διαφοροποιηθούν στο πάγκρεας σε κύτταρα τύπου A, κύτταρα PP και βήτα-κύτταρα (Sussel L, et. al., 2012).

3.4. Υποδοχέας της γκρελίνης

Ο υποδοχέας της γκρελίνης GHSR1a (προϊόν εναλλακτικού ματίσματος του υποδοχέα της αυξητικής εκκριντικής ορμόνης, με το προϊόν GHSR1b του εναλλακτικού ματίσματος να είναι ανενεργό) εμπλέκεται στη διαμεσολάβηση μιας ευρείας ποικιλίας βιολογικών αποτελεσμάτων της γκρελίνης. Πιο συγκεκριμένα, ο υποδοχέας της γκρελίνης εμπλέκεται, στην διέγερση της απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης, την αύξηση του αισθήματος της πείνας, την διαμόρφωση της γλυκόζης και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη ρύθμιση της γαστρεντερικής κινητικότητας και εκκρίσεως, την προστασία των νευρωνικών και των καρδιαγγειακών κυττάρων, και τη ρύθμιση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού (Yin Y & Li Y & Zhang W , 2014). Είναι παρούσα σε υψηλή πυκνότητα στον υποθάλαμο και στην υπόφυση, επί του πνευμονογαστρικού νεύρου (παρούσα και στα κυτταρικά σώματα προσαγωγών και στις προσαγωγές νευρικές απολήξεις) και σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα.

3.5. Λειτουργία και μηχανισμός δράσης της γκρελίνης

Η γκρελίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της περίπλοκης διαδικασίας της ενεργειακής ομοιόστασης μέσω της οποίας ρυθμίζεται τόσο η κατανάλωση ενέργειας - ρυθμίζοντας τα σήματα της πείνας – όσο και η παραγωγή ενέργειας - ρυθμίζοντας το ποσοστό της ενέργειας που απαιτείται για παραγωγή ATP, την αποθήκευση λίπους, την αποθήκευση γλυκογόνου, και την βραχυπρόθεσμη απώλεια θερμότητας. Το καθαρό αποτέλεσμα αυτών των διαδικασιών αντικατοπτρίζεται στο βάρος του σώματος, και είναι υπό συνεχή παρακολούθηση και ρύθμιση με βάση τα μεταβολικά σήματα και τις ανάγκες. Σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή, μπορεί να είναι σε ισορροπία ή ανισορροπία. Η επικοινωνία μεταξύ του εγκεφάλου και του γαστρικού συστήματος είναι ένα ουσιαστικό μέρος του συστήματος της ομοιόστασης ενέργειας. Πολλά μονοπάτια επικοινωνίας είναι πιθανά, ένα από αυτά είναι το μονοπάτι της γαστρικής ενδοκυτταρικής πρωτεΐνης mTOR /S6K1 το οποίο μεσολαβεί στην αλληλεπίδραση μεταξύ γκρελίνης, nesfatin και των ενδοκανναβινοειδών γαστρικών συστημάτων καθώς και στα απαγωγά και προσαγωγά νευρικά πνευμονογαστρικά σήματα (Casanueva FF, et. al., 2014).

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Η γκρελίνη και οι απομιμήσεις συνθετικής γκρελίνης (εκκριτικές αυξητικές ορμόνες) οδηγούν στην αύξηση της όρεξης και της μάζας του λίπους με την ενεργοποίηση των υποδοχέων στον τοξοειδή πυρήνα, στον οποίο περιλαμβάνονται νευρώνες του ορεξιογόνου νευροπεπτιδίου Y (NPY). Η αποκρισιμότητα αυτών των νευρώνων στην γκρελίνη είναι ευαίσθητη, τόσο στην λεπτίνη όσο και στην ινσουλίνη. Μέσω της δράσης της γκρελίνης μειώνεται η ευαισθησία των γαστρικών παρασυμπαθητικών προσαγωγών σε μηχανικές μεταβολές, έτσι ώστε να είναι λιγότερο ευαίσθητοι σε διατάσεις του γαστρικού συστήματος (Blackshaw LA, et. al. 2007).

Εκτός από τη λειτουργία της στην ενεργειακή ομοιόσταση, μέσω της γκρελίνης ενεργοποιείται επίσης ο μεσομεταιχμιακός σύνδεσμος χολινεργικών-ντοπαμινεργικών υποδοχέων που σχετίζεται με το αίσθημα της ανταμοιβής. Αυτό είναι ένα κύκλωμα μέσω του οποίου συνδέονται οι αισθήσεις της ηδονής και ενισχύονται οι πτυχές των φυσικών ανταμοιβών όπως στο φαγητό και στις εξαρτησιογόνες ουσίες όπως το αλκοόλ (Engel JA et. al., 2007). Οι υποδοχείς της γκρελίνης που συμμετέχουν σε αυτό το σύστημα, εντοπίζονται σε νευρώνες και η υποθαλαμική σηματοδότηση της γκρελίνης είναι απαραίτητη για το αίσθημα της ανταμοιβής από το αλκοόλ και τα εύγευστα τρόφιμα (Dickson SL, et.al,2012).

Η γκρελίνη βελτιώνει επίσης την ενδοθηλιακή λειτουργία και αναστέλλει προαθηρογονικές αλλαγές σε κυτταρικές καλλιέργειες. Ενεργοποιεί την ενδοθηλιακή ισομορφή της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου σε ένα μονοπάτι που εξαρτάται από διάφορες κινάσες, συμπεριλαμβανομένων των Akt (Jin ZG, et. al., 2008).

Η γκρελίνη έχει συνδεθεί με την επαγωγή της όρεξης και τις συμπεριφορές που σχετίζονται με την σίτιση. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα γκρελίνης στην αιματική κυκλοφορία είναι στα υψηλότερα επίπεδα ακριβώς πριν από ένα γεύμα και στα χαμηλότερα αμέσως μετά. Οι ενέσεις γκρελίνης τόσο σε ανθρώπους όσο και σε αρουραίους αυξάνουν την πρόσληψη τροφής με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Έτσι, όσο περισσότερη ποσότητα γκρελίνης εκκρίνεται, τόσο περισσότερη τροφή καταναλώνεται. Ωστόσο, μέσω της γκρελίνης δεν αυξάνεται το μέγεθος των γευμάτων, μόνο ο αριθμός τους. Οι ενέσεις γκρελίνης επίσης επάγουν την αύξηση των κινήτρων ενός ζώου προς αναζήτηση τροφής αλλά και συμπεριφορές όπως η αύξηση της όσφρησης προς αναζήτηση τροφής και αποθησαύριση των τροφίμων.

Το βάρος του σώματος ρυθμίζεται μέσω της ενεργειακής ισορροπίας, και το ποσό της ενέργειας που λαμβάνεται σε σχέση με την ποσότητα της ενέργειας που δαπανάται για μια εκτεταμένη χρονική περίοδο. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της γκρελίνης συσχετίζονται αρνητικά με το βάρος. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η γκρελίνη λειτουργεί ως σήμα προς την παχυσαρκία, ως ένας αγγελιοφόρος μεταξύ των αποθηκών ενέργειας του σώματος και του

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου εγκεφάλου. Όταν μειώνεται το βάρος ενός ατόμου, αυξάνονται τα επίπεδα γκρελίνης, τα οποία προκαλούν αυξημένη κατανάλωση τροφής και αύξηση του σωματικού βάρους. Από την άλλη πλευρά, όταν σε ένα άτομο παρατηρείται αύξηση βάρους, τότε παρατηρείται ταυτόχρονη πτώση των επιπέδων της γκρελίνης, οδηγώντας σε μείωση στην κατανάλωση τροφής και στην απώλεια βάρους. Αυτό υποδηλώνει ότι η γκρελίνη δρα ως ρυθμιστής του σωματικού βάρους, διατηρώντας συνεχώς το σωματικό βάρος και την αποθηκευμένη ενέργεια ενός ατόμου υπό έλεγχο.

3.6. Τα επίπεδα γκρελίνης στο αίμα

Τα επίπεδα γκρελίνης του αίματος κυμαίνονται στο φάσμα των pmol / l. Μπορούν να μετρηθούν ταυτόχρονα η ενεργή και η συνολική ποσότητα της γκρελίνης (Kangawa K, 2005). Οι συγκέντρωση της γκρελίνης αυξάνεται πριν από το φαγητό και μειώνεται αργότερα, με πιο έντονη μείωση ως απάντηση στην κατανάλωση πρωτεϊνών και υδατανθράκων σε σχέση με τα λιπίδια (Stengel A, Taché Y, 2011).

3.7. Περιοχές δράσης

3.7.α. Γαστρεντερικός σωλήνας

Η γκρελίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των εντερικών κυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων και του οξειδωτικού στρες (Robinson MK, 2008). Καταστέλλει επίσης τους προ-φλεγμονώδεις μηχανισμούς και αυξάνει τους αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς, δημιουργώντας έτσι μια πιθανότητα θεραπευτικής χρήσης της σε διάφορες γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως αυτές της κολίτιδας, της ισχαιμικής βλάβης επαναδιάχυσης, και της σηψαιμίας. Ζωικά μοντέλα σε ασθένειες όπως της κολίτιδας, της ισχαιμικής επαναιμάτωσης, και της σήψης που σχετίζονται με δυσλειτουργία του εντέρου έχουν δείξει ότι επωφελούνται από θεραπευτικές δόσεις της γκρελίνης (Wang P, 2008). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η γκρελίνη έχει αναγεννητική ικανότητα και είναι ευεργετική σε τραυματισμό του βλεννογόνου του στομάχου.

3.7.β. Πάγκρεας

Η γκρελίνη δρα στον υποδοχέα της στο πάγκρεας προκειμένου να αναστείλει την έκκριση

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου
ινσουλίνης η οποία επάγεται από την διέγερση της γλυκόζης. Το όλο σύστημα γκρελίνης (Dag, AG,
GHSR και GOAT) έχει γλυκο-ρυθμιστική δράση (Heppner KM & Tong J, 2014).

3.8. Νευρικό σύστημα

3.8.α. Μάθηση και μνήμη

Ο ιππόκαμπος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην μνήμη και στην μάθηση. Πιο συγκεκριμένα μέσω του ιππόκαμπου στον εγκέφαλο ρυθμίζεται η νοητική προσαρμογή στις μεταβαλλόμενες συνθήκες και η διαδικασία της μάθησης (Pemberton DJ, 2009). και είναι ένα ισχυρό διεγερτικό της αυξητικής ορμόνης. Μοντέλα πειραματόζωων δείχνουν ότι η γκρελίνη μπορεί να εισέλθει στον ιππόκαμπο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, μεταβάλλοντας τις συνδέσεις νευρικών κυττάρων και κατά συνέπεια μεταβάλλοντας τη μάθηση και τη μνήμη. Προτείνεται ότι η μάθηση μπορεί να είναι καλύτερη κατά τη διάρκεια της ημέρας και όταν το στομάχι είναι άδειο, επειδή τα επίπεδα της γκρελίνης είναι υψηλότερα σε αυτές τις χρονικές περιόδους και συνθήκες. Παρατηρείται παρόμοια επίδραση στην ανθρώπινη απόδοση της μνήμης (Horvath TL et. al., 2006).

3.8.β. Κατάθλιψη

Ποντίκια knock-out για την γκρελίνη (που δεν εκφράζουν ποτέ γκρελίνη λόγω γενετικού ανασυνδυασμού) έχουν αυξημένο άγχος ως απόκριση σε μια ποικιλία από στρεσογόνους παράγοντες, όπως είναι το οξύ στρες, η αυτοσυγκράτηση και κοινωνικό άγχος σε πειραματικές συνθήκες. Σε φυσιολογικά ποντίκια, η γκρελίνη μπορεί να τονώσει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων από την πρόσθια υπόφυση (Andrews ZB, 2012).

Έχει αποδειχθεί πως η γκρελίνη έχει συνέπειες στην πρόληψη της κατάθλιψης. Αποδείχθηκαν, μάλιστα, αντικαταθλιπτικές ιδιότητες όταν τα ποντίκια με υψηλά επίπεδα γκρελίνης και τα knock-out ποντίκια για το γονίδιο της γκρελίνης υποβλήθηκαν σε στρες προερχόμενο από φαινόμενο κοινωνικής ήττας και στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε δεξαμενή αναγκαστικής κολύμβησης. Τα ποντίκια με αυξημένα επίπεδα γκρελίνης κολύπησαν περισσότερο από τα knock-out για την γκρελίνη ποντίκια (Zigman JM, et. al., 2008). Τα ποντίκια που δεν παρήγαγαν γκρελίνη παρουσίασαν εντονότερα φαινόμενα κοινωνικού αποκλεισμού. Τα ίδια ποντίκια όμως δεν

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου παρουσιάζουν καταθλιπτικές συμπεριφορές όταν τους χορηγούνται συνταγογραφούμενο αντικαταθλιπτικό, υποδεικνύοντας ότι η γκρελίνη δρα ως βραχυπρόθεσμη φυσική προσαρμογή κατά της κατάθλιψης.

3.8.γ. Η διάρκεια του ύπνου και η παχυσαρκία

Βραχεία διάρκεια ύπνου συνδέεται με υψηλά επίπεδα της γκρελίνης και της παχυσαρκίας. Υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των ωρών του ύπνου και των συγκεντρώσεων της γκρελίνης στο πλάσμα αίματος. Όσο περισσότερο αυξάνονται οι ώρες του ύπνου, τα επίπεδα της γκρελίνης μειώνονται και έτσι μειώνεται και η πιθανότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας (Mignot E, 2004).

3.9. Αναπαραγωγικό σύστημα

Η γκρελίνη έχει ανασταλτικές επιδράσεις επί της εκκριτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH). Αυτό μπορεί να προκαλέσει μείωση της γονιμότητας (Dhillon WS, 2014).

3.9.α. Έμβρυο και νεογνό

Η γκρελίνη παράγεται νωρίς από το εμβρυϊκό πνεύμονα και προωθεί την ανάπτυξη των πνευμόνων. Τα επίπεδα της ενεργούς και της συνολικής γκρελίνης στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης και το βάρος της γέννησης (Kangawa K, 2005).

3.10. Ανοσοποιητικό σύστημα

Τα προϊόντα του γονιδίου της γκρελίνης έχουν αρκετές δράσεις για την οξεία και τη χρόνια φλεγμονή και την αυτοανοσία, με πολλές υποσχόμενες θεραπευτικές εφαρμογές.

3.11. Ανορεξία και Παχυσαρκία

Τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα των παχύσαρκων ατόμων είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα των ατόμων που είναι χαμηλότερου βάρους υποδηλώνοντας ότι η γκρελίνη δεν συμβάλλει στην παχυσαρκία (Klibanski A, 2014). Τα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνονται κατά τη διάρκεια της

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

ημέρας ενώ από τα μεσάνυχτα μέχρι την αυγή είναι μειωμένα στους λεπτότερους ανθρώπους, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπάρχει ένα ελάττωμα στον κερκαδικό ρυθμό των παχύσαρκων ατόμων. Τα επίπεδα της γκρελίνης αντικατοπτρίζουν την απελευθέρωσή της κατά την διάρκεια ενός κερκαδικού ρυθμού, κάτι που μπορεί να διακοπεί από την έκθεση στο φως κατά τη διάρκεια της νύχτας (Fonken LK & Nelson RJ, 2014). Βραχεία διάρκεια ύπνου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε παχυσαρκία, μέσω της αύξησης της όρεξης λόγω ορμονικών αλλαγών. Η έλλειψη ύπνου αυξάνει τα επίπεδα γκρελίνης, και μειώνει τα επίπεδα λεπτίνης. Αμφότερα τα αποτελέσματα αυτά παράγουν αυξημένη πείνα και τάση προς την παχυσαρκία.

3.12. Η ιατρική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μέσω γκρελίνης

Η γκρελίνη δεν είναι εγκεκριμένη από τον FDA για οποιαδήποτε ένδειξη. Έχει αναπτυχθεί και έχει χορηγηθεί σε τρωκτικά και χοίρους, ένα εμβόλιο κατά της παχυσαρκίας το οποίο αναστέλλει τον υποδοχέα γκρελίνης (Galyean ML, 2007).

Η συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα αυξάνεται με την ηλικία και αυτό μπορεί να συμβάλλει στην τάση για αύξηση του σωματικού βάρους (Karasu SR, Karasu TB, 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΓΚΡΕΛΙΝΗ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

4.1. Κατάθλιψη και διαβήτης

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πολλών μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία, μεταβολικά σύνδρομα, τον ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, και το θάνατο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αρκετά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι διαταραχές της διάθεσης μπορεί να αλλάξουν τις περιφερειακές οδούς σηματοδότησης που ρυθμίζουν τις μεταβολικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αφορούν την λεπτίνη και την γκρελίνη.

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και των σχετικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (DMII) και της στεφανιαίας νόσου, έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια. Η παχυσαρκία και οι μεταβολικές διαταραχές αναπτύσσονται μέσω μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης στη Νέα Ζηλανδία, έδειξαν πως ανάμεσα σε 1.037 παιδιά, τα κορίτσια που υπέφεραν από σοβαρή κατάθλιψη στο τέλος της εφηβείας είχαν 2,3 φορές αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας αργότερα στην ενήλικη ζωή (Richardson LP, 2003). Εκτός από την αύξηση του κινδύνου να γίνουν παχύσαρκα, η οξεία καταθλιπτική διαταραχή (MDD) συχνά συνδέεται με άλλες συνοσηρές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολικού συνδρόμου, την αρτηριοσκλήρωση, και τον διαβήτη.

Πολλοί ερευνητές έχουν εξετάσει την πολύπλοκη σύνδεση της οξείας καταθλιπτικής διαταραχής και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη (Ali S, et. al., 2006) στην οποία συμπεριλαμβανόντουσαν πάνω από 51.000 ασθενείς και διαπιστώθηκαν

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

υψηλότερα ποσοστά οξείας καταθλιπτικής διαταραχής σε νοσηλευόμενους ασθενείς με διαβήτη από ότι σε ασθενείς χωρίς διαβήτη. Σε μια προσπάθεια να καθοριστεί η κατεύθυνση της σύνδεσης μεταξύ των καταθλιπτικών διαταραχών και του διαβήτη τύπου II πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη αμφίδρομη μελέτη (Golden SH, 2008) στην οποία αναφέρθηκε, ότι σε ασθενείς χωρίς διαγνωσκόμενο διαβήτη κατά την έναρξη, αυξήθηκαν τα ποσοστά πιθανοτήτων εμφάνισης διαβήτη μετά από 3,2 χρόνια κατόπιν εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Αναφέρθηκε επίσης ότι η αντίστροφη συσχέτιση είναι επίσης βάσιμη: η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II αύξησε τον κίνδυνο καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά την παρακολούθηση 3,1 χρόνια αργότερα. Αυτή η μελέτη προτείνει μια αμφίδρομη συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών της διάθεσης και του διαβήτη, με την παρουσία του ενός παράγοντα να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης του άλλου.

4.2.Λεπτίνη και διάθεση

Η λεπτίνη, είναι μια ορμόνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό, είναι γνωστή για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους (Friedman JM, 2009). Έχει καταδειχθεί ότι η άμεση έγχυση λεπτίνης στην κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας του εγκεφάλου καταστέλλει τη διατροφή, ενώ η μείωση των επιπέδων της λεπτίνης στον υποδοχέα των νευρώνων της κοιλιακής περιοχής της καλύπτρας από χορήγηση παρεμβαλλόμενου RNA, αυξάνει την πρόσληψη τροφής και την κινητική δραστηριότητα (Thurmon JJ, 2006)

4.3. Γκρελίνη, διάθεση και διατροφή

Έχει προταθεί ένας πιθανός ρόλος για την γκρελίνη στη ρύθμιση του στρες που προκαλείται από αλλαγές στη διατροφή και τη συμπεριφορά (Lutter M, 2008) .Το χρόνια στρες είναι ένα προκλινικό μοντέλο το οποίο μοντελοποιεί τα χαρακτηριστικά ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της οξείας καταθλιπτικής διαταραχής, του κοινωνικού άγχους, και του μετατραυματικού στρες. Τα πειραματικά ποντίκια μετά από φαινόμενα χρόνιου στρες εμφάνισαν αυξημένη κατανάλωση τροφίμων. Κατά τη διάρκεια του ίδιου χρονικού διαστήματος, τα επίπεδα της γρελίνης αυξάνονται και παραμένουν αυξημένα μέχρι και τον πρώτο μήνα μετά τον τελευταίο στρεσογόνο παράγοντα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα ποντίκια που στερούνται του υποδοχέα γκρελίνης εμφανίζουν μειωμένη υπερφαγία σε σύγκριση με ποντικούς άγριου τύπου οι οποίοι εκφράζουν φυσιολογικά τον υποδοχέα γκρελίνης και ταυτόχρονα απειλείται η ψυχολογική τους κατάσταση από άγχος (Jaeger LB., 2006).

Αποτελεί σημείο μεγάλου ενδιαφέροντος ο τόπος και ο τρόπος δράσης της γκρελίνης.

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου

Πιστεύεται πως η γκρελίνη λαμβάνει μέρος στα ίδια μονοπάτια σηματοδότησης με την λεπτίνη και δρα κυρίως στο ιππόκαμπο και στην κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας του εγκεφάλου, στους δύο βασικούς ρυθμιστές της διάθεσης και της ανταμοιβής. Η σηματοδότηση της γκρελίνης βελτιώνει τη μνήμη και την μάθηση του χώρου με την αύξηση της πυκνότητας των δενδριτικών συνάψεων στην σπονδυλική στήλη (Jaeger LB, 2006).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα μεταβολικά νοσήματα συχνά συνυπάρχουν με ψυχικές ασθένειες. Πραγματοποιούνται πολλές μελέτες για την αποσαφήνιση των μηχανισμών δράσης τέτοιων αλληλεπιδράσεων. Σε πρόσφατες έρευνες, στις οποίες χρησιμοποιούνται προκλινικά μοντέλα ως απόκριση στο στρες αποκάλυψαν έναν απροσδόκητο ρόλο για την ρύθμιση των συμπτωμάτων της διάθεσης από τις ορμόνες γκρελίνη και λεπτίνη. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν πλέον ένα πιθανό μηχανισμό που συνδέει τη μεταβολική απορύθμιση και το χρόνιο στρες. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να καθορίσουν κατά πόσο το στρες που προκαλείται από τη μείωση των επιπέδων της λεπτίνης και της γκρελίνης συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, του διαβήτη, του μεταβολικού συνδρόμου και της στεφανιαίας καρδιακής νόσου.

Η σεροτονίνη διαδραματίζει με τη σειρά της έναν ακόμη σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και της προσλαμβανόμενης τροφής. Είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο της όρεξης και τη συσσώρευση λίπους. Επιπλέον, επηρεάζει το επίπεδο της πείνας που «νιώθει» ένας οργανισμός καθώς επίσης, και τον μεταβολισμό του λίπους από τα κύτταρα του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα μέσω της σεροτονίνης, δίδεται σήμα στον οργανισμό σχετικά με τις προσλαμβανόμενες θερμίδες, αν θα χρησιμοποιηθούν για καύση ή αν θα αποθηκευτούν ως λίπος, καθώς η αύξηση των επιπέδων της προκαλεί μείωση του λίπους.

Συνοψίζοντας, οι ορμόνες γκρελίνη, λεπτίνη και σεροτονίνη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του σωματικού βάρους και της διάθεσης. Σε κάποιες περιπτώσεις ατόμων και πειραματόζωων που δεν είχαν φυσιολογικά επίπεδα στις ορμόνες αυτές, φάνηκε πως εμφάνισαν συμπτώματα ψυχολογικών διαταραχών λόγω των στρεσογόνων καταστάσεων που βίωναν, με αποτέλεσμα να αυξήσουν την κατανάλωση τροφής και ενέργειας. Επιπλέον, οι παραπάνω ορμόνες συνδέονται με το αίσθημα της ανταμοιβής και της ηδονής σε σχέση με την λήψη εύγευστων τροφών (συνήθως υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες). Είναι σημαντικό να ακολουθείται ένα διαιτολόγιο το οποίο θα βοηθήσει τον ανθρώπινο οργανισμό να διατηρεί τα επίπεδα αυτών των ορμονών σε φυσιολογικές τιμές προκειμένου να αποφεύγονται φαινόμενα όπως οι μεγάλες

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου αυξομειώσεις διάθεσης, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε ακραίες διατροφικές επιλογές (π.χ υπερφαγικά επεισόδια). Παρόλα αυτά, ο τομέας της νευροενδοκρινολογίας και της διατροφολογίας επιδέχεται περεταίρω έρευνα και μελέτη για την αποσαφήνιση και τον πλήρη καθορισμό των λειτουργιών αυτών των ορμονών επί της διάθεσης και της πρόσληψης τροφής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Ευσταθιάδης, Π. (2007). Σημειώσεις Κλινική διατροφή 1, Σητεία.
- 2.Ζαμπέλας, Α. (2007). Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας, ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.
- 3.Κοντογιάννη, Μ. (2004). Ο Πιθανός ρόλος ορμονών του λιπώδους ιστού (Λεπτίνης και Ντιπονεκτίνης) στην οστεοπενία περιεμμηνόπαυσιακών γυναικών. Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής.
- 4.Μάνου Ν. (1997). Βασικά στοιχεία κλινικής ψυχιατρικής, University studio press, Θεσσαλονίκη.
- 5.Χριστοδούλου, Γ.Ν. και συν. (2004). Ψυχιατρική. Αθήνα: Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις.
- 6.Ahima RS (2008). Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J. Clin. Invest.* **118**, 2380–3
- 7.Ahima RS, Flier JS (2000). Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* , **62** ,413–437.
- 8.Alenina N, Kikic D, Todiras M, Mosienko V, Qadri F, Plehm R, Boyt P, Vilianovitch L, Sohr R, Tenner K, Hørtnagl H, Bader M; Kikic; Todiras; Mosienko; Qadri; Plehm; Boyt; Vilianovitch; Sohr; Tenner; Hørtnagl; Bader (2009). Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106** (25): 10332–7.
- 9.Alonso-Vale MI, Andreotti S, Peres SB, Anhô GF, das Neves Borges-Silva C, Neto JC, Lima FB (2005). Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **288** , 805–812.
- 10.Alwan, A., Reefhuis, J., Rasmussen, S.A. Richard S.M. Olney, M. and Friedman, J.M. Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. Study for the National Birth Defects Prevention Study. *New England Journal of Medicine*, 356:2684-2692.
- 11.American Psychiatric Association (2007). Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. 2nd ed.

12. Anifandis G, Koutselini E, Louridas K, Liakopoulos V, Leivaditis K, Mantzavinos T, Sioutopoulou D, Vamvakopoulos N (2005). Estradiol and leptin as conditional prognostic IVF markers. *Reproduction*, **129**, 531–534.
13. Atcha Z, Chen WS, Ong AB, Wong FK, Neo A, Browne ER, Witherington J, Pemberton DJ (2009). Cognitive enhancing effects of ghrelin receptor agonists, *Psychopharmacology*, **206** (3), 415–27.
14. Atcha Z, Chen WS, Ong AB, Wong FK, Neo A, Browne ER, Witherington J, Pemberton DJ (2009). Cognitive enhancing effects of ghrelin receptor agonists. *Psychopharmacology*, **206**, 415–27.
15. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*, **394**, 790–793.
16. Banks WA, Farr SA, Morley JE (2006). The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaptation?. *Physiol. Behav.* **88**,(3): 244–8.
17. Banks, W. (2002). Extent and Direction of Ghrelin Transport Across the Blood-Brain Barrier Is Determined by Its Unique Primary Structure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **302**, 822-827.
18. Bedendi I, Alloatti G, Marcantoni A, Malan D, Catapano F, Ghi C, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G (2003), Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin, *European Journal of Pharmacology*, **476**, 87–95.
19. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmöhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, Prager G (2010). Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obesity Surgery*, **20**, 535–40.
20. Brennan AM, Mantzoros CS (2006). "Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology--emerging clinical applications". *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2** (6): 318–27.
21. Burger KS, Berner LA (2014). A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behavior. *Physiology & Behavior*, **136**, 121–7.
22. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP (2001). "Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action?". *J. Leukoc. Biol.* **69** (3): 414–8.
23. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV (1996). "Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in

Η επίδραση της λεπτίνης, γκρελίνης και σεροτονίνης στην διατροφή και στην ψυχολογία του ανθρώπου obesity: a possible mechanism for leptin resistance". *Lancet*, **348**, 159–61.

24.Castapeda TR, Tong J, Datta R, Culler M, Tschöp MH (2010), Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism, *Frontiers in Neuroendocrinology*, **31**, 44–60.

25.Chin-Chance C, Polonsky KS, Schoeller DA (2000). Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2685–2691.

26.Comninou AN, Jayasena CN, Dhillon WS (2014). The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum. Reprod. Update*, **20**, 153–74.

27.Comninou AN, Jayasena CN, Dhillon WS (2014). The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Human Reproduction Update*, **20**, 153–74

28.Cone, J., Roitman, J. and Roitman, M. (2015). Ghrelin regulates phasic dopamine and nucleus accumbens signaling evoked by food-predictive stimuli. *J. Neurochem.*, **133**, 844-856.

29.Copinschi G (2005). Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essential psychopharmacology*, **6**, 341–7.

30.Copinschi G, Leproult R, Spiegel K (2014). The important role of sleep in metabolism. *Front Horm Res*, **42**, 59–72.

31.Cummings DE, Shannon MH (2003). Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **88**, 2999–3002.

32.Citti F, Thivener E, Fligny C, et al. (2003). Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (23): 13525–30.

33.de Salles BF, Simão R, Fleck SJ, Dias I, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E (2010). Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med*, **31**, 441–450.

34.de Wit R, Aapro M, Blower PR; Aapro; Blower (2005). Is there a pharmacological basis for differences in 5-HT₃-receptor antagonist efficacy in refractory patients?. *Cancer Chemother Pharmacol*, **56** (3), 231–8.

35.Di Marzo V (2008). The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, **51**, 1356–67.

36.Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger

LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance, *Nature Neuroscience*, **9** (3), 381–8

37.Doherty GH, Beccano-Kelly D, Yan SD, Gunn-Moore FJ, Harvey J (2013). Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid β . *Neurobiol. Aging*, **34**, 226–37.

38.Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM; Isbister; Sibbritt; Dawson; Whyte (2003). "The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity". *QJM*. **96** (9): 635–42.

39.Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Jobst EE, Tonelli-Lemos L, Billes SK, Glavas MM, Grayson BE, Perello M, Nillni EA, Grove KL, Cowley MA (2007). Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metab.* **5** (3): 181–194.

40.Farr SA, Banks WA, Morley JE (2006). Effects of leptin on memory processing. *Peptides*, **27**, 1420–5.

41.Folgueira C, Seoane LM, Casanueva FF (2014). The brain-stomach connection. *Frontiers of Hormone Research*, **42**, 83–92.

42.Fonken LK, Nelson RJ (2014), The effects of light at night on circadian clocks and metabolism, *Endocrine Reviews*, **35**, 648–70.

43.Fonken LK, Nelson RJ (2014). The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocrine Reviews*, **35**, 648–70.

44.Food and Drug Administration Public Health Advisory. (2010)

45.Frost M, Andersen TE, Yadav V, Brixen K, Karsenty G, Kassem M; Andersen; Yadav; Brixen; Karsenty; Kassem (2010), Patients with high-bone-mass phenotype owing to Lrp5-T253I mutation have low plasma levels of serotonin, *J Bone Miner Res.*, **25** (3), 673–5.

46.Fukumoto K, Nakahara K, Katayama T, Miyazatao M, Kangawa K, Murakami N (2008). Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **374**, 60–3.

47.Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, Smith RG, Cunningham GR, Marcelli M (2005). Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**, 2920–6.

- 48.Hamrick MW, Ferrari SL (2008). Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int*, **19**, 905–912.
- 49.Heppner KM, Tong J (2014). Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **171** (1): R21–32.
- 50.Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M (2004), Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ, *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*
- 51.Johnson MP, Hoffman AJ, Nichols DE; Hoffman; Nichols (1986). "Effects of the enantiomers of MDA, MDMA and related analogues on [3H]serotonin and [3H]dopamine release from superfused rat brain slices". *Eur. J. Pharmacol.* **132** (2–3): 269–76
- 52.Kalat, J.W. (2001). Βιολογική Ψυχολογία. USA: Brooks / Cole Publishing Company.
- 53.Kang SG, Lee HJ, Park YM, Choi JE, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L (2008). Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **32**, 160–3.
- 54.Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, **402**, 656–60.
- 55.Kus I, Sarsilmaz M, Colakoglu N, Kukne A, Ozen OA, Yilmaz B, Kelestimur H (2004). Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells: an immunohistochemical study. *Physiol Res*, **53** , 403–8.
- 56.Lam, D. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **97**, 84-91.
- 57.Louik, C., Lin, AE., Werler, MM., Hernández-Díaz, S. Mitchell, AA. (2007). First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine* 356:2675-2683.
- 58.Mabuchi T, Yatsuya H, Tamakoshi K, Otsuka R, Nagasawa N, Zhang H, Murata C, Wada K, Ishikawa M, Hori Y, Kondo T, Hashimoto S, Toyoshima H (2005). Association between serum leptin concentration and white blood cell count in middle-aged Japanese men and women. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, **21**, 441–447
- 59.Madej T (1998). Considerations in the use of lipid-based drug products. *J Intraven Nurs*, **21**,

326.

60.Marazziti, D., Akiskal, H., Rossi, A., Cassano, GB. (1999). Alteration of the platelet serotonin transporter in romantic love. *Psychological Medicine*, 29(3):741-745.

61.Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **26**, 1407–1433.

62.Mars M, de Graaf C, de Groot CP, van Rossum CT, Kok FJ (2006). Fasting leptin and appetite responses induced by a 4-day 65%-energy-restricted diet. *International journal of obesity* , **30** , 122–128.

63.Martin A, David V, Malaval L, Lafage-Proust MH, Vico L, Thomas T (2007). Opposite effects of leptin on bone metabolism: a dose-dependent balance related to energy intake and insulin-like growth factor-I pathway. *Endocrinology*, **148**, 3419–25.

64.Martin Wabitsch, M.D., Ph.D., Jan-Bernd Funcke, M.Sc., Belinda Lennerz, M.D., Ursula Kuhnle-Krahl, M.D., Georgia Lahr, Ph.D., Klaus-Michael Debatin, M.D., Petra Vatter, Ph.D., Peter Gierschik, M.D., Barbara Moepps, Ph.D.,and Pamela Fischer-Posovszky, Ph.D (2015). Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 48-54.

65.Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, **387** , 903–8.

66.Moynihan AT, Hehir MP, Glavey SV, Smith TJ, Morrison JJ (2006). Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **195**, 504–509.

67.Munsch, S., Michael, T., Biedert, E., Meyer, A. and Margraf, J. (2008). Negative mood induction and unbalanced nutrition style as possible triggers of binges in binge eating disorder (BED). *Eat Weight Disord*, **13**, 22-29.

68.Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H (2006). Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity (Silver Spring)* , **14** ,1832–1838.

69.Pan H, Guo J, Su Z (May 2014). "Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity". *Physiology & Behavior* **130**: 157–169.

- 70.Paracchini V, Pedotti P, Taioli E (2005). Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 101–14.
- 71.Rang, HP., Dale, MM., Ritter, JM., Moure, PH. (2007). Φαρμακολογία. Παρασιάνου Α.Ε.
- 72.Roth JD, Roland BL, Cole RL, Trevaskis JL, Weyer C, Koda JE, Anderson CM, Parkes DG, Baron AD (2008), Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*
- 73.Rozenblit-Susan, S., Chapnik, N., Genzer, Y. and Froy, O. (2015). Serotonin suppresses food anticipatory activity and synchronizes the food-entrainable oscillator during time-restricted feeding. *Behavioural Brain Research*, **297**, 50-154.
- 74.Savelieva KV, Zhao S, Pogorelov VM, et al. (2008). Bartolomucci A, ed., Genetic disruption of both tryptophan hydroxylase genes dramatically reduces serotonin and affects behavior in models sensitive to antidepressants. *PLoS ONE* **3** (10): e3301.
- 75.Seim I, Amorim L, Walpole C, Carter S, Chopin LK, Herington AC (2010), Ghrelin gene-related peptides: multifunctional endocrine / autocrinen modulators in health and disease, *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **37** (1) ,125–131.
- 76.Shapiro A, Mu W, Roncal C, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ (2008),Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp.Physiol.* **295** (5): R1370–R1375.
- 77.Stengel A, Tacht Y (2012). Ghrelin - a pleiotropic hormone secreted from endocrine x/a-like cells of the stomach, *Frontiers in Neuroscience*, **6**, 24.
- 78.Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, **83**, 1263–71.
- 79.Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. (2005). Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics.*, **15** , 195–200.
- 80.Torday JS, Rehan VK (2006). Up-regulation of fetal rat lung parathyroid hormone-related protein gene regulatory network down-regulates the Sonic Hedgehog/Wnt/beta-catenin gene regulatory network. *Pediatr. Res.*, **60** , 382–8.
- 81.Tyler VE (1958). Occurrence of serotonin in a hallucinogenic mushroom. *Science* **128** (3326):

718.

82.Vasselli JR (2008),Fructose-induced leptin resistance: discovery of an unsuspected form of the phenomenon and its significance. Focus on "Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding,., *Am. J. Physiol. Regul. Integr.Comp. Physiol.* **295** (5): R1365–R1369.

83.Vizcarra JA, Kirby JD, Kim SK, Galyean ML (2007). Active immunization against ghrelin decreases weight gain and alters plasma concentrations of growth hormone in growing pigs. *Domestic Animal Endocrinology*, **33**, 176–89.

84.Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L (2001). Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* **50** (12): 2786–2791.

85.Wee NJ, van Veen JF, Stevens H, van Vliet IM, van Rijk PP, Westenberg HG (May 2008). "Increased serotonin and dopamine transporter binding in psychotropic medication-naive patients with generalized social anxiety disorder shown by 123I-beta-(4-iodophenyl)-tropane SPECT". *Journal of Nuclear Medicine*. 49 (5): 757–63.

86.Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR (2000), The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion, *Endocrinology* **141**, 4325–8.

87.Xi-Li Yang, (2015). Potentiation of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine-induced hyperthermia by harmaline and the involvement of activation of 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *Neuropharmacology*, **89**, 342-351.

88.Yin Y, Li Y, Zhang W (2014), The growth hormone secretagogue receptor: its intracellular signaling and regulation, *International Journal of Molecular Sciences* , **15**, 4837–55.