

MAŁGORZATA STRZAŁKA, TOMASZ BRZozowski, STANISŁAW JAN KONTUREK

*Katedra Fizjologii
Wydział Lekarski
Grzegórzecka 16, 31-531 Kraków
E-mail: mbstrzal@cyf-kr.edu.pl
mpbrzozo@cyf-kr.edu.pl*

OŚ MÓZGOWO-JELITOWA W REGULACJI APETYTU

Dwukierunkowa oś mózgowo-jelitowa spełnia istotną rolę w regulacji funkcjonowania jelit. Bodźce, które pochodzą z narządów zmysłu, jak np.: dźwięk, obrazy, zapach, czucie trzewne i somatyczne, ulegają modyfikacji w ośrodkowym układzie nerwowym za pomocą wiedzy, pamięci emocji, a następnie docierają przez rdzeń kręgowy, układ autonomiczny do tzw. enterycznej części układu nerwowego (ang. enteric nervous system, ENS), wpływając na motorykę, procesy wydzielnicze, immunologiczne, a także przepływ krwi w przewodzie pokarmowym (MACH 2004) (Ryc. 1).

Na obu biegunach osi uwalniane są neurotransmitery oraz peptydy neuroregulacyjne pełniące funkcję przekaźnikową (KOPACZEWSKA i współaut. 2004). W neurohormonalnej regulacji łaknienia udział biorą liczne hormony przewodu pokarmowego, tkanki tłuszczowej, gruczołów dokrewnych, peptydy ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza struktury podwzgórza, a także liczne neuroprzekaźniki. Dzielą się one na substancje pobudzające apetyt (oreksygeniczne) oraz zmniejszające apetyt (anoreksygeniczne) (KARLIK i współaut 2007) (Tabela 1).

Podstawowe, dotąd poznane mechanizmy obwodowe (KONTUREK i współaut 2004) regulacji przyjmowania pokarmu obejmują: eneterohormony, takie jak grelina, stymulująca apetyt i uwalniana przez komórki śluzówki opróżnionego żołądka (KONTUREK i CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ 2004), oraz leptyna, wydzielana przede wszystkim przez żołądek i trzustkę, hamująca łaknienie. Pośród innych hormonów kortykoliberyna, która jest szeroko

rozpowszechniona w ośrodkowym układzie nerwowym i odpowiada za spadek apetytu, oraz neuropeptydy zwane oreksynami (A oraz B), uwalniane z neuronów aferentnych jelita, i działające na receptory na komórkach nerwowych (OX R1), zwiększając apetyt w podobnym mechanizmie jak grelina (KONTUREK i CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ 2004). Ponadto szereg peptydów takich jak: peptyd YY, polipeptyd trzustkowy PP, glukagonopodobny peptyd 1, cholecystokinina oraz neuropeptyd Y(NPY) zwiększa również łaknienie i w ten sposób bierze udział w kontroli apetytu.

Grelina jest niedawno odkrytym hormonem białkowym, wytwarzanym przede wszystkim przez ścianę żołądka, a zwłaszcza jej błonę śluzową (INUI i współaut 2004), w odpowiedzi na zwiększenie metabolicznej wydajności organizmu. Hormon ten wytwarzany jest przez komórki X/A, stanowiące 20% populacji komórek endokrynnych błony śluzowej żołądka. Są to komórki otoczone siecią naczyń włosowatych okolicy blaszki właściwej błony śluzowej żołądka. Przynależą do grupy komórek zamkniętych, t.j. takich które nie mają łączności ze światłem żołądka, i odbierają bodźce parakrynnne oraz endokrynnne (KEMPA i KRZYŻANOWSKA-ŚWI-NIARSKA 2002). Receptory greliny obecne są w podwzgórzu, pniu mózgu, przysadce mózgowej, sercu, przewodzie pokarmowym i adipocytach. Grelina stymuluje przyjmowanie pokarmu poprzez aktywację neuronów NPY/AgRP w jądrze łukowatym i neurony w części bocznej podwzgórza, które produkują oreksyny. W stanie głodu stężenie greliny w osoczu wzrasta, powodując narastające uczu-



Ryc. 1. Oś mózgowo-jelitowa.

cie głodu, natomiast po przyjęciu pokarmu jej poziom szybko maleje. W prowadzonych badaniach udowodniono hamujący wpływ glukozy oraz insuliny na uwalnianie greliny. Stwierdzono, że dożylnie podawanie greliny u ludzi ma wpływ na zwiększenie apetytu i pobieranie pokarmu o około 28%, nie wpływając przy tym na poziom sytości. Stężenie greliny w surowicy rośnie w przypadku niedożywienia oraz anoreksji. U osób otyłych stężenie greliny w surowicy jest niższe aniżeli u osób szczupłych i koreluje ono ujemnie ze wskaźnikiem masy ciała (ang. body mass index, BMI) (CUMMINGS i współprac. 2001). Stwierdzono wzrost stężenia greliny po redukcji masy ciała, co może stanowić mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, zapobiegającego dalszemu obniżeniu jej stężenia. Wykazano, iż u ludzi otyłych spożywanie posiłków nie prowadzi do zmniejszenia stężenia greliny, ale przyczynia się do zaburzonego odczuwania sytości po posiłku, co powoduje spożywanie przez nich zwiększonej ilości pokarmów. Wydzielanie greliny hamowane jest przez dietę bogatotłuszczową, pobudzenie nerwu błędnego oraz somatostatynę, interleukinę 1 β i, hormon wzrostu (INUI i współprac. 2004).

Leptyna jest białkiem, wydzielanym przez komórki tkanki tłuszczowej, adipocyty, do krwiobiegu (ROMEJKO-CIEPIELEWSKA i NIEMCZYK 2009), a miejscem jej działania w ośrodkowym układzie nerwowym są jądra podwzgórza, które spełniają rolę ośrodka integrującego bodźce płynące z autonomicznego układu nerwowego, części mózgowia oraz z przewodu pokarmowego (SKOCZYŁAS i WIĘCEK 2006). Receptor dla leptyny występuje w kilku izoformach. Hormon ten ulega ekspresji głównie w mózgu, a szczególnie w podwzgórzu. Występuje także w trzustce, wątrobie, nerkach i gonadach. Poziom leptyny we krwi zależy głównie od ilości tkanki tłuszczowej i jest skorelowany z wartością BMI oraz ilością tkanki tłuszczowej. Poziom leptyny jest podwyższony u osób otyłych bez niewydolności nerek.

Dzieje się tak najprawdopodobniej w wyniku oporności na leptynę, która jest spowodowana zredukowanym transportem leptyny przez barierę krew-mózg. U osób z prawidłową funkcją nerek stężenie leptyny jest odzwierciedleniem ilości tkanki tłuszczowej (ROMEJKO-CIEPIELEWSKA i NIEMCZYK 2009). Leptyna ma działanie gastroprotektoryjne oraz hamuje żołądkowe wydzielanie greliny. Leptyna i grelina to substancje antagonistyczne działające przez wspólną oś mózgowo-jelitową. Podobnie jak insulina, leptyna hamuje uczucie głodu oraz przyjmowanie pokarmu (KONTUREK i CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ 2004). Stężenie leptyny w osoczu, pomimo jej hamującego wpływu na apetyt, jest proporcjonalne do zawartości tkanki tłuszczowej. Spośród kilku hipotez patogenetyzmy otyłości przeważa pogląd, że otyłość jest m.in. następstwem oporności organizmu, w tym ośrodka sytości w podwzgórzu, na działanie leptyny (WU i KRAL 2004).

Kortykoliberyna CRH, to 41-amino-kwasowy peptyd. Najwięcej komórek zawierających CRH znajduje w jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN). Wydzielanie kortykoliberyny w tej strukturze mózgu jest związane z aktywacją osi podwzgórzowo-

Tabela 1. Peptydy regulujące łaknienie.

Peptydy regulujące łaknienie	
Oreksygeniczne	Anoreksygeniczne
Noradrenalina	Serotonina, Dopamina
Dynorfina	Leptyna
Beta-endorfiny	Cholecystokinina (CCK)
Galanina	Kortykoliberyna (CRH)
Somatoliberyna (GHRH),	Hormon stymulujący melatoninę (alfa-MSH)
Hormon melanocytotropowy (MCH)	Peptyd glukagonopodobny (GLP1)
Neuropeptyd Y	Insulina
Actin-Related Protein (ARP)	Wazopresyna
Grelina	Cocaine and Amphetamine regulated transcripts (CART)
Oreksyna A i B	Interleukiny: IL1, IL6
Kanabinoidy	Tumor Necrosis Factor (TNF-alfa)

(wg KONTUREK i CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ 2004)

przysadkowo-nadnerczowej, pośredniczącej w wywołaniu fizjologicznej odpowiedzi na stres. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, iż podanie CRH oraz innych ligandów należących do kortykoliberyny, powoduje zahamowanie łaknienia, a nawet ostry stan anorektyczny. Zahamowanie uczucia głodu zostaje zniesione w wyniku zastosowania selektywnego antagonisty CRHR 2. Efektu takiego nie obserwuje się po zastosowaniu selektywnego antagonisty CRHR 1. Wydaje się, że wykorzystanie agonistów receptora CRH typu 2 może być skuteczne w leczeniu otyłości, nie wpływając zarazem na pojawienie się niepożądanych reakcji związanych ze stresem, natomiast antagoniści tego typu receptora mogą mieć znaczenie w leczeniu zaburzeń odżywiania związanych z lękiem, na przykład tych powiązanych z jadłowstrętem psychicznym (PELLEYMOUNTER i współaut. 2000).

Oreksyny A i B, zwane hipokretynami 1 i 2, to niedawno odkryte neuropeptydy o nie w pełni wyjaśnionym działaniu fizjologicznym. Są one głównie syntetyzowane w neuronach znajdujących się w rejonie bocznego podwzgórza, chociaż aksony uwalniające te hormony, docierają jednakże niemal do wszystkich struktur ośrodkowego układu nerwowego (MARTYŃSKA 2007). Badania nad

oreksynami wykazały, że układ oreksynowy bierze udział w krótkoterminowej regulacji przyjmowania pokarmów poprzez zwiększenie apetytu i przeciwdziałanie anoreksji. Świadczą o tym wyniki eksperymentów przeprowadzonych głównie na modelach zwierzęcych, w których po dokomorowym podaniu oreksyny wzrastała ilość przyjmowanego pokarmu oraz masa ciała. U zwierząt pozbawionych receptorów oreksynowych lub u zwierząt transgenicznnych, które nie wytwarzały żadnej z oreksyn, zmniejszało się łaknienie i następował znaczący spadek masy ciała (SIEGEL i współaut. 2001).

Peptyd PYY, nazywany czasem peptydem tyrozyna-tyrozyna, wyizolowany został z ekstraktów szczurzej okrężnicy w 1982 r. Jego nazwa pochodzi od cząsteczki tyrozyny, w nomenklaturze międzynarodowej określanej jako Y, znajdującej się zarówno na końcu C, jak i N peptydu. Peptyd PYY, to linearna cząsteczka 36-aminokwasowa, wchodząca w skład rodziny polipeptydów trzustkowych. W 1993 r. po raz pierwszy stwierdzono, iż podanie tego peptydu dożylnie hamuje przyjmowanie pokarmu (OKADA i współaut. 1993). Wydzielanie PYY z komórek jelita jest wprost proporcjonalne do kaloryczności spożytego pokarmu. Za stymulatory wydzielania PYY uważa się lipidy i węglowodany pokar-

mowe. Stężenie peptydu YY wzrasta 15 min po jedzeniu, godzinę po – osiąga maksimum i pozostaje podwyższone przez następne 6 godzin. W tym czasie składniki odżywcze mogą dotrzeć do światła jelita. Stężenie PYY jest najniższe rano i wzrasta po każdym posiłku, zależnie od liczby spożytych kalorii. Poziom PYY wzrasta podczas śniadania i osiąga najwyższe stężenie kilka godzin po obiedzie (KONTUREK i współaut. 2004). Wydaje się, że PYY jest głównym czynnikiem hamującym apetyt po posiłku. Wydzielenie PYY jest regulowane przez czynniki zarówno humoralne, jak też nerwowe, a także miejscowe, takie jak perystaltyka czy obecność składników pokarmowych w świetle jelita. Stwierdzono, iż posiłki izokaloryczne, które składają się z tłuszczów, mocniej pobudzają wydzielanie PYY niż posiłki zawierające białka czy węglowodany (STANLEY i współaut. 2004). Peptyd YY może zmniejszać apetyt poprzez hamowanie motoryki jelit. Uwalnianie PYY zachodzi pod wpływem bodźców pokarmowych, które indukują sygnały, podobnie jak w przypadku innych enterogastronów, a następnie są odbierane i przesyłane przez zakończenia aferentnych włókien nerwu błędnego, do ośrodków pokarmowych w podwzgórzu (WYNNE i współaut. 2004).

Polipeptyd trzustkowy PP wydzielany jest głównie przez komórki znajdujące się na obrzeżach wysp trzustkowych, przede wszystkim w odpowiedzi na spożycie posiłku. Jego stężenie jest proporcjonalne do liczby spożytych kalorii. Na wydzielanie tego peptydu mogą wpływać też inne czynniki, takie jak: stężenie glukozy, stopień rozciągania ścian żołądka, napięcie układu przywspółczulnego oraz hormony jelitowe (STANLEY i współaut. 2004). Na podstawie przeprowadzonych badań doświadczalnych stwierdzono, że obwodowe podanie PP zmniejsza pobieranie pokarmu i zużycie tlenu, spowalnia opróżnianie żołądka oraz pobudza układ współczulny u myszy. Natomiast ośrodkowe podawanie PP wzmacnia apetyt oraz opróżnianie żołądka. W badaniach u ludzi stwierdzono także, iż obwodowe podawanie PP hamuje apetyt, nie wpływając przy tym na opróżnianie żołądka. Taki stan utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu PP i zmniejsza spożycie kalorii o 21,8%. Białko PP hamuje również wydzielanie trzustkowe oraz perystaltykę przewodu pokarmowego.

Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1) powstaje w wyniku posttranslacyjnej modyfikacji dużej cząsteczki prekursorowej, proglu-

kagonu. Modyfikacja ta zachodzi w obrębie komórek L jelita krętego, okrężnicy, komórek A trzustki oraz w licznych obszarach ośrodkowego układu nerwowego: podwzgórzu, wzgórzu, przysadce i rdzeniu przedłużonym. Spożycie pokarmu, który jest szczególnie bogaty w węglowodany, powoduje wydzielanie GLP-1, którego głównym zadaniem jest stymulacja wydzielania insuliny. Uwolnienie aktywnych form GLP-1 z jelita następuje w krótkim czasie od spożycia posiłku, co wskazuje na fakt, że proces ten jest niezależny od kontaktu treści pokarmowej z komórkami L. Dominuje pogląd, iż na wydzielanie peptydu wpływ mają raczej sygnały nerwowe oraz humoralne pochodzące z bliższych fragmentów jelita.

Działanie GLP 1 obejmuje m.in. hamowanie wydzielania kwasu solnego, opróżniania żołądka oraz uwalniania glukagonu, a ponadto zwiększanie uczucia sytości i pobudzanie poposiłkowego uwalniania insuliny. Działając poprzez ośrodkowy układ nerwowy, GLP-1 powoduje zmniejszenie przyjmowania pokarmu (KOCEŁAK i współaut. 2009). Dowiedziano, że GLP-1 działa anorektycznie u zwierząt i ludzi. U szczurów po dokomorowym podaniu GLP-1 następowało, zależne od dawki, zmniejszenie przyjmowania pokarmów, odwracalne po podaniu antagonisty dla receptora GLP-1, eksendyny 9-39. Dożylnie podanie GLP-1 u ludzi, zarówno szczupłych, jak i otyłych, oraz cierpiących na cukrzycę, powodowało krótkotrwałe uczucie sytości (GUTZWILER i współaut. 1999).

Cholecystokinina (CCK) jest produkowana przez wyspecjalizowane komórki I systemu wewnątrzwydzielniczego APUD dwunastnicy oraz jelita cienkiego. CCK aktywuje receptory CCK₁ zlokalizowane na neuronach aferentnych nerwów błędnych. Potwierdzają to badania które wykazały, iż podprzeponowa wagotomia znosi anorektyczne działanie egzogennie podawanej CCK. Zahamowanie aktywności receptorów CCK₁ przez swoisty bloker tych receptorów, znosi efekt anorektyczny, wywołany podawaniem egzogennej CCK (KONTUREK i CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ 2004). Wzrost wydzielania tego hormonu obserwuje się zwłaszcza w odpowiedzi na spożycie białek i tłuszczów. Część wydzielanej CCK przenika do krwi i pobudza trzustkę do sekrecji enzymów trawiennych uwalnianych do dwunastnicy i przyspiesza opróżnianie pęcherzyka żółciowego. Ponadto, w związku z homologią w stosunku do gastryny, CCK stymuluje wydzielanie kwasu w żołądku i spowalnia

opróżnianie żołądka przez zahamowanie aktywności motorycznej okolicy przedodźwernikowej żołądka (*antrum*) oraz dwunastnicy. Pobudza także motorykę jelita cienkiego, natomiast hamuje motorykę jelita grubego (LITTLE i współaut. 2005). Uważa się, że uwolnienie CCK hamuje łaknienie, stanowiąc sygnał nakazujący zakończenie spożywania pokarmu, natomiast podawanie egzogennej CCK dawkozależnie, zmniejsza przyjmowanie pokarmu u gryzoni. Anorektyczne działanie podawanej dożylnie egzogennej CCK stwierdzono zarówno u osób szczupłych jak i otyłych.

Neuropeptyd Y (NPY) jest 36-amino-kwasowym peptydem, który występuje w licznych strukturach ośrodkowego układu nerwowego, a szczególnie w korze mózgowej, prążkowie, jądrze migdałowatym oraz

podwzgórzu. NPY działa przez co najmniej cztery podtypy receptorów: Y1, Y2, Y4 (LIN i współaut. 2004). Neuropeptyd Y należy do hormonów pobudzających łaknienie, co stwierdzono w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, u których po podaniu tego peptydu do otrzewnej zaobserwowano znaczny wzrost ilości spożywanego pokarmu.

Podsumowując, oś mózgowo-jelitowa pełni istotną rolę w mechanizmie regulacji apetytu na poziomie zarówno ośrodkowego układu nerwowego, jak i efektorów obwodowych, jakimi są narządy przewodu pokarmowego, za pośrednictwem aferentnych i eferentnych dróg nerwowych układu autonomicznego i wydzielanych hormonów.

BRAIN-GUT AXIS IN APPETITE REGULATION

Summary

Brain-gut axis is of great importance in regulation of appetite and gastrointestinal functions. Impulses coming from sense organs such as sight, sound and smell are modified in central nervous system and then they are transmitted to enteric nervous system (ESN) through efferent pathways involving the spinal cord and the autonomic nervous system. There are many hormones, peptides and neurotransmitters involved in the neurohormonal regulation of appetite among them the predomi-

nant role is attributed to enterohormones such as: ghrelin, leptin, corticotiberin (CRH), neuropeptides orexins and peptides such as peptide YY, human pancreatic polypeptide (PP), glucagon-like peptide-1 (GLP 1), cholecystokinin (CCK) and neuropeptide Y (NPY). The short overview presents the advances in our understanding of brain-gut axis with major focus being addressed to the recent developments in the control of appetite by brain centers and the central as well as peripheral hormonal mechanisms.

LITERATURA

- CUMMINGS D. E., PURNELL J. Q., FRAYO R. S., SCHMIDDOVA K., WISSE B. E., WEIGLE D. S., 2001. *A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans*. Diabetes 50, 1714-1719.
- GUTZWILLER J. P., DREWE J., GOKE B., SCHMIDT H., ROHRER B., LAREIDA J., BEGLINGER C., 1999. *Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2*. Am. J. Physiol. 276, R1541-R1544.
- INUI A., ASAKAWA A., BOWERS C. Y., MANTOVANI G., LAVIANO A., MEGUID M. M., 2004. *Ghrelin, appetite and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ*. FESEB J. 18, 439-456.
- KARLIK A., NIEDZIELA M., KORMAN E., 2007. *Układ kortykoliberyny – rola w regulacji łaknienia*. Endokrynologia pediatria 6, 1-2.
- KEMPA A., KRZYŻANOWSKA-ŚWINIARSKA B., 2002. *Nowy hormon przewodu pokarmowego – ghrelin i jego potencjalne zastosowanie w klinice*. Pol. Arch. Med. Wewn. 6, 1233-1238.
- KOCŁAK P., ZAHORSKA-MARKIEWICZ B., OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M., 2009. *Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu*. Endokrynologia Polska 60, 297-301.
- KONTUREK S. J., CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ M., 2004. *Rola osi mózgowo-jelitowej w kontroli przyjmowania pokarmu aspekty teoretyczne i praktyczne*. Pediatria Współczesna, Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka 6, 351-359.
- KONTUREK S. J., KONTUREK J. W., PAWLIK T., BRZOSOWSKI T., 2004. *Brain-gut axis and its role in control of food intake*. J. Physiol. Pharmacol. 55 (Suppl. 2), 137-154.
- KOPACZEWSKA M., KOPACZEWSKI B., CICHY W., NOWAK S., 2004. *Ból trzewny w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego*. Pediatria Współczesna 6, 369-372.
- LIN S., BOEY D., HERZOG H., 2004. *NPY and receptors: lessons from transgenic and knockout models*. Neuropeptides 38, 189-200.
- LITTLE J., HOROWITZ M., FEINLE-BISSET C., 2005. *Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation*. Obes Rev. 6, 297-306.
- MACH T., 2004. *The brain gut axis in irritable bowel syndrome clinical aspects*. Med. Sci. Monit. 10, 125-131.
- MARTYŃSKA L., 2007. *Rola oreksyny A w regulacji homeostazy energetycznej, sekrecji hormonalnej, regulacji rytmu sen-czuwanie i patogenezie narkolepsji, Borgis*. Postępy Nauk Medycznych 10, 425-429.
- OKADA S., OHSIMA K., MORI M., TATEMOTO K., 1993. *Peripheral not central administered PYY decreases high fat diet intake*. Program of the 75th

- Annual Meeting of the Endocrine Society, Las Vegas, NV, Abstract 180.
- PELLEYMOUNTER M. A., JOPPA M., CARMOUCHE M. CULLEN M. J., BROWN B., MURPHY B., GRIGORIADIS D. E., LING N., FOSTER A. C., 2000. *Role of corticotropin-releasing factor (CRF) receptors in the anorexic syndrome induced by CRF*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 799–806.
- ROMEJKO-CIEPIELEWSKA K., NIEMCZYK S., 2009. *Anoreksja u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, wpływ czynników hormonalnych*. Nefrol. Dial. Pol. 13, 79–85.
- SIEGEL J. M., MOORE R., THANNICKAL I., NIENHUIS B. S., 2001. *A brief history of hypocretin (orexin and narcolepsy)*. Neuropsychopharmacology 25, 15–20.
- SKOCZYŁAS A. J., WIĘCEK A., 2006. *Ghrelina, nowy hormon uczestniczący nie tylko w regulacji apetytu*. Wiadomości Lekarskie 59, 10.
- STANLEY S., WYNNE K., BLOOM S., 2004. *Gastrointestinal satiety signals. III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide*. Am. J. Physiol. 286, G693–G697.
- WU J. T., KRAL J. G., 2004. *Ghrelin. Integrative neuroendocrine peptide in health and disease*. Ann. Surg. 239, 464–474.
- WYNNE K., STANLEY S., BLOOM S., 2004. *The gut and regulation of body weight*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89, 3576–2582.