Grelin i leptin: hormonska regulacija unosa hrane

Šimić, Ružica

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, University of Split, Faculty of science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:166:170892

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Science







Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za kemiju

Ružica Šimić

GRELIN I LEPTIN: HORMONSKA REGULACIJA UNOSA HRANE

Završni rad

Split, 2015.

Ovaj rad, izrađen u Splitu, pod vodstvom mentorice doc. dr. sc Viljemke Bučević-Popović, predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnica nutricionizma.

Veliko hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Viljemki Bučević Popović na izboru ovako zanimljive teme te na pruženoj stručnoj pomoći tijekom izrade ovog Završnog rada.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i momku koji su mi bili neizmjerna podrška kroz ove tri godine školovanja, koji su vjerovali u mene i ohrabrivali me i onda kada bi posustala.

Također zahvaljujem svojim kolegicama iz DM-a koje su omogućile ne samo da ostanem dobra studentica nego i da postanem bolja osoba i kolegica. Pružile su mi iskustvo rada i mogućnost da primjenim stečena znanja i sposobnosti u radu s ljudima i na tome im veliko hvala.

SADRŽAJ

1. UVOD **1**

1.1. PRETILOST *1*

1.2. CILJ RADA *2*

2. REGULACIJA UNOSA HRANE **2**

2.1. GLAD, APETIT I SITOST *2*

2.2. ŽIVČANI CENTRI KOJI REGULIRAJU UNOS HRANE *3*

2.3. ČIMBENICI KOJI REGULIRAJU KOLIČINU UNESENE HRANE *4*

3. GRELIN **5**

3.1. ACILIRANI I NEACILIRANI GRELIN *6*

3.2. SINTEZA GRELINA *7*

3.3. GRELINSKI RECEPTOR *7*

3.3.1. PUTEVI PRIJENOSA SIGNALA 9

3.4. ČIMBENICI KOJI REGULIRAJU KONCENTRACIJU GRELINA U PLAZMI *10*

3.5. DJELOVANJE GRELINA *11*

3.5.1. REGULACIJA ENERGETSKE RAVNOTEŽE 12

4. LEPTIN **14**

4.1. SLOBODNI I VEZANI LEPTIN *14*

4.2. SINTEZA LEPTINA *15*

4.3. KINETIKA I METABOLIZAM LEPTINA *15*

4.4. LEPTINSKI RECEPTOR *16*

4.4.1. PUTEVI PRIJENOSA SIGNALA 18

4.5. ČIMBENICI KOJI REGULIRAJU KONCENTRACIJU LEPTINA U PLAZMI 19

4.6. DJELOVANJE LEPTINA *19*

5. TANGO GRELINA I LEPTINA **20**

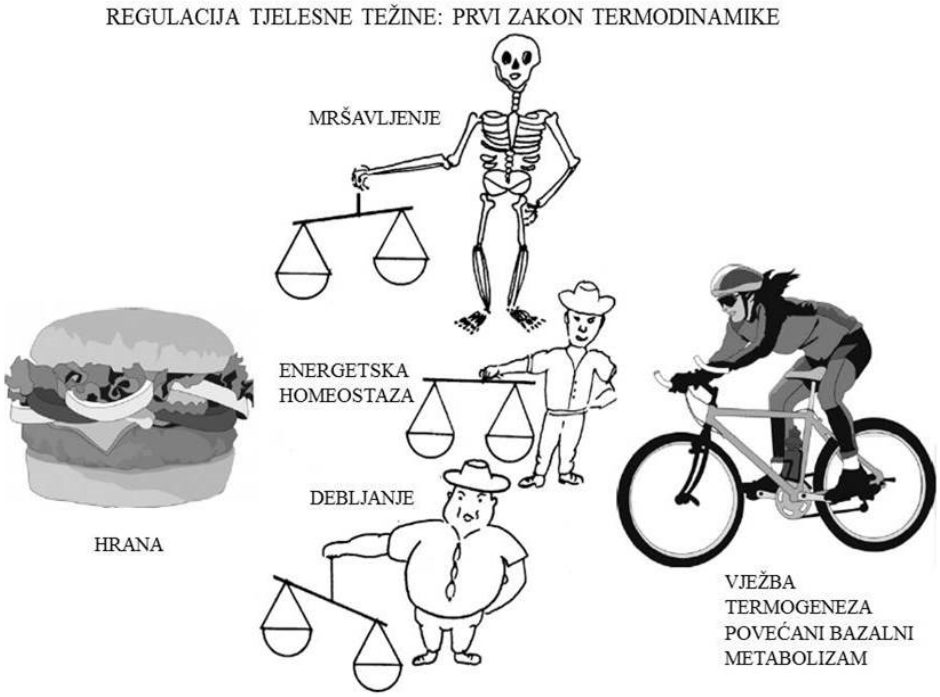
6. SAŽETAK **21**

LITERATURA **23**

1. UVOD

1.1. PRETILOST

Kako bi se održala stalna tjelesna težina, mora postojati energetska ravnoteža između unosa i potrošnje energije [1]. Energiju unosimo u obliku hrane, a trošimo je bazalnim metabolizmom, termogenezom, fizičkom aktivnošću i biosintezom masti [2]. Kada se u tijelo unosi veća količina energije nego što se troši, povećava se tjelesna masa (Slika 1). Gotovo sav višak energije pohranjuje se u obliku masti što dovodi do razvoja pretilosti.



Slika 1. Shematski prikaz regulacije tjelesne težine (S. J. Konturek et al., *Journal of Physiology and Pharmacology* **56** (2005) 5-25)

Pretilost je, dakle stanje u kojem energetski unos kronično nadilazi energetsku potrošnju. Najmanje neslaganje između kalorijskog unosa i potrošnje dovoljno je da uzrokuje debljanje [3]. Ovo neslaganje može se razviti u prekomjernu tjelesnu težinu kada je indeks tjelesne mase (engl.body mass index ili BMI) 25-29,9 kg/m^2 ili u klinički određen oblik pretilosti kada BMI prelazi 30 kg/m^2. Pretilost predstavlja ozbiljan zdravstveni problem i postaje jedan

od vodećih uzroka smrti širom svijeta sa nizom krvožilnih, metaboličkih i psihosocijalnih posljedica. Svjetska zdravstvena organizacija je 1998. godine proglasila pretilost kroničnom medicinskom bolešću zbog povećanog rizika za razvoj različitih komplikacija [2]. Osobe s indeksom tjelesne mase 25-30 imaju povećan rizik za razvoj dijabetesa, koronarne bolesti srca i hipertenzije, dok su osobe s indeksom tjelesne mase 40 i više povezane sa visokim rizikom za razvoj dijabetesa, dislipidemije, astme i artritisa. Pretile osobe općenito imaju lošiji zdravstveni status u odnosu na osobe normalne tjelesne težine [3]. Etiologija pretilosti je vrlo složena i uključuje kombinaciju više čimbenika. Uz povećanu dostupnost visokokalorične hrane i smanjenu potrebu za fizičkom aktivnosti u modernom društvu, globalnoj epidemiji pretilosti pridonose i predispozicijski genetski čimbenici te metabolički poremećaji [4]. Dakle, povećana prevalencija pretilosti je posljedica ne samo genetskih čimbenika već i suvremenih okolišnih čimbenika i načina života modernog čovjeka u odnosu na prapovijesnog koji je bio lovac i skupljač [3].

1.2. CILJ RADA

U hormonsku regulaciju tjelesne težine uključeni su grelin i leptin. Oni imaju ključnu ulogu u regulaciji tjelesne težine kroz regulaciju unosa hrane [1]. Cilj ovog rada je objasniti ulogu ova dva hormona u regulaciji unosa hrane i tjelesne težine i opisati njihov mehanizam djelovanja.

2. REGULACIJA UNOSA HRANE

2.1. GLAD, APETIT I SITOST

Glad označava želju za uzimanjem hrane koja tjera čovjeka da potraži hranu koja mu je neophodna za život. Praćena je nizom objektivnih osjeta, a jedan od takvih su jake ritmične kontrakcije želuca koje izazivaju osjećaj napetosti i boli. Zovemo ih još grčevima zbog gladi.

Apetit označava želju za određenom vrstom hrane. Iako se često upotrebljava u istom smislu kao i glad, ne podrazumjeva želju za hranom općenito već pomaže čovjeku odabrati vrstu hrane koju želi jesti.

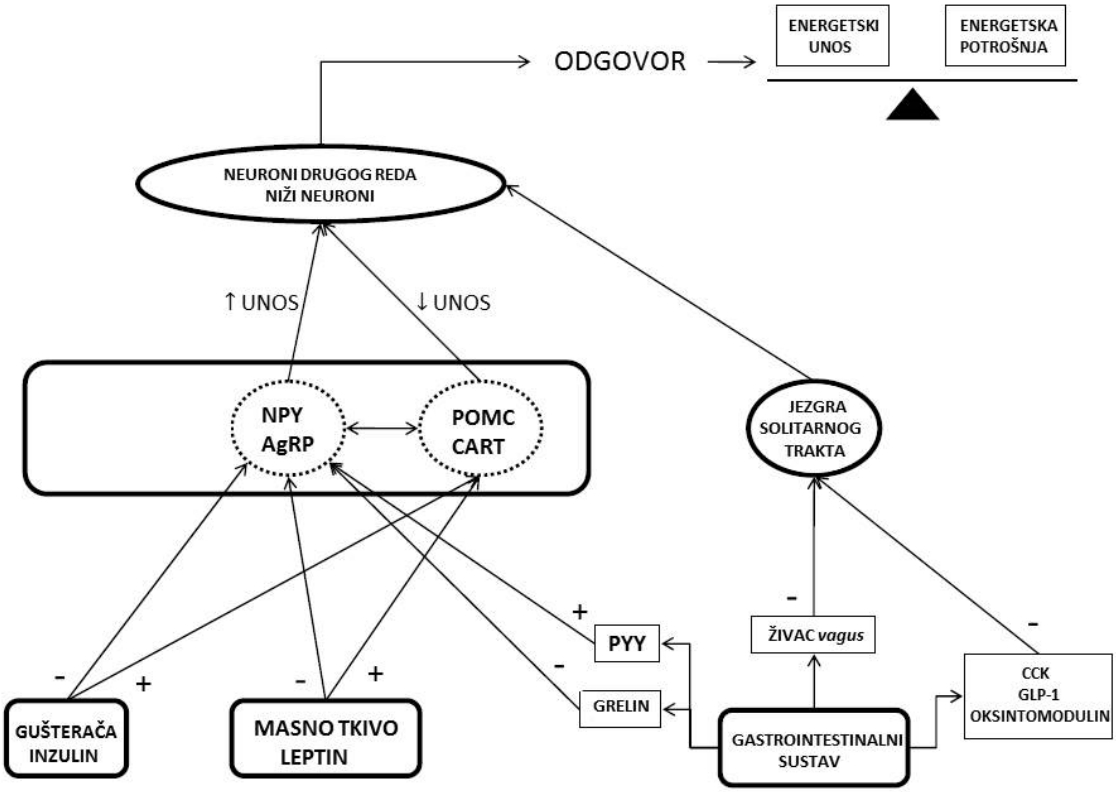
Sitost označava suprotan osjećaj od gladi. Očituje se odsustvom želje za uzimanjem hrane i obično se javlja poslije obilnog obroka, kada je želudac ispunjen dovoljnim količinama hrane i kada su sve zalihe u vidu glikogena i masnog tkiva popunjene. U određivanju sitosti važnu ulogu ima sastav makronutrijenata, veličina, kalorijska gustoća i organoleptička svojstva obroka kao što su izgled, miris, okus i tekstura [5,6].

2.2. ŽIVČANI CENTRI KOJI REGULIRAJU UNOS HRANE

Unos hrane i energetska potrošnja u ljudi regulirani su od strane centara smještenih u hipotalamusu i moždanom deblu. Iako nekoliko područja središnjeg živčanog sustava (engl. central nervous system ili CNS) sudjeluje u spomenutoj regulaciji, hipotalamus ipak igra ključnu ulogu u povratnoj kontroli apetita i unosa hrane. Anatomski gledano, sačinjavaju ga jezgre koje su osjetljive na nutrijente i hormone. Lateralne jezgre hipotalamusa služe kao **centar za glad**, dok ventromedijalne jezgre hipotalamusa djeluju kao **centar za sitost**. Podraživanje lateralnih područja hipotalamusa rezultira nezasitnim uzmanjem hrane, tj. hiperfagijom i pretilošću. Oštećenje ovih područja dovodi do anoreksije i kaheksije (teška pothranjenost). Ako se pak podraže ventromedijalne jezgre hipotalamusa dolazi do razvoja afagije (odbijanje i najslasnije hrane). Osim spomenutih, u regulaciju unosa hrane i tjelesne težine sudjeluju dorzomedijalna jezgra, paraventrikularna jezgra te arkuatna jezgra hipotalamusa. Oštećenje paraventrikularnih jezgara uzrokuje pojačano uzimanje hrane, dok oštećenje dorzomedijalnih jezgara sprječava uzimanje hrane. Neuroni iz arkuatne jezgre hipotalamusa dijele se u dvije vrste ovisno da li potiču ili suprimiraju unos hrane. Neuroni koji oslobađaju neuropeptid Y (engl.neuropeptide Y ili NPY) i aguti-srodan peptid (agouti-related protein ili AgRP) su ti koji stimuliraju unos hrane, dok neuroni koji oslobađaju proopiomelanokortin (proopiomelanocortin ili POMC) te kokain- i amfetamin-regulirajući transkript (cocaine- and amphetamine-regulated transcript ili CART) inhibiraju unos hrane (Slika 2). Kao odgovor na signale koji u živčane centre dolaze iz periferije, kao što su glukoza, leptin, grelin, adiponektin, rezistin i inzulin, modificira se sinteza navedenih neuropeptida u hipotalamusu [5,7]. Leptin aktivira neurone POMC/CART i inhibira neurone NPY/AgRP i tako dovodi do smanjenog unosa hrane i povećanja energetske potrošnje. Grelin naprotiv aktivira neurone NPY/AgRP što rezultira porastom unosa hrane i smanjenjem energetske potrošnje.

Centri na nižoj razini od hipotalamusa, kao što su oni u moždanom deblu, kontroliraju funkcije vezane uz samu mehaniku hranjenja kao što je gutanje. Jezgra solitarnog trakta u moždanom deblu služi za prolaz živčanih signala iz gastrointestinalnog trakta do hipotalamusa. Ona prenosi periferne signale do centara za glad i sitost u hipotalamusu. Dakle, CNS preko jezgre solitarnog trakta prima brojne živčane impulse i hormone iz perifernih organa, posebno iz gastrointestinalne sluznice i masnog tkiva, kao odgovor na stalne promjene u energetskoj ravnoteži. Centri na višoj razini od hipotalamusa, kao što su amigdala

i prefrontralni korteks, također su uključeni u kontrolu unosa hrane, osobito u kontrolu apetita [2,5].



Slika 2. Hipotalamus u regulaciji energetske homeostaze (M. L. Isidro i F. Cordido, *Pharmaceuticals* **3** (2010) 125-145)

2.3. ČIMBENICI KOJI REGULIRAJU KOLIČINU UNESENE HRANE

Količina unesene hrane regulirana je kratkoročnim i dugoročnim mehanizmima. Čimbenici koji sudjeluju u kratkoročnoj regulaciji su oni koji su prvenstveno uključeni u sprječavanje prejedanja pri svakom obroku. Jedan od takvih čimbenika je grelin kojeg primarno proizvodi želudac. Leptin kojeg izlučuje želučana sluznica nakon obroka također sudjeluje u kratkoročnoj regulaciji ili djeluje lokalno na digestiju i apsorpciju hrane u gastrointestinalnom sustavu. Dakle, želudac je organ koji je osjetljiv na kratkoročne promjene količine nutrijenata i na te promjene odgovara lučenjem grelina i leptina iz različitih želučanih stanica [9,10].

Postoje i čimbenici koji su uključeni u dugoročnu regulaciju. Oni primarno utječu na održavanje energetskih zaliha u tijelu kao što su zalihe masti. U ovu skupinu se ubrajaju ranije navedeni grelin koji sudjeluje i u kratkoročnoj regluciji te leptin kojeg proizvode adipociti, stanice masnog tkiva. Za razliku od ostalih kratkoročnih probavnih čimbenika, količina grelina ovisi i o količini masnih zaliha u tijelu. Naime, koncentracija grelina je obrnuto proporcionalna količini masti u tijelu. Leptin se za razliku od grelina izlučuje u koncentracijama koje su proporcionalne količini masti u tijelu. Njegova koncentracija ne povećava se značajno nakon obroka i on sam po sebi ne dovodi do prestanka unosa hrane tijekom obroka. Iz ovog se da zaključiti da leptin utječe na količinu hrane koja se unese ovisno o količini potrošene energije, odnosno da sudjeluje u dugoročnoj regulaciji količine unijete hrane [9].

3. GRELIN

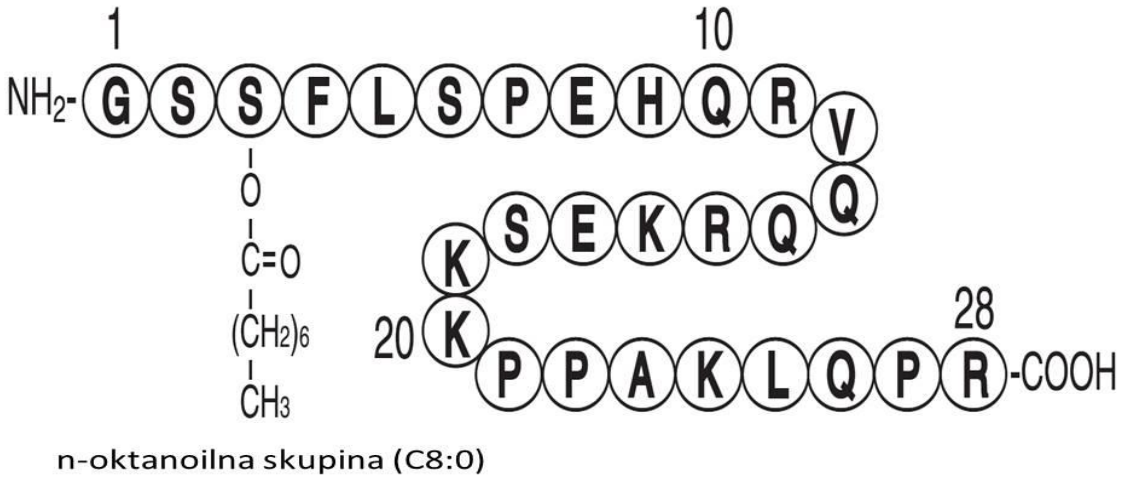
Grelin je peptidni hormon koji se izlučuje iz želuca. Sastoji od 28 aminokiselina i jedini je probavni hormon koji potiče unos hrane u sisavaca. Naziva se još i „hormon gladi“. Ime mu je izvedeno je iz protoindoeuropskog korijena riječi *ghre-* što znači rasti i sufiksa *–relin* što znači otpuštati tvar. Prvi put je izoliran 1999. godine iz želuca štakora kao endogeni ligand koji se veže za receptor GHS-R (engl.growth hormon secretagogue receptor) i tako potiče oslobađanje hormona rasta. Gen za grelin (*GHRL*) se nalazi na trećem kromosomu i sastoji se od četiri egzona i tri introna. Kodira za prekursor grelina, polipeptid preprogrelin koji se sastoji od 117 aminokiselina i sadrži signalni slijed koji određuje izlučivanje u krv. Iz preprogrelina cijepanjem nastaje progrelin koji se zatim proteolitički cijepa na dva peptida od kojih je jedan grelin, a drugi obestatin. Aminokiselinski slijed na N-terminalnom kraju je veoma dobro konzerviran u sisavaca [1,10,11]. Visoka očuvanost ovog slijeda očituje se u podudarnosti prvih deset aminokiselinskih ostataka između ljudi, glodavaca, goveda, svinja, ovaca i pasa (Slika 3) [12].



Slika 3. Usporedba aminokiselinskog slijeda grelina u sisavaca (M. Kojima i K. Kangawa, *Physiol.Rev.* **85** (2005) 495-522)

3.1. ACILIRANI I NEACILIRANI GRELIN

Grelin prolazi kroz svojstvenu posttranslacijsku modifikaciju pri čemu se hidroksilna grupa serinskog ostatka, na trećem mjestu u aminokiselinskom lancu, esterificira s oktanskom (C8:0) kiselinom (Slika 4). Acilacija grelina je proces koji se odvija u endoplazmatskom retikulu, a katalizira ga enzim grelin-O-aciltransferaza (GOAT). Ova strukturna modifikacija je važna za biološku aktivnost grelina. Naime, acilna grupa na serinskom ostatku potrebna je kako bi se grelin vezao za GHS-R1a receptor. U želucu i plazmi se osim aciliranog grelina nalazi i neacilirani grelin [11,12]. Kako se ne veže za GHS-R1a receptor, pretpostavljalo se da je biološki inaktivan. Međutim, sve veći broj dokaza potvrđuje njegovo djelovanje kao antagonista aciliranom grelinu među kojima je i anoreksigeno djelovanje na unos hrane. Njegova koncentracija u krvi je puno veća nego koncentracija aciliranog grelina i to oko 3-4 puta, u normalnim fiziološkim uvjetima. Međutim, u različitim patološkim stanjima, ti se omjeri mogu mijenjati. Za sada još nije poznato da li je neacilirani grelin samo produkt deacilacije aciliranog grelina ili može biti i njegov prekursor u krvotoku. Nedavno otkriće GOAT enzima u krvi ide u prilog pretpostavci da se može raditi i o preteči aciliranog grelina [11,14].



Slika 4. Aminokiselinski slijed grelina sa kovalentno modificiranim serinom (H. Hosoda et al., *J. Pharmacol. Sci.* **100** (2006) 398-410)

Još nekoliko oblika aciliranog grelina je pronađeno prilikom njegove izolacije iz želuca ljudi. Među njima se nalazi i onaj esterificiran dekanskom ili kaprinskom kiselinom (C10:0) te decenskom kiselinom (C10:1). U želucu štakora je osim aciliranog grelina pronađen još jedan tip biološki aktivnog grelina sa aciliranim (C8:0) serinskim ostatkom. Aminokiselinski slijed mu je identičan grelinu, osim aminokiseline glutamin na četrnaestom mjestu u lancu koja mu nedostaje zbog delecije. Iz tog razloga on sadrži 27 aminokiselina u peptidnom lancu umjesto 28 i dobio je naziv de-Gln-14-grelin [11,12]. Iako ima istu moć djelovanja kao i grelin, nalazi se samo u malim količinama u želucu štakora što ukazuje da je grelin ipak glavni aktivni oblik [15].

3.2. SINTEZA GRELINA

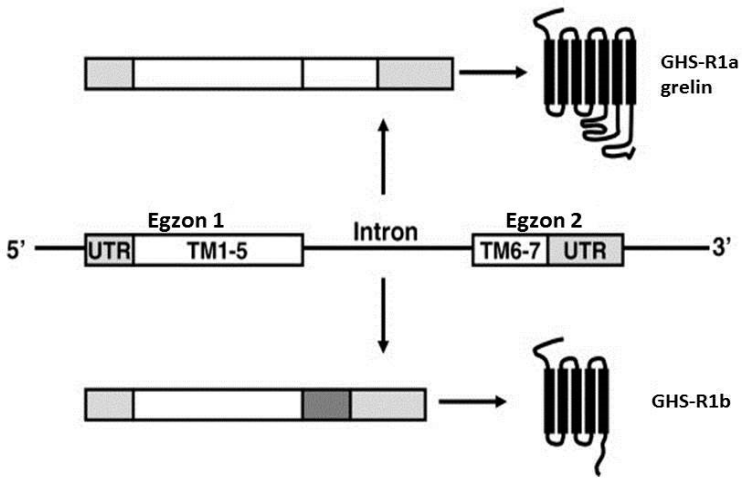
Glavno mjesto sinteze grelina, koje najviše pridonosi njegovoj koncentraciji u krvotoku, je želudac. Velike količine grelina sintetiziraju se i u tankom crijevu pa je tako dvanaesnik (lat.*duodenum*) drugi najbogatiji izvor grelina iza želuca. Zatim slijede tašto crijevo (lat.*jejunum*) i vito crijevo (lat.*ileum*) sa nešto manjim koncentracijama [10,11]. U želucu se najveće količine grelina nalaze u predjelu fundusa, početnog proširenog dijela želuca. Količina grelina u crijevima postepeno opada kako se približavamo debelom crijevu (lat.*colon*). Dakle, stanice koje proizvode grelin smještene su u sluznici želuca, dvanaesnika, jejunuma, ileuma te slijepog i debelog crijeva. Nazivaju se X/A-nalik-stanicama kod glodavaca, odnosno P/D1-stanicama kod ljudi. Mogu se svrstati u dva tipa ovisno o tome jesu li izravno povezane s lumenom ili nisu. Stanice zatvorenog tipa nisu povezane s lumenom i nalaze se pretežito u želucu, ali i u crijevima. Drugi tip stanica su one otvorenog tipa koje su povezane s lumenom. Nalazimo ih također u želucu i crijevima s time da se njihova koncentracija postepeno povećava kako se približavamo donjim dijelovima probavnog sustava, odnosno debelom crijevu. Kako oba tipa stanica nalazimo u želucu, možemo reći da želudac odgovara na informacije primljene i luminalnim i endokrinim putem [12,13]. Manje količine grelina sintetiziraju se i drugdje u tijelu uključujući gušteraču, bubrege, srce, masno tkivo, hipofizu i hipotalamus [10].

3.3. GRELINSKI RECEPTOR

Receptor za grelin ili GHS-R (eng.growth hormone secretagogue receptor) otkriven je 1996. godine kao novi pripadnik skupine receptora koji su u sprezi s G-proteinom, tj. skupine GPCR (eng.G protein-coupled receptor) i sudjeluju u oslobađanju hormona rasta. Osim grelina, koji je naknadno otkriven, za ovaj receptor se vežu i sekretagogi hormona rasta (eng.growth

hormone secretagogues ili GHSs). To je skupina malih sintetskih peptidnih ili nepeptidnih molekula koje potiču oslobađanje hormona rasta djelujući upravo putem GHS-R, kao i endogeno sintetizirani grelin. Uz GHSs i grelin, u regulaciji otpuštanja hormona rasta sudjeluje i otpuštajući faktor za hormon rasta (GHRH) te somatostatin. Međutim, ovi hipotalamički peptidi ne djeluju preko GHS-R nego preko GHRH-receptora i aktiviraju drugačije unutarstanične signalne puteve u hipofizi.

Gen za GHS-R receptor (*GHSR*) se nalazi na trećem kromosomu i sastoji se od dva egzona i jednog introna. Prvi egzon kodira za prvih pet transmembranskih segmenata, dok drugi kodira za šesti i sedmi transmembranski segment. Postoje dvije vrste GHS-R receptora: GHS-R1a i GHS-R1b. GHS-R1a receptor je protein koji se sastoji od 366 aminokiselina. Potječe od oba egzona pa sadrži svih sedam transmembranskih domena i predstavlja funkcionalni receptor. GHS-R1b receptor sadrži 289 aminokiselina i potječe samo od prvog egzona pa ima pet, a ne sedam transmembranskih domena (Slika 5). Dakle, radi se o izoformi receptora koji je skraćen na C-terminalnom kraju i nije funkcionalan [1,11,12].



Slika 5. GHS-R1a sa 7 i GHS-R1b sa 5 transmembranskih segmenata (http://www.jmolecularsignaling.com/articles/10.1186/1750-2187-7-13/)

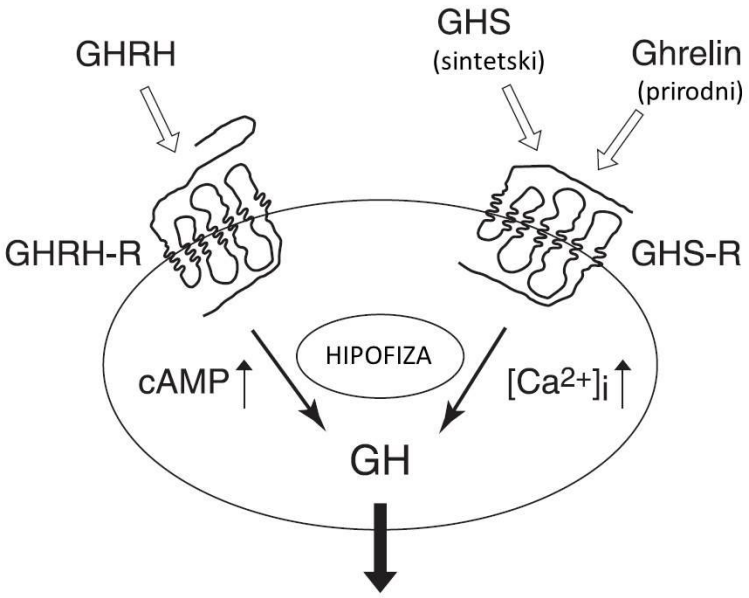
GHS-R1a se uglavnom eksprimira u hipofizi i hipotalamusu (u arkuatnoj jezgri i ventromedijalnim jezgrama), ali nalazi se u manjim količinama i u ostalim područjima mozga kao što je hipokampus, jezgra solitarnog trakta produžene moždine te ventralna tegmentalna

areja (VTA) i supstancija nigra srednjeg mozga. VTA je dio mezolimbičkog dopaminergičkog sustava koji je uključen u sustav nagrade. Sadrži dopaminergičke neurone koji odlaze do ostalih djelova CNS-a kao što je nucleus accumbens (Nac), amigdala i hipokampus. Uloga grelina u VTA je da prilagođava motivacijske i kognitivne funkcije usmjerene na stjecanje pristupa hrani ili na izbor one hrane koja pruža zadovoljstvo, dakle visokokalorične hrane, naročito one bogate mastima. Dakle, grelin preko mezolimbičkog dopaminergičkog sustava sudjeluje u regulaciji unosa hrane i što je još važnije apetita. Receptor za grelin se također nalazi u mnogim perifernim tkivima kao što su bubrezi, masno tkivo, želudac, crijeva, gušterača, pluća i srce [12,13].

Istraživanja su pokazala da GHS-R1a može stvarati heterodimere s drugim receptorima kao što je GHS-R1b i GPR83, receptor koji je u sprezi s G-proteinom i kojemu još nije određen endogeni ligand. Heterodimerizacija GHS-R1a receptora umanjuje njegovu aktivnost, odnosno aktivaciju receptora aciliranim grelinom. Uz heterodimerizaciju moguća je i homodimerizacija GHS-R1a receptora koja doprinosi oslobađanju hormona rasta [11,14].

3.3.1. PUTEVI PRIJENOSA SIGNALA

Grelin i grelinski receptor sudjeluju u jednom od dva neovisna signalna puta kojima se u hipofizi regulira izlučivanje hormona rasta. GHRH i somatostatin vezanjem za GHRH receptor aktiviraju cAMP ovisni signalni put, dok GHSs i grelin vezanjem za GHS-R aktiviraju inozitoltrifosfatni (IP_3) signalni put (Slika 6). Različiti putevi prijenosa signala su posljedica različitih α-podjedinica G-proteina vezanih za receptore. G-protein je heterotrimerni protein kojeg sačinjavaju α-, β- i γ- podjedinica. α-podjedinica sadrži GTP-aznu domenu koja veže GTP što dovodi do aktivacije α-podjedinice te ona disocira s βγ-dimera. Postoje različite vrste α-podjedinica: GHRH receptor je povezan s G-proteinom koji sadrži α_s-podjedinicu, a ona dovodi do aktivacije adenilat-ciklaze. Enzim adenilat-ciklaza katalizira sintezu cikličkog AMP-a iz ATP-a. GHS-R receptor je pak vezan za G-protein koji kao α-podjedinicu sadrži α_q. Ova podjedinica dovodi do aktivacije fosfolipaze C koja preko IP_3-posredovanog puta prijenosa signala dovodi do povećanja koncentracije kalcija (Ca^{2+}) u stanici [12,16].



Slika 6. GHRH i GHS-R receptor u aktivaciji puteva prijenosa signala koji dovode do oslobađanja hormona rasta (GH) (H. Hosoda et al. *J. Pharmacol. Sci.* **100** (2006) 398-410)

3.4. ČIMBENICI KOJI REGULIRAJU KONCENTRACIJU GRELINA U PLAZMI

Uobičajne koncentracije grelina u plazmi kod ljudi iznose 10-20 fmol/ml za acilirani grelin i 150-180 fmol/ml za ukupni grelin [12]. U regulaciji proizvodnje želučanog grelina sudjeluju prehrambeni i hormonalni čimbenici, te o njima ovisi koncentracija grelina u plazmi. Od prehrambenih faktora valja spomenuti veličinu i učestalost obroka kao i nutritivni sastav obroka. Somatostatin i hormon rasta ubrajaju se u hormonalne čimbenike koji inhibiraju proizvodnju želučanog grelina.

Prehrana bogata mastima i ugljikohidratima snižava koncentraciju grelina u plazmi. Istraživanja su pokazala da prehrana bogata ugljikohidratima uzrokuje veći pad koncentracije grelina nego prehrana bogata mastima. Utjecaj proteina na koncentraciju grelina je još upitan jer su istraživanja pokazala kontradiktorne rezultate [1,13]. Ipak, gladovanje ostaje glavni podražaj koji potiče proizvodnju i izlučivanje želučanog grelina što dovodi do preprandijalnog (prije obroka) porasta koncentracije grelina u plazmi. Kako mehaničko rastezanje želuca unosom vode nije dovelo do promjena u koncentraciji grelina, opuštanje grelina iz želuca ne ovisi o njemu, već o gore spomenutom nutritivnom sastavu obroka. Uzimanje hrane ima

suprotan učinak na koncentraciju grelina nego gladovanje i dovodi do pada njegove koncentracije unutar 1-2 h.

Razgradnja grelina tkivnim esterazama i proteazama također utječe na koncentracije grelina u plazmi. Koncentracije grelina tokom gladovanja su manje u pretilih osoba nego kod osoba normalne tjelesne težine što dovodi grelin u negativnu korelaciju s BMI i udjelom masnog tkiva. Spol i dob također utječu na koncentracije grelina u plazmi na način da su veće u žena nego u muškaraca i smanjuju se sa starenjem [1,12,17].

Istraživanje provedeno na 8 ispitanika dalo je jasne rezultate o utjecaju inzulina na koncentraciju grelina u plazmi. Inzulin potiskuje grelin u rasponu 19-64 % , a učinak se pojavljuje 90-135 min nakon infuzije inzulina. Ova saznanja ukazuju da je inzulin fiziološki i dinamički modulator koncentracije grelina u plazmi. Mehanizam inhibitornog djelovanja inzulina na koncentraciju grelina u plazmi dosada nije poznat. Moguće je da inzulin izravno djeluje na stanice koje izlučuju grelin ili utječe na druge humoralne ili živčane mehanizme. Prema tome, opadanje inzulina u plazmi s gladovanjem može dovesti do povećanja grelina, dok postprandijalno (poslije obroka) otpuštanje inzulina može smanjiti koncentraciju grelina u plazmi. Istraživanja su također pokazala da se koncentracija grelina u plazmi smanjuje nakon oralne i intravenske primjene glukoze, ali ne i nakon unosa vode oralnim putem. Ovi podaci upućuju da glukoza ima inhibitorni učinak na koncentraciju grelina. Međutim, moguće je da inzulin koji se povećao nakon unosa glukoze oralnim i intravenskim putem, taj koji posreduje ili doprinosi inhibitornom učinku glukoze [18].

3.5. DJELOVANJE GRELINA

Grelin je peptidni hormon koji ima više aspekata djelovanja, pa tako sudjeluje u regulaciji: oslobađanja hormona rasta, energetske i kardiovaskularne homeostaze, probavnih funkcija, aktivnosti gušterače, proliferacije stanica, i dr.

Istraživanja na stanicama hipofize *in vitro* su pokazala da grelin može djelovati izravno na stanice hipofize u poticanju oslobađanja hormona rasta. Međutim, kod pacijenata s lezijama u području hipotalamusa izostaje oslobađanje hormona rasta bez obzira na stimulaciju grelinom što potvrđuje da je i hipotalamus na neki način uključen u regulaciju oslobađanja hormona rasta. Također, primjena grelina na stanice hipofize *in vitro* je dovela do manjeg porasta hormona rasta nego u štakora *in vivo* što upućuje na to da su i drugi čimbenici uključeni u prijenos grelina kako bi se postiglo maksimalno oslobađanje hormona rasta. Kao jedan od

mogućih puteva prijenosa koji se nameće je stimulacija vagalnog živca što je i potvrđeno ispitvanjima na štakorima. Naime, štakori kojima su presječeni vagalni živci pokazuju značajno manji porast oslobađanja hormona rasta nakon primjene grelina perifernim putem. Dakle, grelin utječe na izlučivanje hormona rasta iz hipofize izazivajući promjne u hipotalamičkom GHRH putem vagalnog živčanog sustava.

Osim snažnog utjecaja na oslobađanje hormona rasta, grelin utječe i na druge hormone kao što su adrenokortikotropni hormon (ACTH) i prolaktin iz adenohipofize te kortizol iz kore nadbubrežne žlijezde. U paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa, neuroni koji sadrže grelin šalju odlazna vlakna do neurona koji sadrže NPY. Ovi neuroni zatim potiskuju oslobađanje GABA što dovodi do podraživanja neurona koji eksprimiraju kortikotropni oslobađajući hormon (CRH). CRH potiče oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. Međutim, porast ovih hormona je neznatan nakon intravenozne primjene grelina. Kako su plazma koncentracije grelina i inzulina obrnuto proporcionalne prije i poslije obroka, dugo se istraživao međusobni utjecaj ova dva hormona. Utjecaj inzulina na grelin smo opisali u prethodnom poglavlju, dok je utjecaj grelina na inzulin zasada upitan jer su istraživanja pokazala oprečne rezultate. Jedna istraživanja su pokazala da grelin inhibira otpuštanje inzulina i potiče hiperglikemiju, a druga su pak potvrdila da grelin potiče otpuštanje inzulina [12].

Utjecaj grelina na gastrointestinalne funkcije odvija se putevima koji su neovisni o onima koji su uključeni u oslobađanje hormona rasta. Istraživanja na glodavcima su pokazala da grelin ubrzava normalno pražnjenje probavnog sustava kada se primjeni u dozama koje odgovaraju onima koje su potrebne za poticanje unosa hrane i oslobađanja hormona rasta. Pod ovim utjecajem nalazi se želudac i tanko crijevo, dok u debelom crijevu grelin nema utjecaj na pražnjenje. Osim toga grelin povećava pokretljivost, odnosno motilitet želuca i lučenje želučane kiseline što dodatno utječe na probavu i prolazak hrane [12,13]. Neki znanstvenici pretpostavljaju da zbog učinka grelina na pražnjenje želuca dolazi do povećanog unosa hrane nakon njegove primjene [1].

3.5.1. REGULACIJA ENERGETSKE RAVNOTEŽE

Uloga grelina u regulaciji unosa hrane je dvojaka jer grelin sudjeluje u kratkoročnoj i dugoročnoj regulaciji unosa hrane. Istraživanja provedena na zdravim i pretilim ljudima su pokazala da intravenozna primjena grelina potiče glad i unos hrane. Također je utvrđen preprandijalni porast koncentracije endogenog grelina u plazmi i postprandijalni pad unutar

jednog sata u zdravih osoba. Ova istraživanja potvrđuju njegovu ulogu u započimanju obroka, odnosno u kratkoročnoj regulaciji unosa hrane [1,17].

Koncentracije grelina u plazmi su obrnuto proporcionalne BMI i udjelu masnog tkiva u ljudi. Gubitkom tjelesne težine ove se koncentracije povećavaju, dok se debljanjem smanjuju. Dakle, plazmatske koncentracije grelina se mijenjaju kako bi se održala tjelesna težina [1]. Istraživanja su pokazala da kontinuirana primjena grelina ne dovodi samo do porasta unosa hrane nego i općenito usporava metabolizam i katabolizam masti. Naime, grelin potiče lipogenezu i potiskuje razgradnju masti. Istraživanja na štakorima *in vitro* su potvrdila da potiče adipogenezu tako što ubrzava rast i sazrijevanje adipocita [17]. Iz ovog zaključujemo da je grelin uključen i u dugoročnu regulaciju energetske ravnoteže što ga izdvaja od ostalih probavnih peptida koji čak i nakon dugotrajne primjene sudjeluju samo u kratkoročnoj regulaciji. Važno je napomenuti da je grelin jedini poznati hormon koji potiče unos hrane bilo da je primjenjen centralno (intracerebrovaskularno) ili periferno (intravenozno), dok većina ostalih hipotalamičkih peptida iskazuje ovaj učinak samo centralnom primjenom [10,12].

Kako se najveće količine grelina stvaraju u želucu, a hipotalamus je taj koji najvećim dijelom posreduje u utjecaju grelina na energetsku homeostazu, predložena su tri puta prijenosa grelina do hipotalamusa. Prva dva puta uključuju endogeno sintetizirani želučani grelin koji može prijeći krvno-moždanu barijeru i vezati se za svoje receptore u hipotalamusu ili može dospjeti u hipotalamus putem vagalnog živca i jezgre solitarnog trakta. Treći put se odnosi na lokalno nastali grelin u hipotalamusu koji izravno utječe na različite hipotalamičke jezgre [1].

Grelin također smanjuje energetsku potrošnju djelujući na nekoliko načina. Jedan od načina je putem neurona NPY/AgRP, iako točan mehanizam djelovanja još nije poznat. Druga dva načina odnose se na sustave hipotalamus-hipofiza-podređena žlijezda. Naime, grelin smanjuje koncentracije tireotropnog hormona (TSH) djelujući na sustav hipotalamus-hipofiza-štitnjača i također potiče djelovanje susatava hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrežene žlijezde. Oboje rezultira pozitivnom energetskom bilancom, odnosno smanjenom energetskom potrošnjom u odnosu na unos [13].

4. LEPTIN



Slika 7. Tercijarna struktura leptina
(http://www.getdomainvids.com/keyword/structure%20of%20leptin/)

Leptin je produkt *OB* (eng.obese) gena koji se nalazi na sedmom kromosomu i sastoji se od tri egzona i dva introna. Otkriven je 1994. godine, a naziv mu je izveden od grčke riječi *leptos* što znači tanak. Radi se o proteinu koji se sastoji od 146 aminokiselina, molekularne mase 16 kDa. Naziva se još i „hormon sitosti“. Ne prolazi kroz posttranslacijsku modifikaciju. S obzirom na tercijarnu strukturu podsjeća na članove dugolačane helikalne obitelji citokina (Slika 7). Sadrži četiri α-uzvojnice (A, B, C i D) koje su raspoređene tako da su uzvojnice A i B paralelne kao i uzvojnice C i D. Paralelne uzvojnice su spojene dugim petljama AB i CD, dok su antiparalelne uzvojnice B i C spojene kratkom petljom BC. Duga CD petlja sadrži i dodatnu E uzvojnicu. Dva očuvana cisteinska ostatka na C-terminalnom kraju (Cys 96 i Cys 146) tvore disulfidnu vezu koja je ključna za strukturnu stabilnost i biološki učinak leptina [1,9,11,19].

4.1. SLOBODNI I VEZANI LEPTIN

Studija koja je uključila 46 ispitanika dokazala je postojanje slobodnog i vezanog leptina u krvotoku. Kategoriji mršavih pripadalo je 16 ispitanika, dok je 30 ispitanika pripadalo kategoriji pretilih. Nitko od ispitanika nije bolovao od neke bolesti osim pretilosti. Također, nitko nije bio uključen u program aktivnog mršavljenja ili uzimao lijekove za liječenje

pretilosti. Rezultati studije su pokazali da je razina ukupnog leptina značajno veća u pretilih ispitanika u usporedbi s onima koji su mršavi. Količine slobodnog i vezanog leptina su također značajno povećane kod pretilih ispitanika. Utvrđena je povezanost stupnja pretilosti sa količinom slobodnog i vezanog leptina izraženom u postocima. U ispitanika koji su mršavi, osobito kod onih s 21 % masnog tkiva ili manje, 60-98 % leptina se nalazi u vezanom obliku. Kod pretilih ispitanika 85,7-95,4 % leptina cirkulira u slobodnom obliku. Ukupni bazalni nivo leptina se u jednih i drugih ispitanika značajno smanjuje nakon 24-satnog gladovanja i vraća se na osnovne razine nakon ponovnog 24-satnog unosa hrane. Nikakve značajne promjene u količini vezanog leptina nisu uočene nakon 24-satnog gladovanja u obje skupine ispitanika, dok kod slobodnog leptina postoji značajna i brza promjena [20].

4.2. SINTEZA LEPTINA

Leptin se uglavnom stvara i izlučuje iz adipocita, stanica bijelog masnog tkiva. Male količine leptina proizvode se i u ostalim tkivima kao što je smeđe masno tkivo, epitel želuca i dojke, placenta, jajnici, skeletni mišići, srce, koštana srž i hipofiza. Ipak, adipozno tkivo ostaje njegov glavni izvor odgovoran za 95 % proizvodnje leptina [1].

Kako smo već napomenuli, leptin i njegov receptor nalaze se i u želučanoj sluznici ljudi. mRNA koja kodira za leptin je pronađena isključivo u dijelu želuca koje se naziva *corpus* ili tijelo želuca, dok je mRNA koja kodira za Ob-R_L (~120kDa) pronađena u dijelovima kao što su *corpus* i *antrum.* Glavne stanice sluznice fundusa želuca koje luče pepsinogen također proizvode i leptin. Bazolateralna membrana epitelnih stanica želuca (*fundus* i *antrum*) sadrži funkcionalne leptinske receptore što navodi na zaključak da su te stanice ciljne stanice želučanog leptina. Nije poznato da li aktivacija tih stanica uključuje luminalne, endokrine ili parakrine puteve. Prisutnost receptora na bazolateralnoj membrani sugerira da se radi o endokrinim ili parakrinim putevima prije nego luminalnim. Želučani leptin se istovremeno otpušta u krv i želučani sok nakon obroka, hipoglikemije izazvane inzulinom te infuzije sekretina i pentagastrina. Sekretin značajno više povećava razinu leptina u želučanom soku nego pentagastrin primjenjen intravenskom infuzijom. Leptin je stabilan u želučanom soku jer se ne udružuje s makromolekulama niti se proteolitički razgrađuje [21].

4.3. KINETIKA I METABOLIZAM LEPTINA

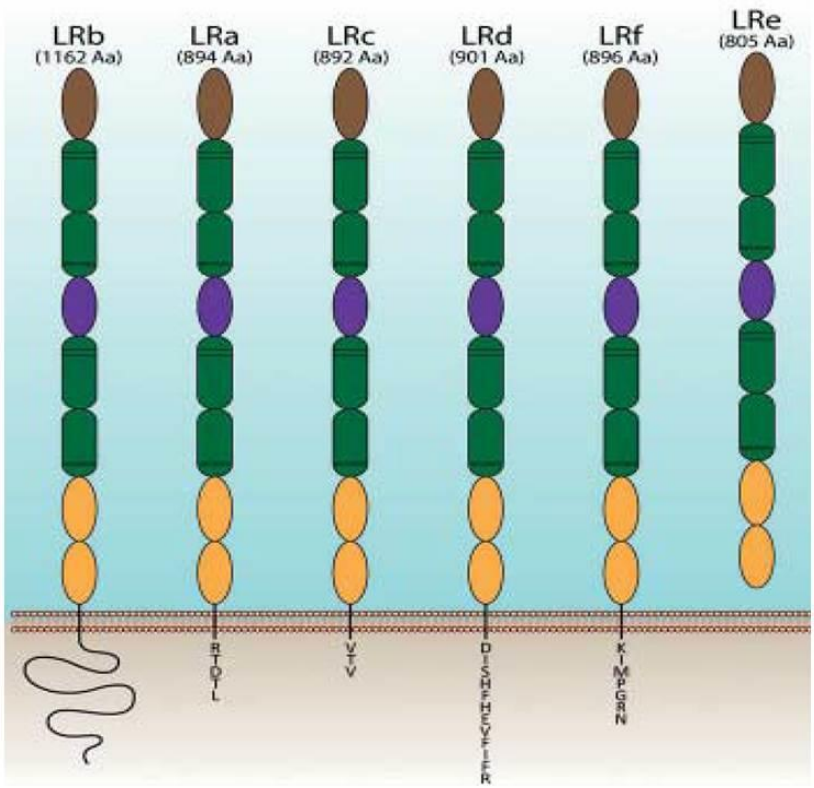
Model kinetike plazma leptina uključuje dva odjeljka. Prvi odjeljak za raspodjelu leptina uključuje plazmu, dok drugi vjerojatno predstavlja razmjenu s tkivom i/ili izvankrvožilnim

prostorom. Dakle leptin se izmjenjuje između plazmatskog i neplazmatskog odjeljka te ima kratko vrijeme poluživota u plazmi. Učinkovito se izlučuje iz plazme putem bubrega što potvrđuju podaci da se čak 86 % radioaktivno obilježenog leptina iz plazme pojavljuje u urinu. Također, pacijenti s kroničnim bubrežnim zatajenjem imaju povećane koncentracije leptina u plazmi. Iz ovog vidimo da je razgradnja leptina pretežno bubrežni proces, zbog čega je prikladna bubrežna funkcija neophodna za normalni katabolizam leptina u ljudi. Međutim leptin se ne izlučuje isključivo jednostavnom bubrežnom filtracijom, na što upućuje nemogućnost pojave ^{125}I-leptina u urinu odmah nakon injekcije. Bubrezi eksprimiraju kratku formu leptinskog receptora, koja može biti uključena u unos leptina u bubrežno tkivo. Molekularna veličina vezanog leptina (>70kDa) trebala bi spriječiti njegovu glomerularnu filtraciju. Moguće je da se udio leptina koji se nalazi u slobodnom obliku u plazmi (16,7kDa) filtrira glomerulima i zatim razgrađuje u bubrežnom tkivu. Međutim, mehanizam koji bi objasnio katabolizam leptina u bubrezima za sada je još nepoznat [22].

4.4. LEPTINSKI RECEPTOR

Leptinski receptor Ob-R pripada citokinskim receptorima klase 1 i kodiran je genom *DB* (eng.diabetes). Gen je smješten na prvom kromosomu i sastoji se od 18 egzona i 17 introna. Prvi put je identificiran kod miša. Radi se o velikom proteinu s jednim transmembranskim segmentom koji ima visok afinitet za leptin (~0.7 nM). Eksprimira se u šest izoformi koje su produkt alternativne dorade RNA (Slika 8). Izoforme receptora su prema svojim strukturalnim razlikama podjeljene u tri klase: duga, kratka i sekretorna. Sve izoforme Ob-R receptora imaju istovjetnu ekstracelularnu domenu koja vezuje ligand i nalazi se na N-terminalnom kraju proteina. Domena se sastoji od 816 aminokiselina i sadrži četiri cisteinska ostatka, slijed Trp-Ser-X-Trp-Ser te različiti broj fibronektin 3 domena. Pet izoformi, uključujući dugu izoformu Ob-Rb i kratke izoforme kao što su Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd i Ob-Rf imaju transmembransku domenu koja se sastoji od 34 aminokiseline. Intracelularna domena duge izoforme sastoji se od 303 aminokiseline na C-terminalnom kraju, dok se intracelularna domena kratkih izoformi sastoji od 32-40 aminokiselina. Duge i kratke Ob-R izoforme, osim identične ekstracelularne i transmembranske domene, imaju isti slijed prvih 29 aminokiselina koje čine intracelularnu domenu. Duljina daljnjeg aminokiselinskog slijeda intracelularne domene ovisi o alternativnoj doradi mRNA. Ob-Re izoforma ne sadrži intracelularnu i transmembransku domenu pa se izlučuje u krvotok kao topljivi receptor. Ona je vjerojatno rezultat alternativne dorade transkripta db gena ili uništenja transmembranske domene Ob-R receptora. Može vezati leptin

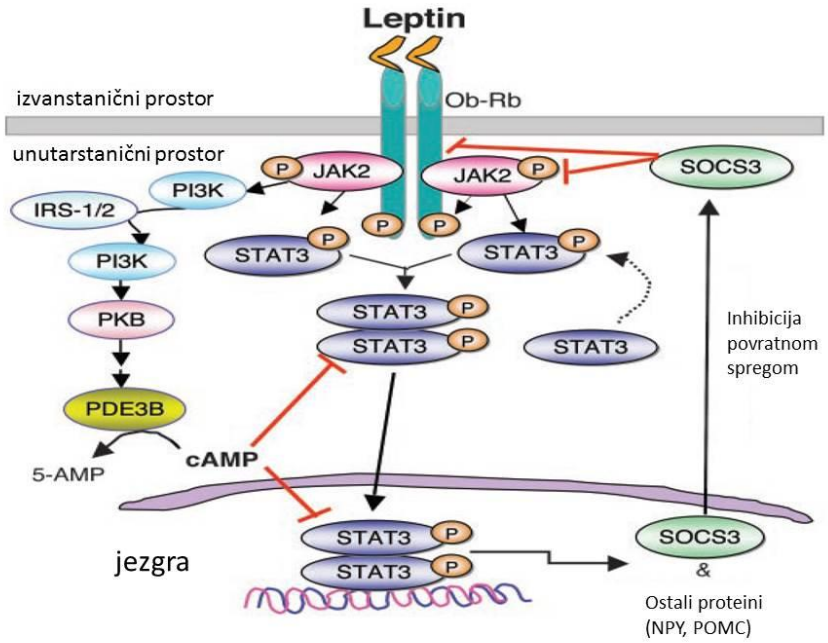
i na taj način regulirati njegovu koncentraciju u serumu. Dakle, služi kao proteinski nosač koji dostavlja leptin membranskim receptorima, a oni pak prenose signal u stanicu. Ob-Ra je najčešća izoforma Ob-R receptora koja se može naći u različitim tkivima kao što su bubrezi, pluća, jetra, slezena i makrofagi. Duga izoforma (Ob-Rb) je uglavnom eksprimirana u hipotalamusu gdje sudjeluje u energetskoj homeostazi i regulaciji aktivnosti sekretornih organa. Osim u hipotalamusu, relativno visoke razine mRNA za Ob-Rb su eksprimirane i u različitim perifernim tkivima kao što je masno tkivo, skeletni mišići i jetra što upućuje da leptin vjerojatno ima ulogu i u perifernom metabolizmu lipida. U normalnim uvjetima većina receptora se nalazi unutar stanice dok je 5-25 % prisutno na površini stanice. Vezanjem liganda za receptore dolazi do njihovog unosa u rane endosome preko vezikula obloženih klatrinom. Nakon toga receptor se razgrađuje ili se učinkovito reciklira na staničnu membranu. Ovaj proces se tiče uglavnom Ob-Ra i Ob-Rb izoformi s time da se Ob-Ra izoforma mnogo brže reciklira na membranu stanice [9,23].



Slika 8. Izoforme leptinskog (Ob-R ili LR) receptora (F. Peelman et al. *J. Endocrinol.* **223** (2014) 9-23)

4.4.1. PUTEVI PRIJENOSA SIGNALA

Receptor Ob-Rb se smatra jedinom potpuno aktivnom izoformom receptora koja je u mogućnosti potpuno prenijeti aktivacijski signal u stanicu. Razlog tome je što sadrži četiri tirozinska ostatka (Tyr974, Tyr985, Tyr1077 i Tyr1138) koja aktiviraju unutarstanične signalne puteve kao što je JAK/STAT (Slika 9). Nakon što se leptin veže za Ob-Rb receptor, dolazi do promjene u konformaciji receptora koja dovodi do translokacije enzima Janus kinaza (JAK) iz citoplazme na receptor. Oni se pritom aktiviraju i započinju svoju kinaznu aktivnost fosforilirajući tirozinske ostatke drugih JAK proteina i Ob-Rb receptora. Fosforilacija Tyr1138 ostatka omogućuje proteinu STAT3 da se veže za receptor. Proteini STAT (STAT1, STAT3, STAT5, STAT6) postaju supstrat za kinazu JAK2 koja ih fosforilira. Fosforilacija STAT3 dovodi do njegovog otpuštanja s receptora, dimerizacije i translokacije u jezgru. Ondje ti proteini služe kao transkripcijski faktori stimulirajući specifičnu gensku ekspresiju. Postoje i drugi signalni putevi osim gore navedenog. Jedan od takvih je PI3K (fosfatidilinozitol-kinaza)/PDE3B (fosfodiesteraza 3B)/cAMP koji u suradnji s JAK2/STAT predstavlja važan element leptinskog prijenosa signala u hipotalamusu [23].



Slika 9. Unutarstaični signalni putevi koji se aktiviraju vezanjem leptina za receptor (A. Sahu, *Endocrinology* **145** (2004) 2613-2620)

4.5. ČIMBENICI KOJI REGULIRAJU KONCENTRACIJU LEPTINA U PLAZMI

Leptin se izlučuje u cirkadijanim ritmovima kod ljudi tako da su koncentracije niske oko podne, a maksimalne vrijednosti pojavljuju se tijekom noći [6]. Koncentracija leptina u plazmi raste s porastom BMI i količine masnog tkiva. Naime, pretile osobe imaju veći broj adipocita i eksprimiraju veće količine ob mRNA. Kratkoročno (12h) i dugoročno (2-8 tjedana) prejedanje također dovodi do porasta koncentracije leptina. Gladovanje dovodi do pada koncentracije leptina koji je značajniji kod mršavih osoba nego kod pretilih. Ponovno uzimanje hrane dovodi do porasta koncentracije leptina koja se nakon 24 h vraća na bazalnu razinu. Hrana siromašna mastima i bogata ugljikohidratima značajnije povećava koncentrciju leptina nego obrok bogat mastima i siromašan ugljikohidratima. Proteini nemaju nikakvog učinka na koncentraciju leptina. Inzulin i glukoza u krvi stimuliraju proizvodnju leptina.

S godinama se koncentracija leptina smanjuje [1,6]. Istraživanje provedeno na 267 ispitanika dokazalo je razlike među spolovima u plazmatskoj koncentraciji leptina. Kako je već rečeno, koncentracije leptina su u korelaciji sa tjelesnom težinom, BMI te udjelom masnog tkiva bez obzira na spol. Međutim, ispitivane žene su imale veće vrijednosti leptina u plazmi nego muškarci iste tjelesne težine, BMI i udjela masnog tkiva, i to približno za 40 %. Primjećeni spolni dimorfizam u plazmatskoj koncentraciji leptina nije povezan sa spolnim hormonima jer su ispitanice u postmenopauzi imale iste vrijednosti kao i mlađe ispitanice sa istim postotkom masnog tkiva. Pretpostavlja se da je uzrok spolnom dimorfizmu manja osjetljivost na djelovanje leptina u žena nego u muškaraca što dovodi do povećanog stvaranja leptina kao kompenzacijski odgovor na spomenutu rezistentnost. Drugi razlog za razlike u koncentraciji prema spolu je taj što leptin možda ima reproduktivnu funkciju. U prilog ovome idu istraživanja koja su potvrdila postojanje izoforme leptinskog receptora u reproduktivnim organima miša i čovjeka. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio mehanizam spolnog dimorfizma u koncentraciji leptina [24].

4.6. DJELOVANJE LEPTINA

Leptin sudjeluje u regulaciji unosa hrane i energetske potrošnje inhibirajući sintezu i oslobađanje NPY u arkuatnoj jezgri hipotalamusa, neuropeptida koji inače potiče unos hrane i smanjuje termogenezu. Međutim, istraživanja provedena na miševima s nedostatkom NPY zbog mutacija pokazala su da leptin djeluje na unos hrane i energetsku potrošnju i drugim

putevima koji su neovisni o gore spomenutom koji uključuje NPY. Leptin također potiče lipolizu u bijelom masnom tkivu djelujući preko autokrinih ili parakrinih puteva. Kontrolira ekspresiju enzima koji sudjeluju u oksidaciji slobodnih masnih kiselina te na taj način regulira sadržaj triglicerida u adipocitima. Osim toga, leptin smanjuje razinu inzulina i glukokortikoida. Iako leptin inhibira proizvodnju glukokortikoida, primjena glukokortikoida u velikim količinama dovodi do porasta ekspresije leptina *in vivo* i *in vitro* u ljudi. Ovo upućuje na postojanje negativne povratne sprege između leptina i glukokortikoida.

Suprotno učinku na inzulin i glukokortikoide, leptin povećava oslobađanje hormona rasta, kateholamina i hormona štitnjače. Djelujući na hormone štitnjače, leptin povećava energetsku potrošnju [6,17]. Istraživanja na glodavcima sugeriraju da je leptin bitan za sintezu tireotropin-oslobađajućeg hormona (TRH) iz hipotalamusa [24]. Osim toga, utjecaj na energetsku potrošnju ima i stimulacija simpatičke živčane aktivnosti leptinom kao i porast prometa noradrenalina u smeđem masnom tkivu. Naime, istraživanje na miševima kojima nedostaje leptin je utvrdilo izostanak u razvoju tipičnog smeđeg masnog tkiva. Umjesto toga razvija se smeđe masno tkivo koje nalikuje bijelom. Iz ovog možemo zkaljučiti da leptin ima ulogu u adipogenezi smeđeg masnog tkiva [11].

Dugo se smatralo da leptin ima ulogu samo u dugoročnoj regulciji energetske ravnoteže. Međutim postojanje leptina u želucu, iako u malim količinama, upućuje da sudjeluje u kratkoročnoj regulaciji veličine obroka zajedno sa drugim probavnim peptidima [1]. Istraživanja su također pokazala da leptin sudjeluje u regulaciji apetita, odnosno da povećava sposobnost odabira one hrane koja pruža zadovoljstvo [24]. Leptin ima suprotan učinak na aktivnost probavnog sustava nego grelin, smanjujući izlučivanje želučane kiseline, pokretljivost i pražnjenje želuca [13].

5. TANGO GRELINA I LEPTINA

Istraživanja provedena na štakorima dovela su do zaključka da leptin negativno utječe na otpuštanje i djelovanje grelina. Porast koncentracije grelina zbog gubitka tjelesne težine, izazvanog dijetom u kontrolnoj skupini štakora, rezultat je smanjenog inhibitornog djelovanja leptina na lučenje grelina. Skupina koja je kontinuirano primala leptin subkutanom infuzijom, nije pokazala nikakve promjene u koncentraciji grelina. Dakle, rezultati ovog istraživanja upućuju na to da leptin osim preko hipotalamusa, svoje anoreksigeno djelovanje postiže i perifernim putem inhibirajući oslobađanje i djelovanje grelina. U smislu suprotne povezanosti grelina i leptina značilo bi da prekomjerno oslobađanje i djelovanje jednog uzrokuje smanjenu

razinu drugog i obratno. Ipak, pokazalo se da prekomjerna ekspresija leptina isključivo u mozgu dovodi do gubitka tjelesne težine i porasta razine grelina u štakora. Iz ovih opažanja zaključeno je da jedino leptin iz krvotoka potiskuje razinu grelina, a njegova razina u ovih životinja je smanjena. Istraživanja provedena na životinjama kod kojih je postignuta visoka razina leptina u krvotoku, bilo transgeničnim putem ili perifernim injekcijama, pokazala su suprotne rezultate. Kod njih su razine grelina također bile visoke i životinje su bile mršave. Također, primjećeno je da su ljudi i glodavci sa mutacijama u genima za leptin ili njegov receptor pretili i imaju niske razine grelina.

Sva ova istraživanja upućuju na to da su promjene u koncentraciji grelina izazvane promjenama u energetskoj ravnoteži. Dakle, negativna energetska bilanca povećava koncentracije grelina, dok pozitivna umanjuje. Međutim, niti jedno istraživanje nije pokazalo dosljednost u promjenama koncentracija između grelina i leptina. Kao objašnjenje za ovo navodi se da leptin u normalnim fiziološkim koncentracijama ne utječe na grelin međutim značajni porast leptina ipak može dovesti do smanjenja koncentracije grelina. Pretpostavlja se da je današnji grelin evolucijski ostatak iz davnih vremena kada se još nisu razvili adipociti te je obavljao funkciju koju danas ima leptin. Ako je to tako, ovo je još jedan dokaz koji ide u prilog tvrdnji da grelin nije posrednik u regulatornim putevima leptina [8]. Dokazano je i da egzogeni grelin smanjuje oslobađanje i djelovanje leptina te da imunoneutralizacija grelina u plazmi sa specifičnim antitijelima dovodi do značajnog porasta leptina u plazmi i smanjenog unosa hrane [2]. Međusobni utjecaj ova dva hormona nazvan „tango grelina i leptina“ zasada ostaje sporan jer su istraživanja pokazala oprečne rezultate te se smatra da se radi o suprotstavljenim metaboličkim hormonima koji djeluju na istim razinama neovisno jedan o drugome [1].

6. SAŽETAK

Kako sve veći broj ljudi u svijetu pati od pretilosti posebna pažnja je posvećena proučavanju hormona koji sudjeluju u regulaciji energetske homeostaze. Među tim hormonima nalaze se grelin i leptin koji imaju veliki utjecaj na unos hrane i energetsku potrošnju. Grelin je peptidni hormon koji se u najvećim količinama proizvodi u želucu i sudjeluje prvenstveno u kratkoročnoj regulaciji unosa hrane. Leptin je za razliku od grelina protein koji se u najvećim količinama proizvodi u adipocitima. Njegova primarna uloga je sudjelovanje u dugoročnoj regulaciji unosa hrane. Bilo da su proizvedeni centralno u hipotalamusu ili u perifernom tkivu, oba hormona djeluju na neurone unutar hipotalamusa, prvenstveno u arkuatnoj jezgri

hipotalamusa gdje se nalaze dvije vrste neurona. Grelin postiže oreksigeno djelovanje aktivirajući neurone NPY/AgRP koji potiču unos hrane. Protivno grelinu, leptin ima anoreksigeno djelovanje koje postiže aktivacijom neurona POMC/CART i inhibicijom neurona NPY/AgRP i tako dovodi do smanjenja unosa hrane. Putevi prijenosa periferno proizvedenog grelina i leptina do hipotalamusa su različiti i uključuju krvotok, vagalni živac i jezgru solitarnog trakta. Kako oba hormona djeluju preko istih puteva te imaju suprotan učinak, dugo se razmatrao njihov međusobni utjecaj. Istraživanja o utjecaju leptina na koncentraciju grelina u plazmi pokazala su kontradiktorne rezultate, dok utjecaj grelina na koncentraciju leptina još nije pokazan i potrebna su daljnja istraživanja. Za sada se smatra kako nemaju nikakav utjecaj jedan na drugog nego djeluju neovisno jedan o drugom u regulaciji unosa hrane i energetske potrošnje.

LITERATURA

1. M. D. Klok, S. Jakobsdottir, M. L. Drent: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews* **8** (2007) 21-34

2. S. J. Konturek, P. C. Konturek, J. W. Konturek, M. Cześnikiewicz-Guzik, T. Brzozowski, E. Sito: Neuro-hormonal control of food intake;basic mechanisms and clinical implications. *J. Phys. Pharmacol.* **56** (2005) 5-25

3. K. Suzuki, C. N. Jayasena, S. R. Bloom: Obesity and appetite control. *Exp.Diabetes.Res.* (2012) 1-19

4. C. S. Crespo, A. P. Cachero, L. P. Jiménez, V. Barrios, E. A. Ferreiro: Peptides and food intake. *Front. Endocrinol.* **5** (2014) 1-13

5. A. C. Guyton, J. E. Hall, Medicinska fiziologija, 9.izd., Medicinska naklada, Zagreb 1999.

6. E. Jéquier, L. Tappy: Regulation of body weight in humans. *Phys. Rev.* **79** (1999) 451-480

7. C. Diéguez, M. J. Vazquez, A. Romero, M.López, R. Nogueiras: Hypothalamic control of lipid metabolism: focus on leptin, ghrelin and melanocortins. *Neuroendocrinology* **94** (2011) 1-11

8. D. E. Cummings, K. E. Foster: Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology* **124** (2003) 1532-1544

9. J. M. Friedman, J. J. Halaas: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395** (1998) 763-770

10. D. E. Cummings, M. H. Shannon: Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch. Surg.* **138** (2003) 389-396

11. A. Rodríguez: Novel molecular aspects of ghrelin and leptin in the control of adipobiology and cardiovascular system. *Obes. Facts* **7** (2014) 82-95

12. H. Hosoda, M. Kojima, K. Kanagawa: Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J. Pharmacol. Sci.* **100** (2006) 398-410

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

14. A. Stengel, Y. Taché: Interaction between gastric and upper small intestinal hormones in the regulation of hunger and satiety: ghrelin and cholecystokinin take the central stage. *Curr. Prot.Pept. Sci.* **12** (2011) 293-304

15. O. Gualillo, F. Lago, J. Goméz-Reino, F. F. Casanueva, C. Dieguez: Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Letters* **552** (2003) 105-109

16. Wikipedia. Heterotrimeric G protein. https://en.wikipedia.org/wiki/Heterotrimeric_G_protein (pristupljeno 30.08.2015.).

17. V. Somogyi, A. Gyorffy, T. J. Scalise, D. S. Kiss, G. Goszleth, T. Bartha, V. L. Frenyo, A. Zsarnovszky: Endocrine factors in the hypothalamic regulation of food intake in females: a review of the physiological roles and interactions of ghrelin, leptin, thyroid hormones, oestrogen and insulin. *Nutr. Res. Rev.* **24** (2011) 132-154

18. M.F.Saad, B.Bernaba, C-M.Hwu, S.Jinagouda, S.Fahmi, E.Kogosov, R.Boyadjian: Insulin regulates plasma ghrelin concentration. J.Clin.Endocrinol.Metab. 87 (2002) 3997-4000

19. F.Peelman, L.Zabeau, K.Moharana, S.N.Savvides, J.Tavernier: Insights into signaling assemblies of the leptin receptor. J.Endocrinol 223 (2014) 9-23

20. M. K. Sinha, I. Opentanova, J. P. Ohannesian, J. W. Kolaczynski, M. L. Heiman, J. Hale, G. W. Becker, R. R. Bowsher, T. W. Stephens, J. F. Caro: Evidennce of free and bound leptin in human circulation. *J. Clin. Invest.* **98** (1996) 1277-1282

21. I. Sobhani, A. Bado, C. Vissuzaine, M. Buyse, S. Kermorgant, J-P. Laigneau, S. Attoub, T. Lehy, D. Henin, M. Mignon, M. J. M. Lewin: Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* **47** (2000) 178-183

22. J. Zeng, B. W. Patterson, S. Klein, D. R. Martin, S. Dagogo-Jack, W. M. Kohrt, S. B. Miller, M. Landt: Whole body leptin kinetics and renal metabolism in vivo. *Am. J. Physiol.* **273** (1997) 1102-1106

23. E. Gorska, K. Popko, A. Stelmaszczyk-Emmel, O. Ciepiela, A. Kucharska, M. Wasik: Leptin receptors. *Eur. J. Med. Res.* **15** (2010) 50-54

24. M. F. Saad, S. Damani, R. L. Gingerich, M. G. Riad-Gabriel, A. Khan, R. Boyadjian, S. D. Jinagouda, K. El-Tawil, R. K. Rude, V. Kamdar: Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82** (1997) 579-584