

Урбанович А.М. , Ланюш Ф.В. 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):145-151. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300

**Резюме.** Упродовж останнього часу захворюваність на ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу невпинно продовжує збільшуватися, відповідно, необхідний пошук гормонально-метаболічних речовин, корекція яких зможе нормалізувати харчову поведінку в осіб. Головна система контролю відчуття голоду та апетиту — меланокортиновий шлях — знаходиться в гіпоталамусі. Активація даної сигнальної системи меланокортинами призводить до зниження апетиту та викликає відчуття ситості. Антагоністично діють нейропептид У/агуті-зв'язаний пептид, які підсилюють відчуття голоду. Існують різні види порушення харчової поведінки, зокрема компульсивне переїдання та синдром нічного переїдання, які найчастіше зустрічаються серед пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу. Вони характеризуються надмірним прийомом їжі та, відповідно, ускладненням перебігу основного захворювання через свій негативний вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну. Виявлено різні гормонально-метаболічні речовини, які здатні як пригнічувати, так і стимулювати центр голоду в гіпоталамусі. У статті розглянуто вплив греліну та серотоніну на механізм формування харчових звичок та контроль харчової поведінки в пацієнтів із ожирінням та ЦД 2-го типу. Грелін належить до орексогенних гормонів і здатний активувати центр голоду. Концентрація даного гормону в осіб з ожирінням та/або ЦД 2-го типу знижена порівняно зі здоровими особами, що вказує на адаптацію організму до умов позитивного енергетичного балансу та надлишку калорій, які споживає людина. Зі свого боку, серотонін, рецептори якого також наявні в гіпоталамусі, зв'язуючись із власним рецепторами 5HT<sub>2R</sub>, викликає пригнічення виділення нейропептиду У, що призводить до виникнення відчуття насичення та нормалізації апетиту і маси тіла, тобто виявляє анорексогенні властивості. Лорказерин — поки що єдиний препарат з агоністичною дією на серотонінові рецептори, що схвалений FDA для лікування ожиріння. Саме тому дослідження гормонально-метаболічних речовин, які беруть участь у сигнальних шляхах центру харчування в гіпоталамусі, дозволять знайти ефективні шляхи для боротьби з епідемією ожиріння та ЦД 2-го типу.

**Ключові слова:** грелін; серотонін; харчова поведінка; ожиріння; цукровий діабет 2-го типу

Ожиріння — багатофакторне захворювання, що сьогодні досягло рівня пандемії. Третина світового населення страждає від надлишкової маси тіла або ожиріння, що призводить до високого ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, жирового гепатозу, артеріальної гіпертензії (АГ), інфаркту міокарда, інсульту, синдрому нічного апное, остеоартриту та навіть

злоякісних пухлин [1–3]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння — це надмірна акумуляція жирової тканини в організмі людини, що може негативно впливати на здоров'я та діагностується при індексі маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м<sup>2</sup> [3]. Існує беззаперечний зв'язок між ожирінням та розвитком ЦД 2-го типу. У світі нараховується близько 463 млн хворих

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Урбанович Аліна Мечиславівна, доктор медичних наук, завідувач кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alinaur@dr.com; конт. тел.: +3 (8032) 276-46-73

For correspondence: Alina Urbanovych, MD, PhD, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +3 (8032) 276-46-73

Full list of author information is available at the end of the article.

на ЦД 2-го типу, кількість яких збільшується з кожним роком. Основним терапевтичним методом лікування ЦД 2-го типу є дотримання дієтичних рекомендацій, проте пацієнти часто порушують це правило, що призводить до декомпенсації основного захворювання.

Основними причинами ожиріння є споживання надмірної кількості калорій та низька фізична активність, що призводить до відкладання жирової тканини. Контроль над харчовою поведінкою здійснюється завдяки інтеграції різних сигналів, які надходять від багатьох систем організму людини. Зокрема, стовбур головного мозку активує моторику шлунково-кишкового тракту, гіпоталамус інтегрує інформацію про енергетичні запаси організму та стан навколишнього середовища, мезолімбічна система координує систему винагороди та мотиваційні аспекти харчової поведінки.

Однією з найважливіших ділянок гіпоталамуса, які контролюють відчуття апетиту та масу тіла, є меланокортиновий шлях. Меланокортини належать до групи пептидів, зокрема, містять аденокортикотропний гормон (АКТГ) та різні типи  $\alpha$ -меланоцитстимулюючого гормону, попередником яких є проопіломеланокортин (ПОМС), що синтезується в епіфізі.  $\alpha$ -меланоцитстимулюючий гормон є ендogenousним лігандом меланокортинових рецепторів 4-го типу (MC4R), основною фізіологічною роллю якого є зниження апетиту. Орексогенний нейропептид  $Y$ /агути-зв'язаний пептид (NPY/AgRP) є антагоністом  $\alpha$ -меланоцитстимулюючого гормону, що конкурентно зв'язується з меланокортиновими рецепторами 4-го типу та стимулює апетит. Відповідно, дисбаланс між гормональними речовинами, які відповідають за формування відчуття апетиту та голоду, буде призводити до розладів харчування та розвитку ожиріння.

АКТГ як один із родини меланокортинів також проявляє анорексигенні властивості. Відомо, що вживання  $d$ -фенфлураміну збільшує рівень  $m$ -РНК у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса [4]. Крім того, нейрони паравентрикулярних ядер гіпоталамуса активуються при вживанні агоністів серотонінових рецепторів [5, 6], оскільки вони експресують MC4R.

Нейропептид  $Y$  є одним із найважливіших орексогенних нейропептидів в організмі людини [7]. Він експресується нейронами аркуатного ядра гіпоталамуса та є антагоністом меланокортинових рецепторів [8]. Відомо, що ці нейрони гіперполяризуються агоністами 5HT<sub>1BR</sub> [4], що призводить до пригнічення апетиту.

Також до одного з нейрогуморальних регуляторів апетиту належить лептин, що зв'язується з рецепторами гіпоталамуса та гальмує прийом їжі [9]. Доведено, що рівень лептину підвищується при ожирінні та ЦД 2-го типу, що вказує на розвиток лептинорезистентності та негативно корелює з рівнем інсуліну в крові та тривалістю ЦД 2-го типу [10].

Порушення харчової поведінки, а саме компульсивне переїдання (КП) та синдром нічного переїдання (СНП), пов'язані з надмірним прийомом їжі, погіршують показники глікемічного та ліпідного профілів.

КП — це порушення харчової поведінки, що характеризується частими епізодами вживання об'єктивно великої кількості їжі та асоціюється з негативними психологічними та соціальними наслідками, проте не супроводжується компенсаторною поведінковою реакцією, що відрізняє даний вид порушення харчової поведінки від булімії [11]. Зокрема, пацієнти із ЦД 2-го типу та КП мають вищий ІМТ [12–15]. Крім того, у дослідженнях був визначений зв'язок між наявністю депресії та кількістю нападів КП [16]. Важливість вчасної діагностики КП для пацієнтів з ожирінням полягає в тому, що їм особливо складно нормалізувати масу тіла та підтримувати її на цільовому рівні [17].

СНП — це порушення режиму прийому їжі, тобто  $\geq 25\%$  добового раціону пацієнт вживає після вечірнього прийому їжі і/або виникає щонайменше 3 епізоди на тиждень прийому їжі вночі відразу після пробудження [18]. Дане порушення характеризується вечірньою та нічною гіперфагією, безсонням та ранковою анорексією [12].

Отже, наявність розладів харчової поведінки може призводити до виникнення ожиріння та ЦД 2-го типу, що потребує активного дослідження патофізіологічного розвитку цих розладів та новітніх методів лікування.

Як було згадано вище, існує низка метаболічно-гормональних сполук, які завдяки впливу на структуру головного мозку контролюють харчову поведінку. Однією з них є грелін, 28-амінокислотний пептид, що є орексогенним гормоном, який стимулює апетит та прийом їжі [19]. Він продукується клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка та є ендogenousним лігандом рецепторів-секретагогів соматотропного гормону (GHSR). Основною фізіологічною роллю греліну є підтримка сталого рівня глюкози крові під час голодування [20]. Зв'язуючись та активуючи GHSR, грелін викликає підвищення секреції соматотропного гормону (СТГ), який активує глюконеогенез та підвищує рівень глікемії в організмі [21–23].

Крім того, даний гормон справляє інші ефекти: він активує систему винагороди в головному мозку при вживанні алкоголю, їжі та при зловживанні наркотичними речовинами [24–28]; модулює допамінергічні та серотонінергічні шляхи в центральній нервовій системі, які відповідають за виникнення імпульсивності [25, 29], що може вказувати на його роль у виникненні порушень харчової поведінки.

Відомо, що грелін відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози та інсуліну. Доведено, що після введення греліну в організм людини різко підвищується рівень глікемії та погіршується глюкозотолерантність [30]. Такий ефект виникає через вплив даного гормону на різні ланки метаболізму глюкози. Зокрема, грелін блокує виділення інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози, стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду 1L-клітинами тонкого кишечника, модулює виділення глюкагону  $\alpha$ -клітинами та соматостатину  $\delta$ -клітинами підшлункової залози та підвищує секрецію СТГ гіпофізом [31]. Крім того, грелін впливає і на адипогенез.

Зокрема, він підвищує диференціацію та проліферацію преадипоцитів в адипоцити [32] та накопичення жирової тканини в організмі.

Концентрація греліну в плазмі крові залежить від прийому їжі. Зокрема, виявлено, що рівень греліну підвищується в середньому на 78 % протягом 1–2 год до початку прийому їжі та знижується до мінімального рівня протягом однієї години після їжі [33–35], що доводить його роль в ініціації прийому їжі.

Відомо, що існує дві фракції греліну: ацетильована та дезацетильована. Грелін під дією грелін-О-ацетилтрансферази (GOAT) проходить посттрансляційне ацетильовання та перетворюється в ацетильовану форму, що має високу афінність до GHSR та проявляє орексогенні властивості [36, 37]. Ацетилгрелін підвищує частоту прийому їжі, масу тіла та рівень глюкози в крові [31, 37–40]. Біологічна дія греліну реалізується за рахунок активації нейронів нейропептиду Y/агуті-зв'язаного білка, що викликає підвищення апетиту. Дезацетильована форма греліну має низьку афінність до GSHR [38] та справляє протилежні ефекти: вона покращує постпрандіальну глікемію, особливо в осіб із високим препрандіальним рівнем ацетильованого греліну, та потенційно справляє антидіабетогенний ефект [41].

Ендогенним антагоністом греліну є печінково-експресований антимікробний пептид 2 (LEAP2). Даний білок продукується печінкою та тонким кишечником і проявляє свою дію, зв'язуючись із рецепторами GHSR. Це блокує усі ефекти греліну, включаючи відчуття голоду, рилізінг СТГ та підвищення рівня глюкози під час довготривалого голодування [42]. Згідно з останніми дослідженнями, рівень LEAP2 у плазмі крові позитивно корелював із ІМТ у пацієнтів з ожирінням, а співвідношення LEAP2/ацетильований грелін зросло відповідно до підвищення ІМТ. Крім того, рівень LEAP2 позитивно корелював із відсотком жирової маси, глюкозою плазми натще, індексом НОМА, рівнем тригліцеридів [43]. У дітей відзначається аналогічна обернена кореляція між рівнями LEAP2 та наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням [44].

Як було згадано вище, грелін є одним з основних гормональних регуляторів апетиту та, відповідно, харчової поведінки. Саме тому його рівні відрізняються в пацієнтів із надлишковою масою тіла/ожирінням від здорових осіб. Варто було б очікувати підвищеного рівня греліну в пацієнтів даної категорії. Проте, згідно з даними наукової літератури, рівень ацетильованого греліну, навпаки, знижується в пацієнтів з ожирінням, ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом [45, 46], що пов'язують із фізіологічною адаптацією організму до позитивного енергетичного балансу, який виникає при ожирінні [47–49].

У пацієнтів з ожирінням, яким вдалося знизити масу тіла, спостерігалось підвищення рівня греліну [32, 50, 51]. Проте з часом рівень даного гормону знижувався до того рівня, що був перед схудненням [52]. В осіб з нормальною та надмірною масою інсулін є антагоністом греліну [53, 54]. Ацетильований грелін позитивно корелює з рівнем інсуліну та індексом

НОМА [55]. Це означає, що низький рівень греліну в плазмі крові асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР) та ЦД 2-го типу.

Згідно з науковими дослідженнями, пацієнти з ожирінням та КП мають нижчі рівні ацетильованого греліну порівняно з тими, хто страждає лише від ожиріння. Крім того, у даних осіб значно нижче співвідношення ацетильованого/дезацетильованого рівнів греліну та повільніше постпрандіальне зниження концентрації ацетильованого греліну в плазмі крові порівняно зі здоровими особами [56, 57].

Установлено, що в пацієнтів із СНП спостерігається знижене нічне збільшення рівня греліну порівняно зі здоровими особами, що вказує на порушення його секреції [58].

Відповідно, можна стверджувати, що грелін бере безпосередню участь у контролі вуглеводного та ліпідного обмінів та справляє діабетогенний ефект на організм. Низькі рівні греліну асоціюються з виникненням ІР, ЦД 2-го типу та порушеннями харчової поведінки.

Серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-НТ) належить до нейротрансмітерів, які контролюють велику кількість нейрофізіологічних процесів в організмі людини. Синтез серотоніну здійснюється з амінокислоти триптофану завдяки дії ферменту триптофангідроксилази та декарбоксілази ароматичних амінокислот. Після виділення в організм серотонін зв'язується зі своїми рецепторами — НТ<sub>1</sub>Р. Дія серотоніну обмежується завдяки серотоніновому транспортеру, що транспортує його в клітини [59]. Саме тому дія серотоніну в основному проявляється локально в центральній нервовій системі (ЦНС).

Існує дві ізоформи серотоніну: ТРН-1 синтезується в периферичних тканинах, а ТРН-2 — у ЦНС [60, 61]. У головному мозку серотонін продукується ядрами шва стовбура мозку та гіпоталамусом. Біологічна роль ТРН-1 полягає в контролі настрою, циклу сон — неспання та харчової поведінки [61–63]. Периферичний серотонін продукується переважно ентерохромафінними клітинами кишечника та епіфізом. Основною функцією ТРН-2 є контроль перистальтики та гемодинаміки завдяки активації тромбоцитів при згортанні крові [64].

Як було згадано вище, свою дію серотонін проявляє завдяки зв'язуванню з власними рецепторами. Існує 7 типів серотонінових рецепторів (5НТ<sub>1</sub>Р–5НТ<sub>7</sub>Р), декотрі з яких мають власні підвиди.

До поведінкових реакцій, які залежать від рівня серотоніну, належать настрій, відчуття винагороди та страху, агресії, апетиту, сексуальності та уваги [65–67]. Відомо, що його рецептори типу 2А (5НТ<sub>2</sub>А) та 2С (5НТ<sub>2</sub>С) беруть участь у контролі апетиту та енергетичного гомеостазу [68].

Свій регуляторний вплив на харчову поведінку серотонін здійснює завдяки реципрокній активації проопіломеланокортинових нейронів, що викликає збудження НТ<sub>2</sub>РС та інгібує виділення нейропептиду Y/агуті-зв'язаного пептиду через НТ<sub>2</sub>Р<sub>1</sub>В-рецептори. Це сумарно призводить до зменшення апетиту та при-

гнічення харчової поведінки. Експериментально дана теорія була доведена завдяки дослідом на мишах. Тварини, в яких ектопічно експресували меланокортиновий антагоніст агуті-зв'язаний пептид та видалили меланокортинові рецептори 4-го типу, були нечутливими до гіпофагії, індукованої d-фенфлураміном (лікарський засіб, який пригнічує апетит) та агоністами серотонінових рецепторів [68, 69]. В іншому дослідженні було показано, що експресія селективних 5HT<sub>2c</sub>R на проопіломеланокортинових нейронах призводить до нормалізації гіперфагії та маси тіла [70].

Також досліджено, що периферичний серотонін наявний в острівцях Лангерганса підшлункової залози разом з інсуліном та бере участь у регуляції рівня глікемії [71, 72]. Він проявляє авто- та паракринну дію шляхом впливу на 5-HT<sub>3</sub>-рецептори, що призводить до підвищення виділення інсуліну, стимульованого високим рівнем глюкози [73, 74].

Підсумовуючи, можна стверджувати, що серотонін є одним із найважливіших нейромедіаторів, які контролюють харчову поведінку та масу тіла. На сьогодні лорказерин, агоніст 5HT<sub>2C</sub>-рецепторів серотоніну, є поки що єдиним препаратом, затвердженим FDA для лікування ожиріння. Саме тому подальше дослідження серотоніну як регулятора апетиту є важливим для відкриття нових способів боротьби з епідемією як ожиріння, так і ЦД 2-го типу.

## Висновки

1. Ожиріння набуло статусу пандемії та потребує активного вивчення з метою ранньої профілактики та покращання методів лікування.

2. Проопіломеланокортиновий шлях у гіпоталамусі є основним регулятором харчової поведінки в організмі людини.

3. Згідно з результатами наукових досліджень, у хворих на ожиріння та ЦД 2-го типу спостерігається низька концентрація греліну.

4. Стимуляція серотонінових рецепторів 5HT<sub>2c</sub> викликає нормалізацію харчової поведінки, що вказує на роль даного нейромедіатора в регуляції апетиту.

5. Вивчення дії гормонально-метаболических речовин на харчову поведінку дозволить вдосконалити профілактику та лікування ожиріння та ЦД 2-го типу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Hruby A, Hu FB. *The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics.* 2015;33(7):673–689. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet.* 2014;384(9945):766–781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al.

*Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med.* 2010;363(23):2211–2219. doi:10.1056/NEJMoa1000367.

4. *Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet.* 2009;373(9669):1083–1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.

5. Heisler LK, Cowley MA, Tecott LH, et al. *Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. Science.* 2002;297(5581):609–611. doi:10.1126/science.1072327.

6. Bovetto S, Rouillard C, Richard D. *Role of CRH in the effects of 5-HT-receptor agonists on food intake and metabolic rate. Am J Physiol.* 1996;271(5 Pt 2):R1231–R1238. doi:10.1152/ajpregu.1996.271.5.R1231.

7. Javed A, Kamradt MC, Van de Kar LD, Gray TS. *D-Fenfluramine induces serotonin-mediated Fos expression in corticotropin-releasing factor and oxytocin neurons of the hypothalamus, and serotonin-independent Fos expression in enkephalin and neurotensin neurons of the amygdala. Neuroscience.* 1999;90(3):851–858. doi:10.1016/s0306-4522(98)00523-5.

8. Stanley BG, Magdalin W, Seirafi A, Thomas WJ, Leibowitz SF. *The perifornical area: the major focus of (a) patchily distributed hypothalamic neuropeptide Y-sensitive feeding system(s). Brain Res.* 1993;604(1-2):304–317. doi:10.1016/0006-8993(93)90382-w.

9. Broberger C, De Lecea L, Sutcliffe JG, Hökfelt T. *Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. J Comp Neurol.* 1998;402(4):460–474.

10. Urbanovych AM. *Adipose tissue hormones and their clinical significance. Endocrinology.* 2013;18(1):69–72. (in Ukrainian).

11. Urbanovych AM. *Leptin levels in patients with type 2 diabetes with different duration of disease. Problems of Endocrine Pathology.* 2013(4):25–30. (in Ukrainian).

12. *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Pub;* 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.

13. Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, Blair EH, Burton LR. *Binge eating in obese patients with type 2 diabetes. International Journal of Eating Disorders.* 1989;8(6):671–679. doi:10.1002/1098-108X(198911)8:6<671::AID-EAT2260080608>3.0.CO;2-5.

14. Crow S, Kendall D, Praus B, Thuras P. *Binge eating and other psychopathology in patients with type II diabetes mellitus. Int J Eat Disord.* 2001;30(2):222–226. doi:10.1002/eat.1077.

15. Kenardy J, Mensch M, Bowen K, Green B, Walton J, Dalton M. *Disordered eating behaviours in women with Type 2 diabetes mellitus. Eat Behav.* 2001;2(2):183–192. doi:10.1016/s1471-0153(01)00028-9.

16. Herpertz S, Albus C, Kielmann R, et al. *Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: a follow-up study. J Psychosom Res.* 2001;51(5):673–678. doi:10.1016/s0022-3999(01)00246-x.

17. de Zwaan M, Marscholke M, Allison KC. *The Night Eating Syndrome (NES) in Bariatric Surgery Patients. Eur Eat Disord Rev.* 2015;23(6):426–434. doi:10.1002/erv.2405.

18. Hilbert A, Pike KM, Goldschmidt AB, et al. *Risk factors*

across the eating disorders. *Psychiatry Res.* 2014;220(1-2):500–506. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.054.

19. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *Int J Eat Disord.* 2010;43(3):241–247. doi:10.1002/eat.20693.

20. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–660. doi:10.1038/45230.

21. Zhang Y, Fang F, Goldstein JL, Brown MS, Zhao TJ. Reduced autophagy in livers of fasted, fat-depleted, ghrelin-deficient mice: reversal by growth hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(4):1226–1231. doi:10.1073/pnas.1423643112.

22. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996;273(5277):974–977. doi:10.1126/science.273.5277.974.

23. Li RL, Sherbet DP, Elsbernd BL, Goldstein JL, Brown MS, Zhao TJ. Profound hypoglycemia in starved, ghrelin-deficient mice is caused by decreased gluconeogenesis and reversed by lactate or fatty acids. *J Biol Chem.* 2012;287(22):17942–17950. doi:10.1074/jbc.M112.358051.

24. Mani BK, Shankar K, Zigman JM. Ghrelin's Relationship to Blood Glucose. *Endocrinology.* 2019;160(5):1247–1261. doi:10.1210/en.2019-00074.

25. Panagopoulos VN, Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(14):2725–2740. doi:10.1007/s00213-014-3640-0.

26. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3229–3239. doi:10.1172/JCI29867.

27. Skibicka KP, Shirazi RH, Rabasa-Papio C, et al. Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology.* 2013;73:274–283. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.004.

28. Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, et al. The Stomach-Derived Hormone Ghrelin Increases Impulsive Behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(5):1199–1209. doi:10.1038/npp.2015.297.

29. Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009;17(6):408–425. doi:10.1002/erv.952.

30. Skibicka KP, Shirazi RH, Rabasa-Papio C, et al. Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology.* 2013;73:274–283. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.004.

31. Broglio F, Gottero C, Prodam F, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):3062–3065. doi:10.1210/jc.2003-031964.

32. Mani BK, Zigman JM. Ghrelin as a Survival Hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(12):843–854. doi:10.1016/j.tem.2017.10.001.

33. Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(5):541–552. doi:10.1038/ijo.2009.40.

34. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.* 2001;50(8):1714–1719. doi:10.2337/diabetes.50.8.1714.

35. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1623–1630. doi:10.1056/NEJMoa012908.

36. Rubino F, Gagner M. Weight loss and plasma ghrelin levels. *N Engl J Med.* 2002;347(17):1379–1381. doi:10.1056/NEJM200210243471718.

37. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell.* 2008;132(3):387–396. doi:10.1016/j.cell.2008.01.017.

38. Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, et al. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(17):6320–6325. doi:10.1073/pnas.0800708105.

39. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015;4(6):437–460. doi:10.1016/j.molmet.2015.03.005.

40. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407(6806):908–913. doi:10.1038/35038090.

41. Briggs DI, Andrews ZB. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology.* 2011;93(1):48–57. doi:10.1159/000322589.

42. Delhanty PJ, Neggers SJ, van der Lely AJ. Des-acyl ghrelin: a metabolically active peptide. *Endocr Dev.* 2013;25:112–121. doi:10.1159/000346059.

43. Ge X, Yang H, Bednarek MA, et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab.* 2018;27(2):461–469.e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.10.016.

44. Mani BK, Puzjiferri N, He Z, et al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *J Clin Invest.* 2019;129(9):3909–3923. doi:10.1172/JCI125332.

45. Fittipaldi AS, Hernández J, Castrogiovanni D, et al. Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(2):165–175. doi:10.1530/EJE-19-0684.

46. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(10):2546–2553. doi:10.2337/diabetes.52.10.2546.

47. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3935–3940. doi:10.1210/jc.2006-2527.

48. Shiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):240–244. doi:10.1210/jcem.87.1.8129.

49. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argentine J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr.* 2004;144(1):36–42. doi:10.1016/j.jpeds.2003.10.036.

50. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased

- in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–709. doi:10.2337/diabetes.50.4.707.
51. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Cianflone K, Jones PJ. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(3):250–258. doi:10.1080/07315724.2007.10719608.
52. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1577–1586. doi:10.1210/jc.2002-021262.
53. Garcia JM, Iyer D, Poston WS, et al. Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(10):1716–1723. doi:10.1038/oby.2006.197.
54. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3997–4000. doi:10.1210/jcem.87.8.8879.
55. Weickert MO, Loeffelholz CV, Arafat AM, et al. Euglycemic hyperinsulinemia differentially modulates circulating total and acylated-ghrelin in humans. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(2):119–124. doi:10.1007/BF03345577.
56. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3935–3940. doi:10.1210/jc.2006-2527.
57. Geliebter A, Hashim SA, Gluck ME. Appetite-related gut peptides, ghrelin, PYY, and GLP-1 in obese women with and without binge eating disorder (BED). *Physiol Behav*. 2008;94(5):696–699. doi:10.1016/j.physbeh.2008.04.013.
58. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Maj M. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(3):243–250. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.07.004.
59. Birkvedt GS, Geliebter A, Kristiansen I, Fircgenschau Y, Goll R, Florholmen JR. Diurnal secretion of ghrelin, growth hormone, insulin binding proteins, and prolactin in normal weight and overweight subjects with and without the night eating syndrome. *Appetite*. 2012;59(3):688–692. doi:10.1016/j.appet.2012.07.015.
60. Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci*. 1996;16(7):2352–2364. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-07-02352.1996.
61. Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*. 2003;66(9):1673–1680. doi:10.1016/s0006-2952(03)00556-2.
62. Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*. 2004;305(5681):217. doi:10.1126/science.1097540.
63. Merens W, Willem Van der Does AJ, Spinhoven P. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):43–62. doi:10.1016/j.jad.2007.01.032.
64. Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev*. 2011;15(4):269–281. doi:10.1016/j.smrv.2010.11.003.
65. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(12):1239–1249. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01370.x.
66. Airan RD, Meltzer LA, Roy M, Gong Y, Chen H, Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science*. 2007;317(5839):819–823. doi:10.1126/science.1144400.
67. Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1103–1109. doi:10.1038/nn1964.
68. Roth BL, Hanizavareh SM, Blum AE. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(1):17–24. doi:10.1007/s00213-003-1683-8.
69. Messa C, Colombo C, Moresco RM, et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding is reduced in drug-naïve and unchanged in SS-Rl-responder depressed patients compared to healthy controls: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167(1):72–78. doi:10.1007/s00213-002-1379-5.
70. Lam DD, Garfield AS, Marston OJ, Shaw J, Heisler LK. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;97(1):84–91. doi:10.1016/j.pbb.2010.09.003.
71. Xu Y, Jones JE, Kohno D, et al. 5-HT<sub>2</sub>CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron*. 2008;60(4):582–589. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.033.
72. Gershon MD, Ross LL. Location of sites of 5-hydroxytryptamine storage and metabolism by radioautography. *J Physiol*. 1966;186(2):477–492. doi:10.1113/jphysiol.1966.sp008047.
73. Ekholm R, Ericson LE, Lundquist I. Monoamines in the pancreatic islets of the mouse. Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine by electron microscopic autoradiography. *Diabetologia*. 1971;7(5):339–348. doi:10.1007/bf01219468.
74. Kim K, Oh CM, Ohara-Imaizumi M, et al. Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state. *Endocrinology*. 2015;156(2):444–452. doi:10.1210/en.2014-1687.
75. Ohara-Imaizumi M, Kim H, Yoshida M, et al. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic  $\beta$  cells during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(48):19420–19425. doi:10.1073/pnas.1310953110.

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 21.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.02.2020 ■

**Information about authors**

Alina Urbanovych, MD, PhD, professor, head of the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Fedir Laniush, PhD Student at the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: laniushfedir@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0891-2082>

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

### Роль грелина и серотонина в контроле пищевого поведения у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

**Резюме.** В последние годы заболеваемость ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа продолжает увеличиваться, соответственно, необходим поиск гормонально-метаболических веществ, которые влияют на пищевое поведение у людей. Главная система контроля чувства голода и аппетита — меланокортиновый путь — находится в гипоталамусе. Активация данной сигнальной системы меланокортинами приводит к снижению аппетита и вызывает чувство сытости. Антагонистически действуют нейропептид Y/агути-связанный пептид, которые усиливают чувство голода. Существуют различные гормонально-метаболические вещества, которые способны как подавлять, так и стимулировать вышеупомянутый центр. Существуют различные виды нарушения пищевого поведения, в частности, компульсивное переедание и синдром ночного переедания, которые чаще всего встречаются среди пациентов с ожирением и СД 2-го типа. Они характеризуются чрезмерным приемом пищи и, соответственно, осложнением течения основного заболевания вследствие своего негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена. Выявлены различные гормонально-метаболические вещества, которые способны как подавлять, так и стимулировать центр голода в гипоталамусе. В статье рассмотрено

влияние грелина и серотонина на механизм формирования пищевых привычек и контроль пищевого поведения у пациентов с ожирением и СД 2-го типа. Грелин относится к орексигенным гормонам и способен активировать центр голода. Концентрация данного гормона у лиц с ожирением и/или СД 2-го типа снижена по сравнению со здоровыми лицами, что указывает на адаптацию организма к условиям положительного энергетического баланса и избытка калорий, которые потребляет человек. В свою очередь, серотонин, рецепторы которого также присутствуют в гипоталамусе, связываясь с 5HT<sub>2C</sub>R, вызывает угнетение выделения нейропептида Y, что приводит к возникновению чувства насыщения и нормализации аппетита и массы тела, то есть проявляет анорексигенные свойства. Лорказерин — пока единственный препарат с агонистическим действием на серотониновые рецепторы, который одобрен FDA для лечения ожирения. Именно поэтому исследования гормонально-метаболических веществ, которые участвуют в сигнальных путях центра питания в гипоталамусе, позволят найти эффективные пути для борьбы с эпидемией ожирения и СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** грелин; серотонин; пищевое поведение; ожирение; сахарный диабет 2-го типа

A.M. Urbanovych, F.V. Laniush

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2

**Abstract.** In recent years, the incidence of obesity and type 2 diabetes mellitus (DM) has been increasing steadily; therefore, the search for hormonal and metabolic substances the correction of which can normalize human eating behavior is required. The main system for controlling hunger and appetite — the melanocortin pathway — is located in the hypothalamus. Activation of this signaling system by melanocortins leads to appetite decrease and causes a feeling of satiety. Neuropeptide Y and agouti-related protein act antagonistically and enhance hunger. There are different types of eating disorders, such as binge eating and night eating syndrome, which are most common among obese patients and those with type 2 DM. They are characterized by excessive intake of food and, consequently, complication of the course of underlying disease due to its negative impact on carbohydrate and lipid metabolism. There are various hormonal and metabolic substances that are responsible for suppressing and stimulating the center of hunger in the hypothalamus. This article examines the effect of ghrelin and serotonin on the mechanism of eating habits formation and the control of

eating behavior in patients with obesity and type 2 DM. This article highlights the role of ghrelin and serotonin in eating behavior. Ghrelin is an orexigenic hormone and is capable of activating the center of hunger. The concentration of this hormone in patients with obesity and/or type 2 DM is reduced compared to healthy individuals that indicates the adaptation of the body to positive energy balance and excess calorie intake by humans. In turn, serotonin, whose receptors are also present in the hypothalamus, upon binding to 5-HT<sub>2C</sub> receptor causes inhibition of neuropeptide Y secretion that leads to feeling of satiety and normalization of appetite and weight, thus exhibiting anorexigenic properties. Lorcaserin is currently the only serotonin receptor agonist approved by the Food and Drug Administration for the treatment of obesity. That is why studies of hormonal and metabolic substances that are involved in the signaling pathways of the hypothalamus hunger center will help find effective ways to treat obesity and type 2 DM.

**Keywords:** ghrelin; serotonin; eating behavior; obesity; type 2 diabetes mellitus