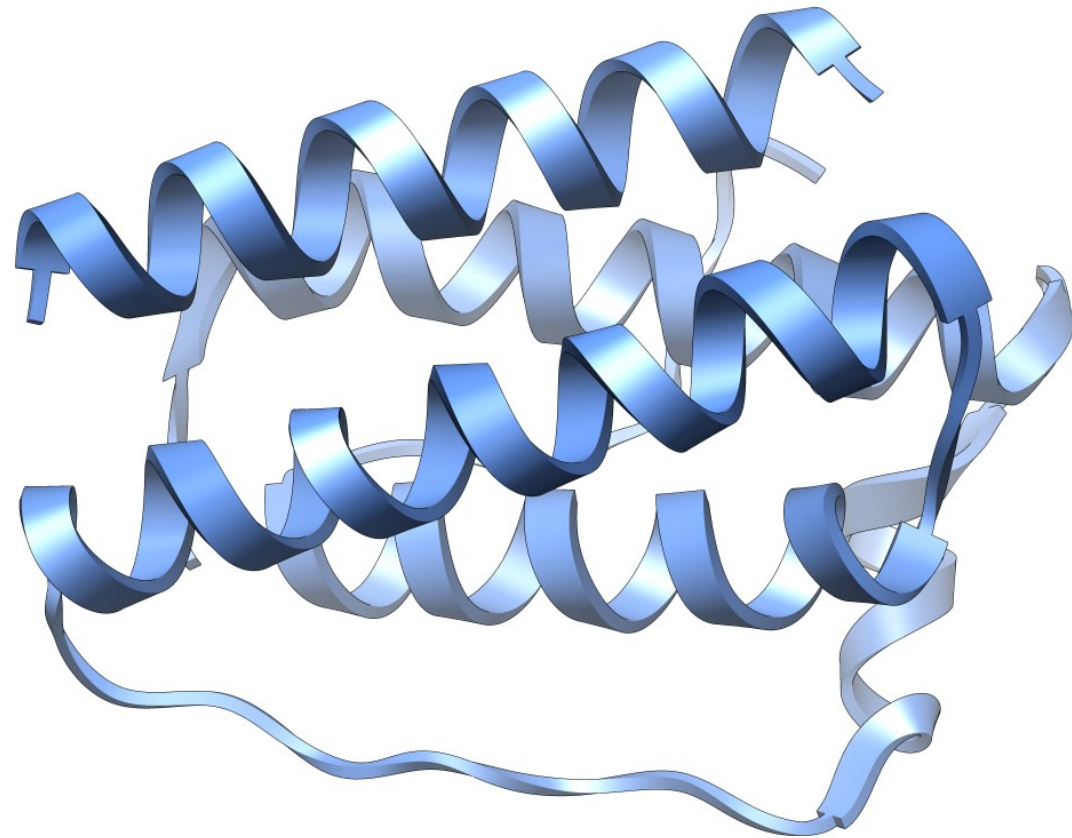


# Leptina e grelina



# Leptina

Proteina di 167 aa per circa 16 kDa



- La leptina viene prodotta soprattutto negli adipociti del tessuto adiposo bianco. Inoltre è prodotta da tessuto adiposo bruno, placenta, ovaie, muscolo scheletrico, stomaco (dalla parte inferiore delle ghiandole fundica), cellule epiteliali mammarie, midollo osseo, dalle cellule principali dello stomaco e dalle cellule P / D1.
- Si trova in circolo sia in forma libera che legata a proteine.
- La sua concentrazione varia esponenzialmente in funzione della massa grassa.
- Le concentrazioni crescono:
  - di notte e prima dell'alba
  - di giorni in funzione dell'intake di cibo

## La leptina svolge un ruolo critico nella risposta adattativa alla fame.

La concentrazione di leptina:

- è diminuita dopo breve periodo di digiuno (24-72 ore), anche se non sono osservati cambiamenti nella massa grassa.
- diminuisce durante la privazione del sonno.
- aumenta se viene percepito uno stress emotivo.
- diminuisce in corso di un aumento dei livelli di testosterone e di estrogeni.
- è cronicamente ridotta durante l'esercizio fisico.
- è aumentata in caso di somministrazione di desametasone o di insulina.
- Può andare incontro ad un aumento paradossale in corso di obesità.

# effetti

- Si distinguono effetti CENTRALI – su ipotalamo  
PERIFERICI – su tutti gli altri organi e tessuti

## EFFETTI CENTRALI

- Ipotalamo laterale: INIBIZIONE DELLA FAME  
Antagonizzando effetto del neuropeptide Y e dell'anandamide
- Ipotalamo mediale: STIMOLO DELLA SAZIETA'  
Promuovendo la sintesi di  $\alpha$ -MSH
- Ipotalamo mediobasale: CONTROLLO DI INTAKE DI CIBO E CONSUMO ENERGETICO  
Legandosi a specifici recettori

# EFFETTI PERIFERICI

- SISTEMA CIRCOLATORIO: attraverso i linfociti T modula la risposta immunitaria all'aterosclerosi. Può avere effetti pro-angiogenetici.
- POLMONE FETALE: induce la produzione di surfattante dagli pneumociti II.
- CICLO ESTRALE: la ridotta concentrazione di leptina causa il blocco del ciclo se non c'è un intake di cibo sufficiente o se c'è troppo consumo (bilancio energetico negativo). Stimola la liberazione di GnRH.
- GRAVIDANZA: implicata in vomito gravidico e in sindrome dell'ovaio policistico.
- PUBERTA': insieme alla kisspeptina controlla l'età della pubertà.

- **OSSO:** diminuisce l'osso spongioso ed incrementa quello corticale. Interviene sul rimodellamento osseo. Si pensa che serva a far aumentare la resistenza meccanica dell'osso quando aumenta il peso corporeo. Può agire sia direttamente che indirettamente (IGF-I, vari mediatori del simpatico).
- **CERVELLO:** potenzialmente implicata in anoressia, depressione e malattia di Alzheimer.
- **SISTEMA IMMUNITARIO:** implicata nella risposta infiammatoria. Risponde allo stimolo esercitato dalle citochine pro-infiammatorie secrete dal tessuto adiposo. Convoluta in molte patologie come: ipertensione, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari, ecc...

# LEPTINA E OBESITA'

- Spesso in individui obesi si riscontrano livelli di leptina elevati. La risposta, in termini di controllo dell'appetito, è però ridotta.
- Resistenza alla leptina.



# GRELINA

la **grelina** è un ormone proteico prodotto dalle cellule P/D1, presenti sul fondo dello stomaco e dalle cellule epsilon del pancreas.

Inoltre è prodotta da cellule presenti anche in duodeno, digiuno, polmoni, gondi, surrene, placenta e rene.

Stimola l'appetito e la secrezione di GH.

I recettori per la grelina sono espressi dai neuroni nel nucleo arcuato e nell'ipotalamo ventromediale.

La grelina è prodotta anche da piccole popolazioni di neuroni nel nucleo arcuato.

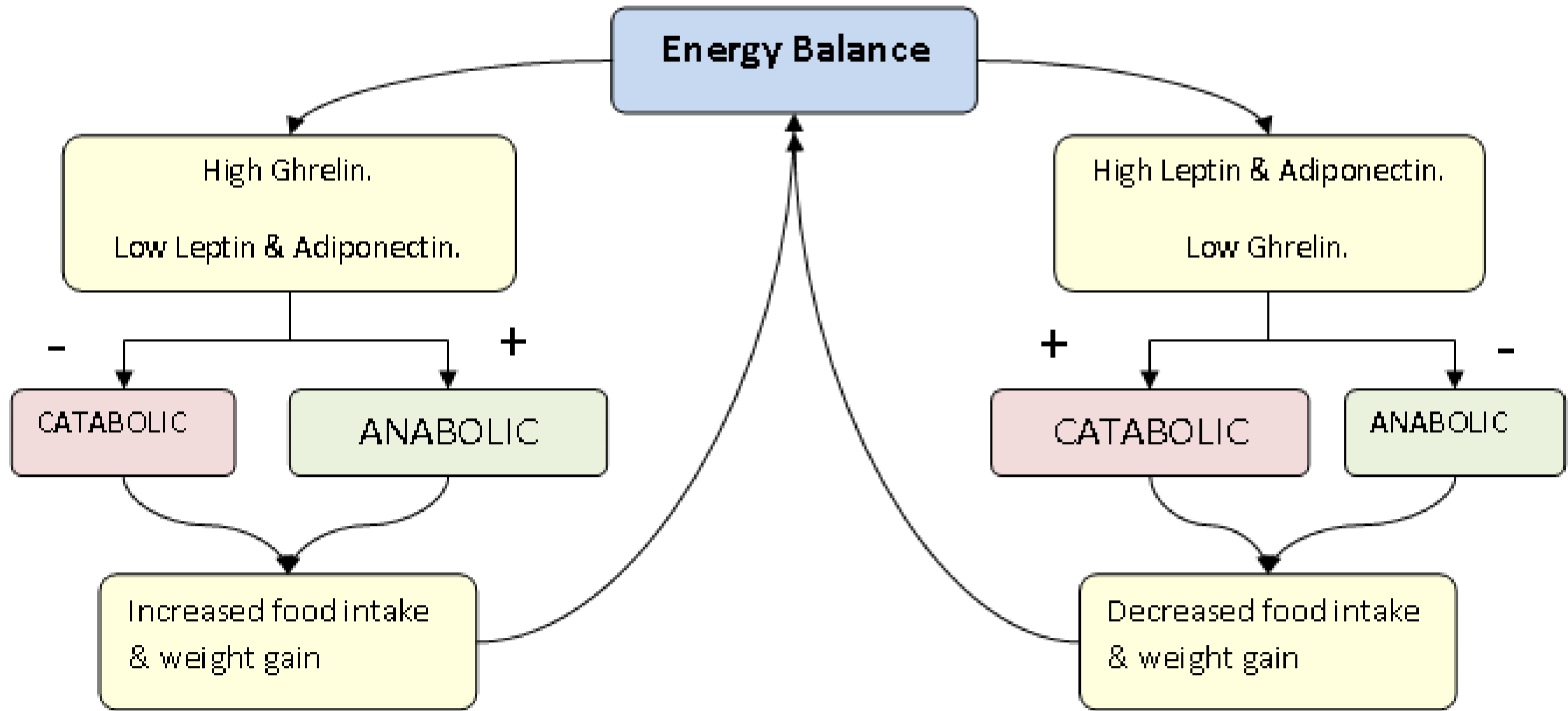
# La stimolazione dei recettori per la grelina porta a:

stimolazione del rilascio di ormone della crescita,  
aumento della fame,  
modulazione del metabolismo glucidico e lipidico,  
regolazione della motilità gastrointestinale, protezione  
delle cellule neuronali e cardiovascolari,  
regolazione della funzione immunitaria.

I recettori sono presenti in alte concentrazioni nell'ipotalamo, nell'ipofisi e sul nervo vago (su entrambi i corpi cellulari afferenti e terminazioni nervose afferenti) e lungo tutto il tratto gastrointestinale.

# effetti

- TRATTO GASTRO.INTESTINALE: promozione di proliferazione e differenziamento cellulare. Soppressione dei meccanismi pro-infiammatori.
- PANCREAS: inibisce la secrezione di insulina.
- SNC: coinvolta in apprendimento, memoria, depressione, sonno, stress.
- SISTEMA RIPRODUTTORE: ha effetto anti GnRH.
- FETO: sviluppo del polmone fetale, correlata con peso alla nascita.



# Food intake

L'omeostasi si basa sul concetto di alternarsi dello stato di fame e di sazietà.

La fame è regolata da due sensazioni : la pienezza e la sazietà .

Si crea un equilibrio costante tra sensazioni di sazietà e fame.

Integrazione a livello di ipotalamo che:

- riceve afferenze dalla corteccia dal sistema limbico e dall'amigdala
- Riceve afferenze da tronco encefalico (nucleo del tratto Solitario) che trasferisce segnali che arrivano dalla periferia (tratto GI, tessuto adiposo, comparto viscerale, ...).

- Nel complesso convergono a questo livello:
- Segnali nervosi (recettori su tutto il tratto GI e altri)
- Segnali chimici (ex. aminoacidemia, glicemia, lipemia, chetonemia,... )
- Segnali endocrini (insulina, glucagone, CCK, leptina, grelina, amilina, ...)

# Comportamento alimentare

Parlando dei neurotrasmettitori e ormoni orexigeni: Grelina, Pomc, Cart,

Neurotrasmettitori anoressigeni: serotonina , le citochine

Nuclei ipotalamico coinvolti:

ventromediale e al laterale, nucleo arcuato, il paraventricolare e il dorsomediale.

Gli stimoli periferici arrivano al nucleo arcuato. Qui trovano specifici recettori su neuroni di primo ordine. Questa popolazione di primo ordine può essere divisa in una popolazione di neuroni oressigeni (che secernono l' NPY e la proteina Agouti - cioè AgRP) e anoressigeni (secernenti POMC e CART).

Questi neuroni

di primo ordine proiettano ad altri nuclei ipotalamici e a livello anche del tratto solitario, dove esistono neuroni di secondo ordine da dove parte l'output che modula il Food Intake e il dispendio energetico. Se aumento il food intake riduco il dispendio energetico e viceversa.



Tra i segnali che arrivano all'ipotalamo, distinguiamo:

☐ segnali a breve termine: regolano le condizioni di sazietà e saziazione, legate alla quantità del cibo e

la qualità del cibo

☐ segnali a lungo termine: regolano il nostro peso corporeo

- **REGOLAZIONE BREVE TERMINE:**
- maggiore è la quantità di cibo che mangiamo durante un pasto e più lungo è l'intervallo di tempo che
- intercorre tra un pasto e l'altro.
- Tra i segnali a breve termine abbiamo:
- Distensione gastrica
- Rilascio di peptidi gastro-intestinali
- Livelli plasmatici di glucosio e insulina

## ▣ LIVELLI PLASMATICI DI GLUCOSIO

▣ Teoria gluco-statica: l'iperglicemia inibisce la fame, mentre l'ipoglicemia è un potente stimolatore della fame

▣ Circa  $\frac{1}{4}$  dei neuroni a livello dell'ipotalamo laterale e ventromediale sono gluco-statici, cioè sensibili ai livelli di glucosio ematico: un aumento della [glucosio] comporta un'inibizione della scarica a livello di questi neuroni dell'ipotalamo laterale, mentre a livello dei neuroni del nucleo ventromediale l'aumento della [glucosio] induce aumento di scarica di questi neuroni. L'aumento del glucosio ematico quindi induce sazietà

▣ quando i livelli ematici di glucosio si riducono, si riduce la scarica dei neuroni ventromediali e aumenta quella dell'ipotalamo laterale e si ha così il senso della fame

▣ i livelli plasmatici di glucosio non solo hanno effetto diretto a livello ipotalamico, ma un aumento della [glucosio] induce la liberazione di insulina da parte del pancreas, che è un segnale di sazietà che agisce a livello ipotalamico. Anche la vista e l'odore del cibo inducono secrezione di insulina, che teoricamente dovrebbe inibire la fame, ma poiché riduce la [glucosio], questa riduzione della glicemia invia un segnale più forte dell'insulina che quindi, agendo sui neuroni ipotalamici, induce la fame

# Insulin and energy balance

