

اثر کورتیزول و مورفین در میزان غلظت گرلین در گوسفندهای ماده تحت رژیم‌های غذایی مختلف

هیوا علی پناه^۱، همایون خزعلی^۲
حسن رکنی^۳

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۶

تاریخ تصویب: ۹۱/۳/۲۰

چکیده

گرلین موجب افزایش اشتها و وزن بدن می‌شود، درحالی‌که کاهش وزن و محدودیت غذایی با افزایش کورتیزول همراه است. هدف این مطالعه بررسی اثر تزریق کورتیزول و مورفین در میزان گرلین در گوسفندهای ماده با سطوح مختلف انرژی است. ده رأس گوسفند در دو گروه پنج‌تایی، با سطوح انرژی ۵۰٪ و ۱۰۰٪، به مدت ۱۰ روز، تغذیه شدند. هر گروه به‌ترتیب، کورتیزول (60 µg/kg)، مورفین (0.15 mg/kg) و ترکیبی از هورمون‌ها دریافت کردند و نمونه‌های خونی ۲ ساعت بعد جمع‌آوری شدند. بعد از ۷ روز، رژیم غذایی مقدار گرلین در گروه تحت رژیم ۵۰٪ افزایش یافت، اما در گروه تحت رژیم ۱۰۰٪ تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. بعد از تزریق کورتیزول، گرلین در هر دو گروه کاهش یافت. مورفین موجب افزایش گرلین در هر دو گروه شد. تغییرات افزایشی و کاهشی گرلین بعد از تزریق همزمان کورتیزول و مورفین در هیچ یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود.

کلیدواژه‌ها: گرلین، کورتیزول، مورفین، رژیم غذایی.

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه شهید بهشتی، تهران alipanah.hiwa@yahoo.com

۲. دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

۳. استادیار علوم دامی، مؤسسه عالی علمی کاربردی جهاد کشاورزی، تهران

مقدمه

در ترشح هورمون‌های پرولاکتین (PRL)^۴، هورمون آدرنو کورتیکوتروپیک (ACTH)^۵، کورتیزول و LH است (Broglio et al., 2004: 3062-3065). ارتباط سیناپسی بین پایانه‌های آکسونی حاوی گرلین با آکسون‌های حاوی هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (CRH)^۶ در هسته‌ی PVN و بیان رسپتور گرلین در سلول‌های کورتیکوتروف ترشح کننده‌ی CRH نقش تنظیم کننده‌ی گرلین را در ترشح هورمون‌های اثر گذار در غده‌ی فوق کلیه نشان می‌دهد (Jessop, 1999: 491-501). گرلین محور HPA را به وسیله‌ی CRH و وازوپرسین در سطح هیپوتالاموس تحریک می‌کند (Shiia et al, 2000: 244-244). این نتایج می‌تواند نشان دهنده‌ی ارتباط گلوکو کورتیکوئیدها با گرلین باشد.

مهم‌ترین فاکتور برای تنظیم ترشح هورمون گرلین تغذیه است. غلظت پلاسمایی گرلین هنگام روزه‌داری افزایش، و با دریافت غذا کاهش می‌یابد (Cumings et al, 2001: 1714-1719). کاملاً مشخص نیست که چه فاکتورهایی در تنظیم ترشح گرلین دخالت دارند. میزان قند خون می‌تواند مهم باشد؛ مصرف دهانی یا درون‌وریدی گلوکز موجب کاهش گرلین پلاسمای می‌شود. بین افزایش گرلین و کاهش شاخص وزن بدن (BMI)^۷ در بیماران دچار چاقی رابطه وجود دارد (Hansen et al., 2002: 203-206). یعنی افزایش ترشح گرلین در شرایط

گرلین یک پپتید ۲۸ آمینواسیدی است که در موقعیت اسید آمینه‌ی سرین شماره‌ی ۳ اکتانویله می‌شود و از سلول‌های X/A در معده و مناطق مختلفی از مغز، خصوصاً هسته‌های کمانی (ARC)^۱ و پاراونتریکولار (PVN)^۲ هیپوتالاموس، ترشح می‌شود (Kojima et al., 2002: 656-660).

محور سیستم هیپوتالاموس-هیوفیز-آدرنال (HPA)^۳ نقش مهمی در تنظیم تعادل انرژی دارد. در پستانداران و جوندگان دریافت غذا، متابولیسم و عملکرد محور HPA بسیار به همدیگر مرتبط‌اند. پپتیدهایی مانند گرلین فعالیت محور HPA را تحریک می‌کنند، درحالی‌که پپتیدهای ضد اشتها آن را مهار می‌کنند. مشخص شد که هورمون رشد در وزن بدن و دریافت غذا تأثیر گذار است. گلوکو کورتیکوئیدها مهم‌ترین تنظیم کننده‌های فیزیولوژیکی ترشح و تنظیم هورمون رشد هستند. در انسان و رت گلوکو کورتیکوئیدها رونویسی ژن هورمون رشد را افزایش می‌دهند (Evance et al., 1982: 7659-7663).

گرلین دریافت غذا و وزن بدن را افزایش می‌دهد (Kojima et al., 2002: 656-660; Zhang et al., 2005: 996-9). میزان هورمون گرلین قبل از وعده‌های غذایی افزایش می‌یابد و با دریافت کردن غذا کاهش می‌یابد. اگرچه گرلین ترشح هورمون رشد را در انسان و جوندگان تحریک می‌کند، عملکردهای اندوکرینی دیگر نیز دارد؛ از جمله تأثیر

4. Prolactin

5. Adrenocorticotrop hormone

6. Corticotropin-releasing hormone

7. Body Mass Index

1. Aracuate nucleus

2. Paraventricular nucleus

3. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis

می‌دهد که سطح بالای آمینواسیدهای پلازما می‌توانند موجب ترشح گرلین شوند، اما گلوکز و انسولین نمی‌توانند در ترشح گرلین در گوسفندان اثر بگذارند. علاوه بر این، مطالعات قبلی تفاوت‌های دیگری نیز برای گرلین در حیوانات نشخوار کننده و حیوانات تک‌معدده‌ای نشان داده‌اند؛ از جمله اینکه محل سلول‌های تولیدکننده گرلین در حیوانات تک‌معدده‌ای در معده است، درحالی‌که در حیوانات چندمعدده‌ای در شیردان است.

گوسفندان مدل‌های مناسبی برای بررسی تغییرات وزن هستند، زیرا می‌توانند در مقابل سوء تغذیه، به مدت زیادی، بدون هر گونه تأثیر مضر مقاومت کنند. درحالی‌که سوء تغذیه‌ی طولانی برای جوندگان خطر به همراه دارد (Bronson, 1998: 127-137). مطالعات روی گوسفندان نشان داده است که رژیم غذایی موجب افزایش بیان *NPY mRNA* و *AgRP* در هسته‌های کمانی می‌شود. افزایش *NPY* و *AgRP* به منزله‌ی یک مکانسیم سازشی موجب افزایش پپتیدهای اشتهازا و کاهش مصرف انرژی در نمونه‌های تحت رژیم غذایی می‌شود.

نشخوارکنندگان به دلیل داشتن معده‌ی چهار قسمتی و همزیستی مسالمت‌آمیز با میکرو-ارگانسیم‌های شکمبه می‌توانند بخش نسبتاً زیادی از مواد گیاهی را به فرآورده‌های دسترس‌پذیر برای انسان تبدیل کنند. نشخوارکنندگان با تغذیه از خوراکی‌های گیاهی، کیفیت پروتئین مورد استفاده‌ی انسان‌ها را بهبود می‌بخشند. انسان چنین پروتئین‌هایی را غیر از منابع حیوانی از جای دیگری نمی‌تواند تأمین کند، به طوری‌که شیر هیچ جایگزینی

کم‌اشتهایی (*anorexia*) و کاهش ترشح آن در چاقی دیده می‌شود.

برخی پژوهش‌ها نشان داده است که اوپیوئیدها (*opioids*) در دریافت کردن آب و غذا نقش دارند. اصطلاح "opiate" برای آلکالوئیدهای افیونی، مانند مورفین، و همچنین برای داروهای مشتق‌شده از آلکالوئیدهای افیونی، مانند کدئین و هروئین استفاده می‌شود. برخی مطالعات هم نشان داده‌اند که تزریق‌های داخل بطنی مورفین در مغز موجب کاهش دریافت غذا و آب می‌شود (-219: 1984, Konecka et al. 26). گزارش‌های دیگری نشان داده‌اند که مورفین با فعال کردن سیستم اشتهازای اوپیوئیدها موجب افزایش دریافت غذا در انسان و رت‌های سالم می‌شود، اما دریافت غذا در موش را کاهش می‌دهد. تحقیقات سال‌های اخیر نیز نشان داده است که اویپایدها نقشی حیاتی در کنترل رشد حیوانات مزرعه‌ای دارند. سیستم اویپوئیدها و رسپتورهای آن در تنظیم عملکرد محور *HPA* نقش مهمی دارند (Zhou et al., 1999: 261-267). آنتاگونیست اویپوئیدها موجب تحریک *HPA* و افزایش آزادسازی کورتیزول می‌شود (Farren et al., 1999: 502-508). در گوسفندان تزریق مورفین محور *HPA* را مهار می‌کند و سطح پلاسمای کورتیزول بعد از تزریق دوزهای پایین مورفین کاهش می‌یابد (Taylor et al., 1997: 129-135).

تزریق آمینواسیدها به تنهایی، در گوسفندان موجب افزایش سطح گرلین شده است، اما سطح بالای گلوکز پلازما و غلظت انسولین هیچ تأثیری در غلظت پلاسمایی گرلین ندارد. این نتایج نشان

ندارد و هیچ فرآورده‌ی گیاهی نمی‌تواند پروتئینی مثل پروتئین شیر تولید کند. با توجه به اهمیت انکارناپذیر منابع پروتئینی با منشأ دامی برای تغذیه‌ی انسان و مزایای تأمین پروتئین از طریق فرآورده‌های دامی، توجه بیشتر به صنعت پرورش دام و عوامل مؤثر در آن ضروری است. از جمله راه‌های افزایش بازدهی غذا، شناسایی عوامل مؤثر در هورمون‌های اشتهازا در نشخوارکنندگان است. با وجود این، از تأثیر مورفین و کورتیزول در ترشح هورمون گرلین در نشخوارکنندگان گزارشی نشده است. به همین دلیل، هدف این تحقیق بررسی اثر کورتیزول و مورفین در غلظت گرلین سرم در با رژیم غذایی مختلف بود.

ندارد و هیچ فرآورده‌ی گیاهی نمی‌تواند پروتئینی مثل پروتئین شیر تولید کند. با توجه به اهمیت انکارناپذیر منابع پروتئینی با منشأ دامی برای تغذیه‌ی انسان و مزایای تأمین پروتئین از طریق فرآورده‌های دامی، توجه بیشتر به صنعت پرورش دام و عوامل مؤثر در آن ضروری است. از جمله راه‌های افزایش بازدهی غذا، شناسایی عوامل مؤثر در هورمون‌های اشتهازا در نشخوارکنندگان است. با وجود این، از تأثیر مورفین و کورتیزول در ترشح هورمون گرلین در نشخوارکنندگان گزارشی نشده است. به همین دلیل، هدف این تحقیق بررسی اثر کورتیزول و مورفین در غلظت گرلین سرم در با رژیم غذایی مختلف بود.

نتایج

میانگین وزن و درصد تغییرات آن نسبت به روز اول، همراه با میزان هورمون گرلین (روزهای ۷، ۱ و ۱۰) در گروه‌ها، که به ترتیب ۵۰٪ و ۱۰۰٪ جیره‌ی روزانه دریافت کردند، نشان داد که با افزایش وزن از روز ۱ تا ۱۰، میزان گرلین به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است ($p < 0.05$). این کاهش در گروهی با تغذیه‌ی نرمال بیشتر بود، اما تفاوت معنی‌داری با گروه ۵۰٪ نشان نداد ($p < 0.05$).

در گروهی که در رژیم ۵۰٪ انرژی قرار داشتند، سطح هورمون گرلین قبل از تزریق (روز ۷) به‌طور چشمگیری ($p < 0.05$) افزایش یافته است، اما در گروه با تغذیه‌ی نرمال کاهش نشان داده است (جدول شماره‌ی ۱).

مواد و روش‌ها

حیوانات: این مطالعه در مرکز تحقیقاتی خوجیر، وزارت کشاورزی در تهران انجام شد. تعداد ده رأس گوسفند ماده نژاد زندی با وزن حدود 25 ± 1 کیلوگرم در شرایط دمایی 25 ± 5 درجه سانتیگراد، و روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند.

روش کار: ده رأس گوسفند به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به‌مدت هفت روز، حیوانات در گروه ۱ با ۵۰٪ از انرژی، و حیوانات در گروه ۲ با ۱۰۰٪ از انرژی تغذیه شدند. سپس، تزریق همزمان کورتیزول با مورفین، به ترتیب، ($60 \mu\text{g/Kg}$) و (0.15 mg/Kg) را در حجم ۵ml با تزریق درون‌وریدی در ساعت ۸ الی ۸:۳۰ صبح دریافت کردند

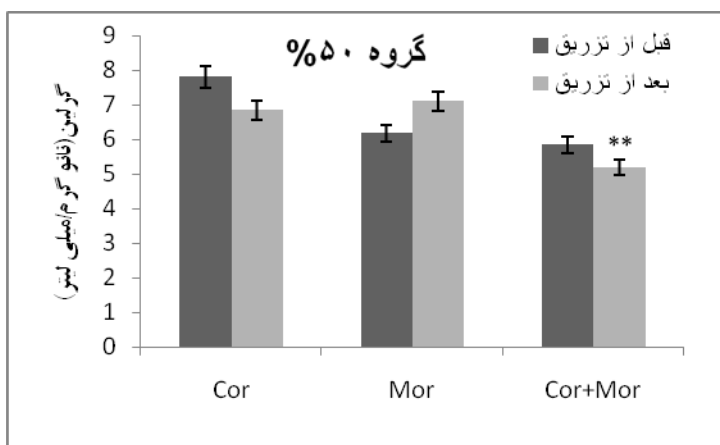
جدول شماره ۱. میانگین وزن و درصد تغییرات آن نسبت به روز اول.

گروه وزن روز ۱ گرلین روز ۱ وزن روز ۷ گرلین روز ۷ تغییرات وزن (%) وزن روز ۱۰ گرلین روز ۱۰ تغییرات وزن (%)					
۳.۷۶	۴.۷۲ ng/ml *	۳۶.۳۶ kg	۲.۶۳	۷.۸۰ * ng/ml	۳۵.۹۶ kg
۶.۰۱	۶.۰۱ ng/ml	۳۶.۰۱ Kg	۸.۶۶	۸.۶۶ ng/ml	۳۵.۰۴ Kg
۹.۹۶	۴.۴۹ * ng/ml	۳۹.۵۰ kg	۶.۳۳	۷۵.۷ ng/ml	۳۸.۳۰ kg

مقدار هورمون گرلین (روزهای ۱، ۷ و ۱۰) در گروه‌ها، که به ترتیب، ۵۰٪ و ۱۰۰٪ جیره‌ی روزانه دریافت کردند، در جدول آمده است. تغییرات معنی‌دار نسبت به روز اول با علامت * مشخص شده است (n=5) (p<0.05).

گروه شده است، هر چند این تغییرات معنی‌دار نیست (p<0.05). همچنین میزان غلظت هورمون گرلین بعد از تزریق مخلوط کورتیزول و مورفین تغییر معناداری در هیچ یک از یک گروه‌ها نشان نمی‌دهد (p>0.05) (شکل‌های شماره ۱ و ۲).

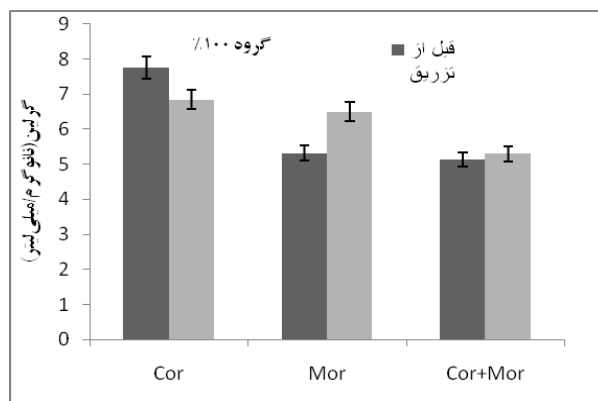
مقایسه‌ی تغییرات غلظت هورمون گرلین قبل و بعد از تزریق‌ها در گروه با رژیم ۵۰٪ و گروه با تغذیه‌ی نرمال نشان داد که بعد از تزریق هورمون کورتیزول، مقدار هورمون گرلین در هر دو گروه کاهش یافته است و مورفین موجب افزایش گرلین در هر دو



شکل شماره ۱. بررسی اثر تزریق کورتیزول (۶۰ μg/Kg)، مورفین (۰.۱۵ mg/Kg) و تزریق همزمان کورتیزول و مورفین در میانگین غلظت سرمی گرلین در دوره‌ی قبل و بعد از تزریق در گوسفندان ماده با رژیم غذایی ۵۰٪ (Cor: Cortisol, Mor: Morphine)

سطح پایین‌تری از سطح گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق کورتیزول قرار دارد (n=5) (p<0.05). (معنی‌دار بودن در مقایسه‌ی بعد از تزریق‌ها، با علامت * مشخص شده است).

تزریق کورتیزول موجب کاهش سطح سرمی گرلین، و تزریق مورفین موجب افزایش گرلین شده است، درحالی‌که بعد از تزریق همزمان کورتیزول و مورفین سطح گرلین کاهش یافته است، هر چند این تغییرات معنی‌دار نبوده است. سطح گرلین بعد از تزریق کورتیزول و مورفین به‌طور معنی‌داری در

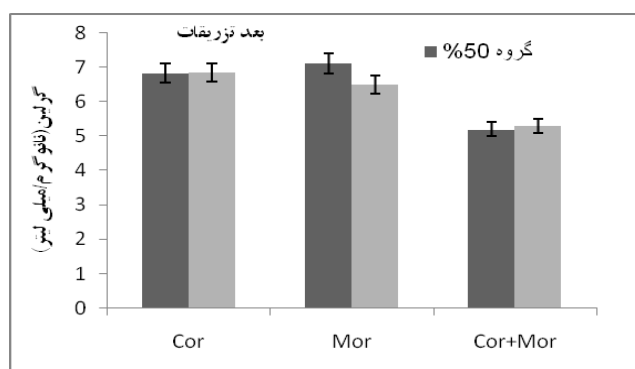


شکل شماره ۲. بررسی اثر تزریق کورتیزول ($60 \mu\text{g/Kg}$)، مورفین (0.15 mg/Kg) و تزریق همزمان کورتیزول و مورفین در میانگین غلظت سرمی گرلین در دوره‌ی قبل و بعد از تزریق در گوسفندان ماده با رژیم غذایی ۱۰۰٪. (Cor: Cortisol, Mor: Morphine)

گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق در گروه ۵۰ و ۱۰۰ درصد نشان داد که غلظت گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق مورفین در گروه ۱۰۰٪، پایین‌تر از گروه ۵۰٪ است، هر چند این اختلاف معنی‌دار نبود. غلظت گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق همزمان کورتیزول و مورفین در سطح پایین‌تری از دوره‌ی بعد از تزریق کورتیزول قرار دارد ($p < 0.05$). درحالی‌که تفاوتی بین گروه ۵۰ و ۱۰۰ در بعد از تزریق کورتیزول یا تزریق همزمان کورتیزول با مورفین مشاهده نشد.

تزریق کورتیزول موجب کاهش سطح سرمی گرلین شده است و مورفین موجب افزایش گرلین شده است، درحالی‌که بعد از تزریق همزمان کورتیزول و مورفین سطح گرلین تغییر معنی‌داری نداشته است. سطح گرلین بعد از تزریق کورتیزول و مورفین در سطح پایین‌تری از سطح گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق کورتیزول قرار دارد، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ($p < 0.05$) ($n=5$).

مقایسه‌ی اثر کورتیزول، مورفین و تزریق همزمان کورتیزول با مورفین در میانگین غلظت



شکل شماره ۳. مقایسه‌ی اثر تزریق کورتیزول ($60 \mu\text{g/Kg}$)، مورفین (0.15 mg/Kg) و تزریق همزمان کورتیزول و مورفین در میانگین غلظت سرمی گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق در گوسفندان ماده با رژیم غذایی ۵۰٪ و ۱۰۰٪. (Cor: Cortisol, Mor: Morphine)

Otto نیز در سال ۲۰۰۴ نشان داد که کورتیزول موجب کاهش گرلین می‌شود (113-: 2004, Otto et al. 117).

کنترل نورواندوکرینی دریافت غذا و بالانس انرژی یک فرایند پیچیده است که مسیرهای زیادی در کنترل آن نقش دارند. نوروترانسمیترهایی چون NPY، ارکسین و AgRP در تنظیم اشتها و دریافت غذا نقش دارند و می‌توان آن‌ها را در هیپوتالاموس حیواناتی مثل گوسفند شناسایی کرد (Woods et al., 2000: 255-277). در هیپوتالاموس جانبی هسته‌های زیادی وجود دارند که فاکتورهای مثل ^{۱۴}POMC، ^{۱۵}MCH، ارکسین و گالانین مؤثر در تنظیم و دریافت غذا را تولید می‌کنند. این دو در بافت‌های محیطی نیز دو فاکتور بسیار مهم در تنظیم دریافت غذا لپتین و گرلین شناسایی شده‌اند و این دو هورمون، به ترتیب، از بافت چربی و معده تولید می‌شوند و اعمال آن‌ها از طریق رسپتورهایشان در هسته‌های هیپوتالاموس که نقش مهمی در اشتها دارند، صورت می‌گیرد.

لپتین نورون‌های POMC و NPY/AGRP را به‌طور معکوس در ARC تنظیم می‌کنند. شواهدی مبنی بر تأثیر لپتین در تنظیم دریافت غذا وجود دارد. در شرایطی که سطح لپتین و انسولین کم است، فعالیت NPY/AGRP افزایش می‌یابد و از غلظت POMC کاسته می‌شود.

سیستم ملانوکورتین یک سیستم دیگر در کنترل دریافت غذا است و اهمیت سیستم ملانوکورتین در

میزان گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق کورتیزول در دو گروه با هم تفاوتی نشان نداد، درحالی‌که میزان گرلین در دوره‌ی بعد از تزریق مورفین و تزریق همزمان کورتیزول و مورفین در گروه ۱۰۰٪ بیشتر بوده است، هر چند این تغییرات معنی‌دار نبود (n=5) ($p < 0.05$).

بحث

در این تحقیق نشان دادیم که تزریق درون‌وریدی کورتیزول در هر دو رژیم غذایی موجب کاهش گرلین می‌شود. این احتمالاً نشان‌دهنده‌ی یک مکانیسم فیدبک منفی بین ترشح گرلین و سطح بالای کورتیزول (فعالیت بالای محور گرلین HPA) است. مطالعات قبلی نیز وجود یک مسیر فیدبکی بین محور HPA و سطح گرلین را نشان داده‌اند (Otto et al., 2004: 113-117) و Wern همکارانش پیشنهاد کردند که گرلین محور HPA را به‌وسیله‌ی CRH و وازوپرسین در سطح هیپوتالاموس تحریک می‌کند (Shiia et al.). هورمون گرلین می‌تواند نورون‌های CRH را در هسته‌های PVH با افزایش آزادسازی ^{۱۲}GABA از نورون‌های ^{۱۳}NPY/AgRP فعال کند و موجب فعال شدن محورهای HPA و سوماتوتروف در انسان شود، و در نتیجه، باعث افزایش سطح پلاسمایی کورتیزول و هورمون رشد شود (Kluge et al., 2011: 421-426). همچنین، آنتاگونیست رسپتور CRH اثرات اشتهازای القاشده به‌وسیله‌ی گرلین را مهار می‌کند.

3. Pro-opiomelanocortin
4. melanin-concentrating hormone

1. Gamma-aminobutyric acid
2. Neuropeptide Y /Agouti-related peptide

روی بافت چربی و افزایش سنتز لپتین اثر می‌گذارد، و هر دو، لپتین و انسولین، از سنتز و آزادسازی NPY از هیپوتالاموس جلوگیری می‌کنند. John و همکارانش در آزمایش دیگر نشان دادند که کورتیزول موجب افزایش لپتین در انسان می‌شود (John et al., 1998: 995-1000).

با توجه به مطالب بالا احتمال داده می‌شود تزریق کورتیزول بالا در گوسفندان با افزایش لپتین و کاهش NPY باعث کاهش اشتها، و به دنبال آن، کاهش گرلین شده است. همچنین لپتین می‌تواند از طریق فعال کردن POMC موجب مهار گرلین شود.

در این بررسی مشاهده کردیم که همراه با افزایش وزن از روز ۱ تا ۱۰، میزان گرلین در گروهی که به صورت نرمال تغذیه شده بودند و افزایش وزن بیشتری داشته، کاهش یافته است. میزان کاهش گرلین در این گروه بیشتر از گروهی بود که در رژیم ۵۰٪ قرار داشتند. سطح هورمون گرلین قبل از تزریق (روز ۷) به‌طور چشمگیری افزایش یافته است، اما در گروه با تغذیه‌ی نرمال کاهش نشان داده است. این نتایج نشان‌دهنده‌ی یک ارتباط معکوس بین افزایش وزن و میزان سطح گرلین است.

برهم‌کنش پیچیده‌ای بین سیستم اوپیوئیدها و سیستم نوروترانسمیتری دریافت غذا وجود دارد. یافته‌ها نشان می‌دهد که برهم‌کنش بین NPY، ارکسین یا AgRP و اوپیوئیدها در تنظیم دریافت غذا نقش دارند. نورون‌های NPY و AgRP در بخش مرکزی هسته‌های کمانی هیپوتالاموس قرار گرفته‌اند. NPY و AgRP در بسیاری از گونه‌ها، همچون گوسفندان، می‌توانند دریافت غذا را افزایش دهند. پیشنهاد شده است که نقش اشتهازایی NPY و

بالانس انرژی کاملاً مشخص شده است. رسپتورهای ملانوکورتین در مغز جوندگان توزیع گسترده‌ای دارند. نورون‌های POMC نه تنها در هیپوتالاموس، بلکه در نواحی مختلف مغز، به‌ویژه ساقه‌ی مغز با نورون‌های تولیدکننده‌ی گرلین ارتباط سیناپسی دارند، موجب کاهش اشتها می‌شوند و عملکرد گرلین را مهار می‌کنند. گرلین نیز با نورون‌های POMC و NPY/AgRP ارتباط سیناپسی دارد. ثبت پتانسیل این نورون‌ها نشان می‌دهد گرلین نورون‌های POMC را هیپرپلاریزه و نورون‌های NPY/AgRP را دپلاریزه می‌کند. مصرف گلوکوکورتیکوئیدها نیز در پستانداران باعث افزایش mRNA NPY در هسته‌های کمانی می‌شود. هورمون CRF و NPY، واقع در بخش جلوی مغز (forebrain)، و بخش‌هایی از هیپوتالاموس در کنترل تغذیه دخالت دارند. لپتین نورون‌های POMC را از دو مسیر مستقیم و غیرمستقیم فعال می‌کند. در مسیر مستقیم، با اتصال به رسپتور ob-R در سطح نورون‌های POMC، موجب فعال شدن این نورون‌ها می‌شود و در مسیر غیرمستقیم، با کاهش آزاد شدن نوروترانسمیتر GABA از نورون‌های NPY/AgRP اثر مهارکنندگی GABA در POMC را کاهش می‌دهد.

در پستانداران، وقتی که گلوکوکورتیکوئیدهای پلاسما به‌حدی افزایش می‌یابند که کاتابولیسم زیاد انجام دهند، به‌علت افزایش انسولین و لپتین باعث کاهش اشتها در فرد می‌شوند. دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها از طریق گلوکوکورتیکوئید غلظت انسولین را در خون بالا می‌برد و نیز به‌طور مستقیم

ندارد، کاملاً مشخص نیست؛ شاید عوامل متابولیک دیگری در این قضیه دخیل باشند. شاید استفاده از دوزهای متفاوتی از کورتیزول و مورفین و وجود رژیم‌های غذایی دیگر، چون ۱۵۰٪ و ۲۵٪، ارتباط بین این هورمون‌ها و رژیم غذایی را با ترشح گرلین مشخص تر کند.

Sources

- Amohashemi, E. Khazali, H. (2010). "The effect of Cortisol on mean Plasma concentrations of orexin in the rams fed restricted diet", (MSc Thesis). Shahid Beheshti University: Tehran.
- Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C. Muccioli, G. Papotti, M. (2004). "Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans" J Clin Endocrinol Metab 89.
- Bronson, FH. (1998). "Energy balance and ovulation: small cages versus natural habitats". Reprod Fertil Dev 10.
- Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., Weigle, D. S., (2001). "A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans" Diabetes 50.
- Evans, R. M., Birnberg, N. C; Rosenfeld, M. G. (1982). "Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression" Proc. Natl. Acad. Sci U S A, 79.

AgRP برای دریافت غذا به وسیله‌ی رسپتور اوپیوئیدها واسطه‌گری می‌شود. اثر مورفین در دریافت غذا در گونه‌های مختلف متفاوت است؛ به این صورت که در انسان و موش صحرایی موجب افزایش، و در موش موجب کاهش دریافت غذا می‌شود.

یافته‌های این تحقیق نشان داد که تزریق کورتیزول و مورفین فقط در گروه ۵۰٪ موجب کاهش گرلین می‌شود و این میزان کاهش، کمتر از زمان تزریق کورتیزول به تنهایی بود. احتمالاً مورفین با مهار محور HPA و کاهش کورتیزول از اثر کاهشی آن کاسته است. احتمال دیگر این است که مورفین با تحریک رسپتورهای خود موجب افزایش NPY و AgRP و اشتها، و در نتیجه، موجب افزایش گرلین شده است و این افزایش با اثر کاهشی کورتیزول بر گرلین خنثی شده است.

نتایج این تحقیق برای اولین بار نشان داد که تزریق کورتیزول موجب کاهش گرلین در گوسفندان ماده می‌شود. در حالی که تزریق مورفین موجب افزایش گرلین می‌شود. تزریق همزمان کورتیزول و مورفین موجب تغییرات چشمگیری در غلظت گرلین گوسفندهای ماده نمی‌شود. از آنجا که شرایط استرس‌زا موجب افزایش کورتیزول می‌شود، پیش‌بینی می‌شود وجود استرس در محیط نگهداری دام‌های اهلی موجب کاهش اشتها شود. در مقابل، شاید تحریک رسپتور اوپیوئیدها از عوارض تنش‌های محیطی (افزایش کورتیزول) بکاهد و بازده غذایی در نشخوارکنندگان را بهبود ببخشد. علت اینکه چرا بین دو گروه رژیم غذایی متفاوتی وجود

- Farren, C. K., O'Malley, S., Grebski, G., Maniar, S., Porter, M., Kreek, M. J., (1999). "Variable dose naltrexone-induced hypothalamic-pituitary-adrenal stimulation in abstinent alcoholics: a preliminary study" *Alcohol Clin Exp Res* 23.
- Hansen, T. K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J. S., (2002). "Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity" *Clinical Endocrinology* 56.
- Zhou, Y., Spangler, R., Maggos C. E., Wang Han, J. S., Ho A., Kreek M. J., (1999). Hypothalamic pituitary-adrenal activity and pro-opiomelanocortin mRNA levels in the "hypothalamus and pituitary of the rat are differentially modulated by acute intermittent morphine with or without water restriction stress" *J Endocrinol* 163.
- Jessop, D. S., (1999). "Stimulatory and inhibitory regulators of the hypothalamo-pituitary adrenocortical axis. Baillieres Best Pract" *Res. Clin. Endocrinol. Metab* 13.
- John, W., Newcomer, M. D., Gregg Selke, B. A., Angela Kelly Melson, M. A., John Gross, B. A., George, P., (1998). "Dose-Dependent Cortisol-Induced Increases in Plasma Leptin Concentration in Healthy Humans" *Arch Gen Psychiatry* 55.
- Kluge, M., Schüssler, P., Dresler, M., Schmidt, D., Yassouridis, A., Uhr, M., (2011). "Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression" *J Psychiatr Res* 45.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K., (1999). "Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach" *Nature*, 402.
- Konecka, A. M., Sadowski, B., Jaszczak, J., Panocka, I., Sroczynska, I., (1984). "Suppression of food and water intake after intracerebroventricular infusion of morphine and naloxone in rabbits" *Arch Int Physiol Biochim* 92.
- Otto, B., Tscho, M., Heldwein, W., Pfeiffer, A. F. H., Diederich, S., (2004). "Endogenous and exogenous glucocorticoids decrease plasmaghrelin in humans" *European journal of endocrinology* 151.
- Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M. S., Tanaka, M., et al. (2002). "Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion" *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 240–244.
- Taylor, C. C., Wu, D., Soong, Y., Yee, J. S., Szeto, H. H., (1997). "Opioid modulation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis: the role of receptor subtypes and route of administration" *J Pharmacol Exp Ther*, 281.
- Woods, S. C., Schwartz, M. W., Baskin, D. G., Seeley, R. J., (2000). "Food intake

and the regulation of body weight”
Annu. Rev. Psychol 51.
Zhang, J. V., Ren, P. G., Avsian-
Kretchmer, O., Luo Rauch, C. W., Klein,

C., (2005). “Obestatin a peptide encoded
by the ghrelin gene, opposes ghrelin's
effecte on food intake” Science 310.