

Regulace příjmu potravy – II. část

Ludmila Brunerová, Michal Anděl

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy a Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Souhrn

Přehledový článek shrnuje principy hédonické regulace příjmu potravy, která reprezentuje příjem potravy nezávislý na udržení homeostázy. Teorie popisující hédonickou regulaci, tzv. teorie senzitivace vůči podnětu, zahrnuje tři procesy: vytvoření pozitivního vztahu k potravnímu podnětu (liking), motivaci získat ho (wanting) a naučit se tyto podněty identifikovat a odlišit od jiných, jejichž konzumace naopak vyvolá averzní reakci (learning). Anatomickým a funkčním substrátem hédonické regulace jsou neuronální okruhy odměny (reward circuits), které reagují na chuťové, čichové (či zrakové) podněty spojené s příjmem potravy. Preference určité potravy nastane pouze v případě, že je její konzumace spojena s příjemným pocitem, který posiluje behaviorální odpověď, takže pravděpodobnost této odpovědi je při opakované expozici takovému podnětu zvýšená (naučená preference). Naopak naučená averze spočívá při opakované expozici ve vyhýbání se potravě, která byla spojena s negativním pocitem. Hlavními mediátory hédonické regulace jsou endokanabinoidy, opioidy a monoaminy (zvláště dopamin a méně serotonin). Dopamin prostřednictvím svých D2 receptorů generuje v dorzálním striatu motivaci k jídlu jako jednomu ze základních prostředků přežití, zatímco ve ventrálním striatu (nucleus accumbens) zodpovídá spíše za motivaci k jídlu přinášejícímu libé pocity. Serotonin přes své receptory 5-HT_{1A} a 5-HT_{2C} snižuje příjem zvláště chutné potravy. Hraje také významnou úlohu v patogenezi poruch příjmu potravy. U mentální anorexie představuje restrikce potravy určitou automedikaci patologicky zvýšených hladin serotoninu. Klíčem k novým farmakoterapeutickým intervencím poruch příjmu potravy je detailní pochopení procesů, jakými je příjem potravy regulován.

Klíčová slova: dopamin – endokanabinoidy – hédonická regulace – okruhy odměny – opioidy – serotonin

Food intake regulation – 2nd part

Summary

The review article summarizes the principles of hedonic regulation of food intake which represents the food intake independent on the maintenance of homeostasis. The theory describing hedonic regulation, so called Incentive Salience Theory, comprises three major processes: liking (positive attribution to food stimulus), wanting (motivation to gain it) and learning (identification of these stimuli and distinguishing them from those connected with aversive reaction). Neuronal reward circuits are the anatomical and functional substrates of hedonic regulation. They react to gustatory and olfactory (or visual) stimuli associated with food intake. A food item is preferred in case its consumption is connected with a pleasant feeling thus promoting the behavioural reaction. The probability of this reaction after repetitive exposure to such a stimulus is increased (learned preference). On the contrary, learned aversion after repetitive exposure is connected with avoidance of a food item associated with a negative feeling. Main mediators of hedonic regulation are endocannabinoids, opioids and monoamines (dopamine, serotonin). Dopamine in dorsal striatum via D2 receptors generates food motivation as a key means of survival, however in ventral striatum (nucleus accumbens) is responsible for motivation to food bringing pleasure. Serotonin via its receptors 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} decreases intake of palatable food. It plays a significant role in the pathogenesis of eating disorders, particularly mental anorexia. There, a food restriction represents a kind of automedication to constitutionally pathologically increased serotonin levels. Detailed understanding of processes regulating food intake is a key to new pharmacological interventions in eating disorders.

Key words: dopamine – endocannabinoids – hedonic regulation – opioids – reward circuits – serotonin

Úvod

Regulace příjmu potravy je složitý proces s mnoha periferními a centrálními vstupy, jehož homeostatickým cílem je udržení stálé hmotnosti a optimálního přísunu živin. V první části přehledového článku [10] jsme se komplexně věnovali právě této homeostatické regulaci. Nyní se zaměříme na regulaci, která je na dosud popsané regulaci homeostatické nezávislá a do určité míry jí je nadřazená – regulaci hédonické.

Příjem potravy zjevně není stimulován pouze nedostatkem energie za účelem udržení energetické rovnováhy. Některé „chutné“ (palatable) potraviny (s vysokým obsahem tuku nebo sacharidů), jejichž konzumace je spojená s libými pocity a představuje pro konzumenta odměnu, jsou ochotně přijímány i ve stavu sytosti, tedy při absenci energetického deficitu. Tento fakt svědčí o přítomnosti centra odměny v mozku, který v odpovědi na chutné a odměňující potraviny stimuluje jejich příjem, a překonává tak fyziologické homeostatické mechanismy příjmu potravy [20].

Okruhy odměny

Existují 2 hlavní „okruhy odměny“ (reward circuits) uplatňující se v hédonické regulaci příjmu potravy. Zatímco první zahrnuje reciproční spojení prefrontálního kortexu a amygdaly a uplatňuje se spíše při odměnách z abstraktních stimulů; druhý, tzv. Papežův neboli limbický okruh je spojen spíše s odměnou z neabstraktních stimulů, tedy např. také z potravy. Papežův okruh vede z corpora mamillaria mamilotalamickým svazkem do předního talamu, odtud do gyrus cinguli a zadní orbitofrontální kůry, dále přes entorinální kůru do hipokampu a z hipokampu zpět fornixem do corpora mamillaria. Z Papežova okruhu vycházejí spoje do hypotalamu, nucleus accumbens i dalších jader septa a prostřednictvím retikulární formace sestupné dráhy ovlivňující motorická jádra kmene a míchy včetně

následného řízení příslušných autonomních funkcí (schéma 1) [16]. Okruhy odměny se aktivují při různých podnětech spojených s libými pocity (jídlo, nikotin, alkohol, drogy, sex, peníze apod). Při opakované expozici těmto podnětům dochází ke změnám reaktivity okruhů s následným vznikem závislosti [28], ke které pravděpodobně predisponuje vrozeně snížená aktivace těchto okruhů [25].

Teorie senzitivace vůči podnětu

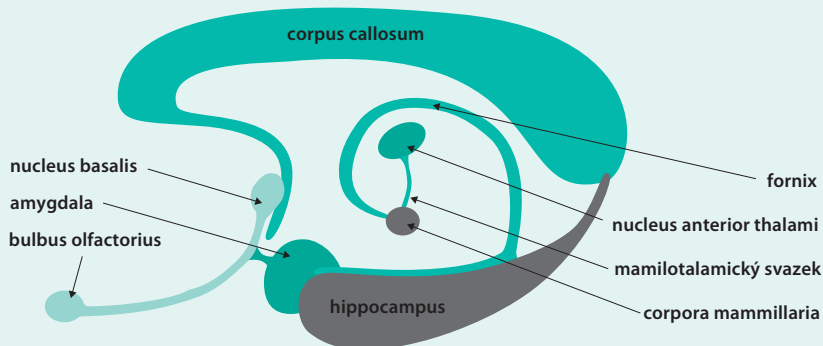
Jednou z nejpobulárnějších teorií popisujících funkční zapojení okruhů odměny je tzv. incentive salience theory (nebo též incentive sensing theory) postulovaná Kentem Berridgem v roce 1998. Dosud nebyl standardizován český překlad tohoto názvu, nicméně např. primář Koukolík ji překládá jako „teorii senzitivace vůči podnětu“ [28]. Tato teorie zahrnuje 3 základní neurobiologické procesy: mít rád (liking), chtít (wanting) a učit se (learning).

Liking představuje vlastní hédonickou komponentu, tedy odměnu (reward). Definujeme jej jako příjemné pocity související bezprostředně s příjmem jídla, nebo které v souvislosti s příjmem chutného jídla očekáváme. Organickým substrátem liking je okruh mezi nucleus accumbens septi, ventrálním pallidem a kmenovým parabrachiálním jádrem. Hlavním neuromediátorem liking jsou opioidy a v menší míře endokanabinoidy [5].

Wanting znamená úmysl či přání konzumovat určité jídlo a je spojeno s motivačním chováním (driving). Wanting má obdobný neuroanatomický podklad (nucleus accumbens septi a ventrální pallidum) jako liking, je ovšem zprostředkován hlavně dopaminem, v menší míře endokanabinoidy či opioidy (schéma 2). Stimulace μ -opioidních receptorů v oblasti nucleus accumbens či ventrálního pallida zesiluje hédonické reakce likingu, ale také apetitivní reakce wanting následným

Schéma 1. Papežův okruh

Papežův okruh vede z corpora mamillaria mamilotalamickým svazkem do předního talamu, odtud do gyrus cinguli a zadní orbitofrontální kůry, dále přes entorinální kůru do hipokampu a z hipokampu zpět fornixem do corpora mamillaria. Z Papežova okruhu vycházejí spoje do hypotalamu, nucleus accumbens a dalších jader septa a prostřednictvím retikulární formace sestupné dráhy ovlivňující motorická jádra kmene a míchy včetně příslušných autonomních složek.

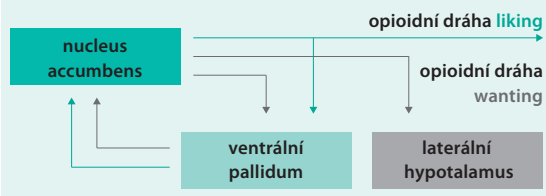


dosažením pocitu odměny z jídla. Zatímco pro liking je třeba aktivace obou těchto jader, pro wanting vyvolaný opioidní stimulací stačí pouze aktivace nucleus accumbens [43].

Teorie senzitivace vůči podnětu vysvětluje také některé z poruch příjmu potravy. Patologie v liking se vyskytuje u osob, u kterých vyvolá konzumace chutných jídel zvýšenou hédonickou odezvu, a proto je posilována. Naopak jiné osoby mohou mít sníženou schopnost potěšení z jídla, konzumují tak chutná jídla výrazně více, aby dosáhly optimální hladiny stimulace.

Schéma 2. Schéma neuroanatomického podkladu a vzájemného spojení mezi procesy liking a wanting

K procesu liking je třeba opioidní transmise jak v nucleus accumbens, tak ve ventrálním pallidum; posílení liking reakce je dáno okruhem mezi nucleus accumbens a ventrálním pallidem (zelené šipky). Naopak pro proces wanting je nezbytná hlavně opioidní signalizace v nucleus accumbens, která nezávisle na aktivaci ventrálního pallida může spustit wanting reakci (šedé šipky). Upraveno podle [43].



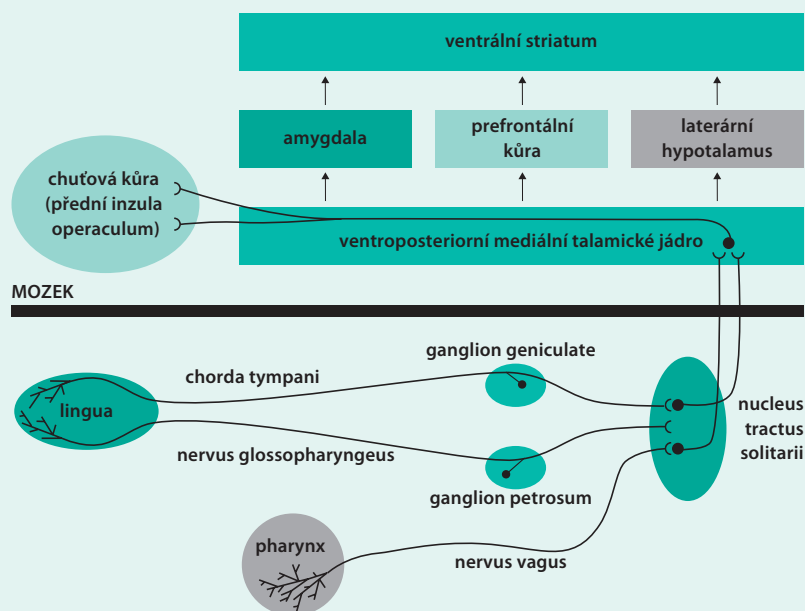
Také u wanting se objevují patologie, např. hyperreaktivita na signály dostupnosti jídla či snížená schopnost odolat motivaci k jídlu ve stavu sytosti, které v konečném důsledku podporují nadměrnou konzumaci potravy. Za udržování obezity je zodpovědné spíše patologické wanting, tedy necitlivost k homeostatickým signálům a hyperreaktivita na externí podněty v obezitogenním prostředí, neboť liking je poměrně stabilní osobnostní charakteristikou, která se nezdá být příliš ovlivněna narůstající hmotností [21].

Proces learning zahrnuje jak operativní učení spojováním podnětů, tak i klasické podmiňování, které nás učí výběru „vhodných“ potravin. Potrava jako podmíněný podnět může být spojena s příjemným pocitem (chutná potrava), nebo nepříjemným pocitem (nechutná potrava) jako nepodmíněným podnětem. Při opakovaném příjmu potravy je pak její konzumace podle nepodmíněného podnětu, se kterým byla spojena, posílena (naučená preference), či inhibována (naučená averze).

Potrava je vnímána prostřednictvím vůně a chuti. Chuťové receptory aktivují vlákna postranního smíšeného systému, které konvergují v nucleus tractus solitarii. Chuťová dráha vede přes parabrachiální jádro s přepojením ve ventrálním posteromediálním jádru talamu do inzulární kůry, hlavní korové oblasti pro zpracování chuťových signálů, která rozezná chuť novou od chuti již poznané. Chuťová dráha je spojena s okruhy odměny (ventrálními okruhy) pomocí spojů amygdaly,

Schéma 3. Schéma chuťové dráhy a jejího zapojení do systému odměny

Chuťové receptory aktivují vlákna postranního smíšeného systému, která konvergují v nucleus tractus solitarii. Chuťová dráha vede přes parabrachiální jádro s přepojením ve ventrálním posteromediálním jádru talamu do inzulární kůry, hlavní korové oblasti pro zpracování chuťových signálů, která rozezná chuť novou od chuti již poznané. Chuťová dráha je spojena s okruhy odměny pomocí spojů amygdaly, laterálního hypotalamu a prefrontální kůry. Upraveno podle [11].



laterálního hypotalamu, přední cingulární kůry a orbitofrontální kůry. Eferentace z těchto oblastí směřuje do ventrálního striata. Sensorické aspekty chuti jsou tedy primárně záležitostí inzuly, zatímco vyšší kortikální oblasti (dorzální okruh tvořený hipokampem, zadní cingulární kůrou, dorzolaterální prefrontální kůrou a parietální kůrou) modulují pocity libosti, motivaci a kognitivní aspekty chuti integrované do finálního rozhodnutí, zda jíst, či nikoli (schéma 3).

Čichová dráha je dvouneuronová dráha vedoucí signály z čichových receptorů (bipolárních neuronů) v nosní sliznici přes bulbus olfactorius do paleokortikálních korových oblastí (trigonum olfactorium, uncus gyri parahippocampalis, prepiriformní kůra) či amygdaly (schéma 4). Z primárních čichových oblastí projíždí další spoje do limbického systému, v němž vzniká emoční odpověď na čichové podněty a ukládají se zde informace čichové paměti. Další projekce směřuje do hypotalamu, který je zodpovědný za vegetativní odpověď na různé čichové signály [16,48].

Mediátory hédonické regulace

K hlavním mediátorům uplatňujícím se v hédonické regulaci příjmu potravy patří endokanabinoidy, opioidy a dopamin. Nicméně také faktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor), CART systém (cocain-amphetamine regulated transcript), grelin a serotonin hrají významnou roli.

Endokanabinoidy, látky odvozené od kyseliny arachidonové, jsou endogenními agonisty kanabinoidních receptorů CB1 a CB2. Receptory CB1, které jsou exprimovány v hypotalamu, mezolimbické oblasti, ale také v gastrointestinálním traktu či játrech, ovlivňují některé metabolické cesty a příjem potravy. Vazba endokanabinoidů na tyto receptory zvyšuje chuť k jídlu, hmotnost, lipogenezi a snižuje inzulinovou senzitivitu. V hypotalamu zvyšují produkci orexigenních a inhibují produkci anorexigenních mediátorů. V mezolimbické oblasti jsou spoluzodpovědné za motivaci k hledání a následně zvýšené konzumaci chutného jídla (schéma 5) [18]. Endokanabinoidní systém se aktivuje hladověním či expozicí chutným (zvláště tučným) jídlům, jeho hyperaktivita byla zvažována jako jedna z možných příčin obezity [38]. Antagonista CB1 receptorů rimonabant vykazoval velmi příznivé metabolické účinky (optimalizoval lipidogram a glykemickou kontrolu) a vedl ke snížení tělesné hmotnosti. Nicméně z důvodu relativně častých nežádoucích psychiatrických účinků (vyšší frekvence depresí a suicidií) byl z trhu stažen [24].

Endogenní opioidy (enkefalin, β -endorfin, dynorfin) působí přes své opioidní receptory (δ , μ , κ) asociované převážně s G_i/G_o proteiny. Opioidy jsou exprimovány v laterálním a ventrálním striatu (nucleus accumbens), hypotalamu, ventrální tegmentální oblasti (VTA), substantia nigra a nucleus tractus solitarii (NTS), tedy

Schéma 4. Schéma čichové dráhy včetně zapojení do systému odměny

Informace o čichových vjemech jsou vedeny bipolárními neurony (receptory v čichové sliznici) přes bulbus olfactorius axony mitrálních neuronů do 5 různých oblastí čichové kůry: předního čichového jádra (nucleus olfactorius anterior) projíždícího do kontralaterálního bulbus olfactorius, tuberculum olfactorium, piriformní kůry, amygdaly a entorinální kůry. Vědomé rozlišení různých pachů zprostředkovává orbitofrontální a frontální kůra, které dostávají informace přes talamus či z primární čichové kůry. Emoční aspekty vnímání pachů se odvozují od projekcí limbického systému (z amygdaly a hypotalamu), které dostávají informace přímo z bulbus olfactorius. Upraveno podle [16,48].

čichový epitel

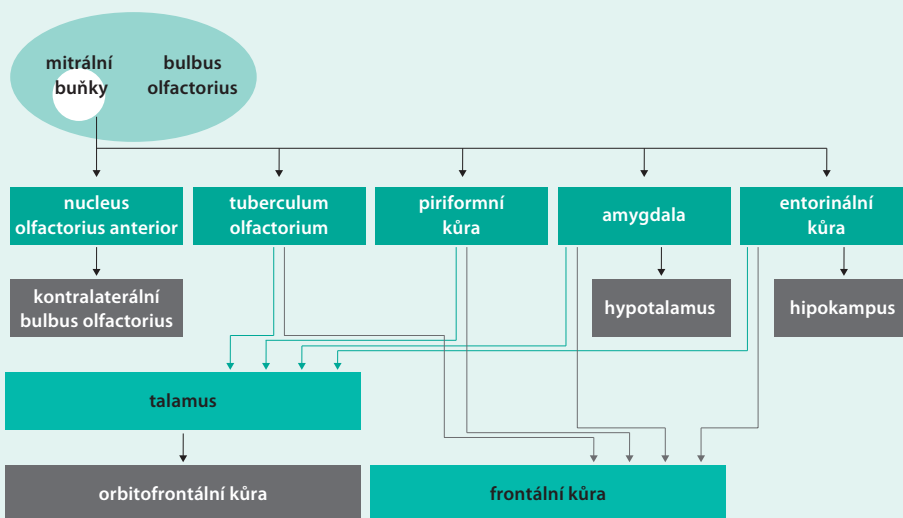
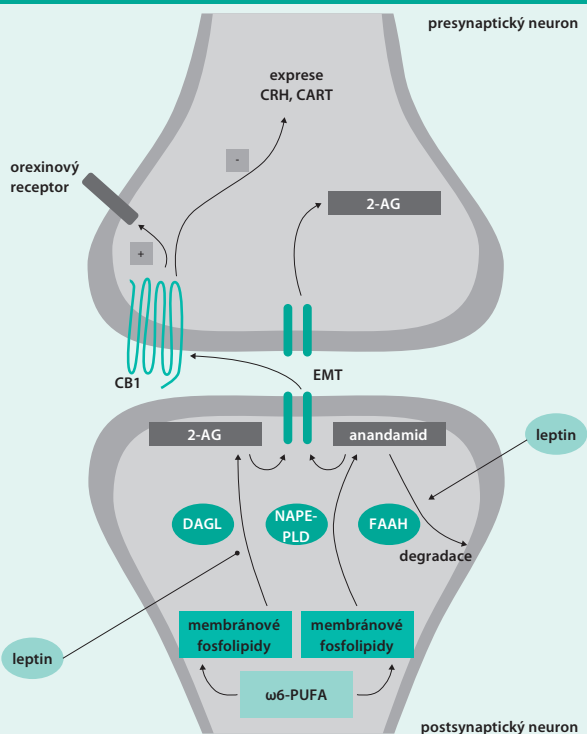


Schéma 5. Schéma endokanabinoidního systému

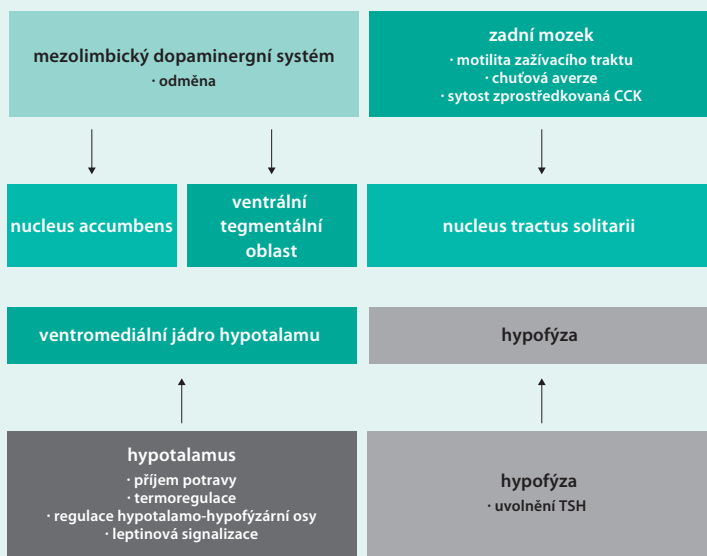
Polynenasycené mastné kyseliny pocházející z diety jsou inkorporovány do buněčných membrán, kde jsou metabolizovány na endogenní kanabinoidy anandamid a 2-arachidonoglycerol (2-AG). Leptin inhibuje syntézu 2-AG a stimuluje degradaci anandamidu. Kanabinoidní receptory CB1 jsou lokalizovány především presynapticky a stimulují expresi orexinových receptorů a naopak inhibují expresi anorexigenně působícího CART a CRH. Upraveno podle [18].



2-AG – 2-arachidonoglycerol **CART** – cocaine-amphetamine regulated transcript/kokainem a amfetaminem regulovaný transkript – **CHR** – kortikoliberin **DAGL** – diacylglycerol lipase/ selektivní diacylglycerol lipáza **FAAH** – fatty acid amide hydrolase/ hydroláza amidů mastných kyselin **EMT** – endocannabinoid membrane transporter/membránový transportér endokanabinoidů **NAPE-PLD** – N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D/N-acyl-fosfatidyletanolamin fosfolipáza D **ω6-PUFA** – polyunsaturated fatty acid/omega6 polynenasycené mastné kyseliny

Schéma 6. Funkční zapojení systému CART (cocain-amphetamine regulated transcript)

V mezolimbickém dopaminergním systému se CART uplatňuje v posílení příjmu psychostimulancií, v oblasti hypothalamu moduluje mj. jídelní chování, v oblasti zadního mozku (zvl. nucleus tractus solitarii) zprostředkovává pocit sytosti mediovaný cholecystokininem (CCK) a uplatňuje se v procesu chuťové averze a v oblasti hypofýzy ovlivňuje uvolňování tyreostimulačního hormonu (TSH). Upraveno podle [50].



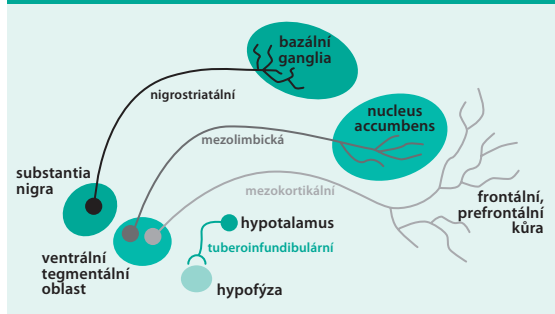
TSH – thyroid-stimulating hormone/ tyreostimulační hormon, tyreotropní hormon, tyreotropin

v oblastech klíkových pro hédonickou regulaci příjmu potravy spojených s orosenzorickými procesy odměny.

U sytých zvířat zvyšují endogenní i exogenní agonisté opioidních receptorů μ a κ příjem potravy, ne ovšem jakékoli – opioidní systém je extrémně silným stimulatorem příjmu vysoce chutných potravin, zvláště sladkých

a tučných [47]. Naopak podání opioidních antagonistů (např. naloxon či naltrexon) opakovaně v animálních i humánních experimentech vedlo k významnému akutnímu snížení příjmu nabízených chutných potravin [6,14].

Hyperfunkční opioidní systém hraje zřejmě roli u maladaptivního jídelního chování typu záchvatovitě

Schéma 7. Schematické zobrazení dopaminergních drah v mozku

přejídání (binge eating), definovaného jako konzumace velkého množství jídla v omezeném čase [4]. Záchvatovité přejídání se významně častěji vyskytuje u různých poruch příjmu potravy (např. obezity či bulimie), ale tyto rysy se také objevují téměř u 7 % normální populace [34]. V některých studiích vedlo podání opioidních antagonistů ke snížení frekvence a tíže záchvatovitého

přejídání zvláště u bulimiků a obézních pacientů s rysy záchvatovitého přejídání [1]. Bohužel jejich chronické podávání nevedlo u obézních k očekávanému snížení hmotnosti [33]. Nicméně pokusy o modulaci opioidního systému jsou trvale v repertoáru výzkumných týmů hledajících nové terapeutické možnosti léčby poruch příjmu potravy.

Také **orexiny** se uplatňují v hédonické regulaci příjmu potravy. Aktivace opioidních μ -receptorů v nucleus accumbens, vedoucí k příjmu potravy s vysokým obsahem tuku, je spojena s aktivací orexinových neuronů. Takto stimulovaný příjem potravy je inhibován po podání antagonisty orexinového receptoru 1. Po podmíněném potravinovém stimulu aktivuje amygdala orexinové neurony v laterálním hypothalamu, které se následně uplatňují při podmíněném přejídání [3].

Dalším systémem modulujícím hédonický příjem potravy je **CART** (cocain-amphetamine regulated transcript), exprimovaný ve většině center zapojených v systému odměny – společně s dopaminem ve ventrální tegmentální oblasti a nucleus accumbens, a dále v amygdale a kůře [50]. CART pravděpodobně ovlivňuje

Tab. Lokalizace a funkce dopaminergních receptorů. Upraveno podle [53]

dopaminergní receptor	receptorová podskupina	lokalizace	funkce
D1/5	D1	nucleus caudatus cortex prefrontalis cingulum cortex entorhinalis hippocampus gyrus dentatus substantia nigra	učení chuti, preference potravy (zvl. sacharidové)
D2	D2	striatum NAc dále: VTA, amygdale, hypothalamus, hippocampus, substantia nigra	chování zaměřené na získání potravy, motivace
D3	D2	limbický systém VTA NAc pallidum striatum septum amygdale hippocampus	drogová závislost, relaps drogové závislosti
D4	D2	cortex frontalis amygdale hippocampus hypothalamus mesencephalon	sytyost, inhibiční kontrola

NAc – nucleus accumbens VTA – ventrální tegmentální oblast

emoční odezvu na expozici různým odměnám přinášejícím látkám, neboť missence mutace CART-genu, detekovaná v rodině s časným nástupem obezity ve všech generacích, byla spojena s vyšší depresivitou a úzkostností u nositelů mutace (schéma 6) [57].

Dopamin [2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylamin] je monoaminergní neurotransmiter. Dopaminergní neurony se nacházejí v jádrech lokalizovaných především v mezencefalu a tvoří čtyři hlavní projekční dráhy (schéma 7). Nigrostriatální dráha ovlivňuje volní motoriku a je tvořena zejména projekcemi neuronů substantia nigra do striata. Degenerace těchto dopaminergních neuronů je hlavním patogenetickým mechanismem vzniku Parkinsonovy choroby. Dopaminergní neurony ventrální tegmentální oblasti projikující do nucleus accumbens, limbických struktur amygdaly a hipokampu představují mezolimbický systém, který je hlavní součástí okruhů odměny. Mezokortikální systém sestává z dopaminergních projekcí z ventrální tegmentální oblasti do frontální a prefrontální kůry. Dopaminergní hyperaktivita v tomto systému je pravděpodobně zodpovědná za negativní příznaky schizofrenie (emoční oploštělost, abulie, kognitivní deficit, ztráta schopnosti sociální integrace apod). Dopaminergní neurony nucleus arcuatus hypotalamu projikující do hypofýzy tvoří tubero-infundibulární dopaminergní systém zodpovědný za regulaci adenohipofyzárních hormonů, zvláště prolaktinu a růstového hormonu [23].

Dopamin působí prostřednictvím dopaminergních receptorů D1–5, které se podle typu postreceptorové kaskády dělí na 2 podskupiny: podskupina D1 zahrnuje receptor D1 a D5 a podskupina D2 pak receptory D2, D3 a D4. Nejčastěji se vyskytující jsou receptory D1, asociované s proteinem Gs, a receptory D2, asociované s proteinem Gi (tab) [39]. Receptory D1 hrají úlohu v procesu chuťového a čichového učení [53]; z hlediska regulace příjmu potravy jsou ovšem nejvýznamnější receptory D2.

Role dopaminu v regulaci příjmu potravy

Dopamin se uplatňuje nejen v nonhédonické regulaci příjmu potravy zahrnující zvláště dorzální striatum, kde hraje klíčovou roli v motivaci k jídlu pro přežití [46], ale i v hédonické, reprezentované ventrálním striatem včetně nucleus accumbens, kde zodpovídá spíše za motivaci k jídlu přinášejícímu libé pocity [51,53].

Důkazy o tomto dichotomickém působení různých dopaminergních oblastí v regulaci příjmu potravy přinesly studie na geneticky upravených dopamin-deficientních myších (neschopných syntetizovat dopamin). Tyto myši zemřely během 3–4 týdnů hladem z důvodu absence chování zaměřeného na získání jídla. U myši, kterým byla syntéza dopaminu obnovena ve striatu (ale nikoli v nucleus accumbens), došlo k normalizaci jídelního chování, zatímco myši s dopaminem dodaným do nucleus accumbens obnovily pouze schopnost preference chutné potravy [46].

Význam dopaminu v hédonické regulaci příjmu potravy, jejíž patologie je jednou z příčin obezity, ukázaly

výsledky jak animálních, tak humánních studií. Podání antagonistů receptorů D2 blokovalo chování zaměřené na příjem potravy, která byla v minulosti spojena s příjemnými pocity [32]. Ve studii Geigera et al [22] vykazovali alimentárně obézní potkani deficit v mezolimbické dopaminergní neurotransmisí. Dopamin je navíc také pravděpodobně mediátorem zodpovědným za sezonní nárůst hmotnosti a inzulinové rezistence u sezonně obézních zvířat [36].

Humánní studie s pozitronovou emisní tomografií (PET) a specifickým D2/D3 receptorovým antagonistou raklopridem ukázaly, že množství dopaminu uvolněného v dorzálním striatu korelovalo s hodnocením chutnosti konzumovaných jídel a hladovění posilovalo míru odměny z jídla [42]. U štíhlých lačných osob byla prezentace potravy, kterou nemohly konzumovat (představuje nonhédonickou motivaci) spojena se vzestupem extracelulárního dopaminu ve striatu [54]. Naopak u obézních osob byla zjištěna snížená dostupnost striatálních dopaminergních receptorů, která inverzně korelovala s hmotností [45].

Z genetických studií je zajímavá např. studie Bluma et al [8], která srovnávala výskyt alely Taq1A1, jejíž přítomnost je spojena s nižším počtem dopaminergních D2 receptorů u štíhlých a obézních osob. Frekvence této alely byla významně vyšší nejen u prosté obezity, ale její četnost dále narůstala při přítomnosti abúzu návykových látek (alkoholu, kokainu apod).

Dopamin hraje úlohu také v preferenci živin. Např. ve studii Camerona et al [12] byl genotyp Taq1A1, fenotypicky prezentovaný nižším počtem D2 receptorů, u postmenopauzálních žen spojen nejen s nižším váhovým úbytkem po nutriční intervenci, ale také s vyšší preferencí a reálnou konzumací sacharidů v potravě. Z animálních studií vyplývá, že dopamin hraje významnější roli spíše v preferenci sacharidů než tuků [17].

Centrální dopamin hraje také pravděpodobně úlohu v intermediárním metabolismu – ovlivňuje metabolismus lipidů a sacharidů zřejmě i bez ovlivnění hmotnosti. Ve studii Lua [30] vedla specifická léze hypotalamických dopaminergních neuronů u křečků k výraznému nárůstu inzulinové rezistence a naopak ve studii Anderzhanov [2] u inzulinorezistentních potkanů byla významně snížena produkce hypotalamického dopaminu.

U zdravých dobrovolníků klesal centrální dopaminergní tonus s věkem a rostoucím BMI (body mass index). Po adjustaci na tyto parametry byl nižší dopaminergní tonus spojen s negativním metabolickým profilem (vyšším glykovaným hemoglobinem, vyšším celkovým cholesterolem, vyšším indexem inzulinové rezistence HOMA) a vyšší preferencí sacharidů v potravě. Centrální dopaminergní tonus se zdá být zprostředkovatelem nárůstu BMI a zhoršování metabolického profilu s věkem [9].

Dalším důkazem o metabolických účincích dopaminu u lidí bylo úspěšné zavedení dopaminergního agonisty bromokriptinu do klinické praxe. Bromokriptin vykazoval pozitivní vliv na kompenzaci diabetu a dyslipidemii u obézních diabetiků 2. typu [35].

Roli dopaminu v patogenezi poruch příjmu potravy lze vysvětlit dvojím způsobem. Jedna teorie předpokládá, že zvýšená odpověď dopaminergních okruhů odměny na chutnou potravu je zodpovědná za excesivní příjem potravy. Pravděpodobnější je však druhá teorie, která postuluje naopak hypoaktivitu okruhů odměny, která z důvodu nedostatku odměny vede k následnému kompenzatornímu přejídání, aby se posílil deficitní dopaminergní systém [15].

Dalším významným mediátorem, který se, jak již bylo uvedeno, uplatňuje také v hédonické regulaci příjmu potravy, je **BDNF**. BDNF je exprimován v mezolimbickém dopaminergním systému na dopaminových neuronech ve ventrální tegmentální oblasti a je anterográdně transportován do nucleus accumbens, kde se přirozeně neprodukuje. TrkB receptory pro BDNF jsou lokalizovány v obou těchto oblastech. BDNF vykazuje neurotrofické působení na dopaminergní neurony, zvláště v oblasti nucleus accumbens a dorzálním striatu, v nichž je deplece BDNF na myším modelu spojena s výrazně nižší stimulovanou sekrecí dopaminu a zvýšeným příjmem chutné potravy, který se normalizoval po stimulaci dopaminergních D1 receptorů [15].

Grelin aktivuje dopaminergní neurony okruhu odměny přes své receptory GHS-R1A umístěné přímo na neuronech ventrální tegmentální oblasti, ale také nepřímo přes aktivaci cholinergních neuronů v oblasti laterodorzálního tegmentu. Cholinergní neurony následně stimulují dopaminergní neurony ve ventrální tegmentální oblasti, které projikují do nucleus

accumbens. Tento okruh vyvolává chování zaměřené na příjem chutného jídla představujícího odměnu (schéma 8) [19].

Serotonin (5-hydroxytryptamin) je biogenní amin syntetizovaný v enterochromafinních buňkách difuzního neuroendokrinního systému zaživacího traktu, trombocytech a centrálním nervovém systému (zvláště nuclei raphe). Nuclei raphe projikují descendentně do mozečku, středního mozku či prodloužené míchy a ascendentně do talamu, hipokampu, hypotalamu, striata a amygdaly. Serotonin je syntetizován ve 2 krocích z prekursoru esenciální aminokyseliny tryptofanu. První hydroxylační reakci katalyzuje tryptofanhydroxyláza, klíčový enzym syntézy serotoninu. Druhý krok spočívá v dekarboxylaci 5-hydroxytryptofanu za vzniku serotoninu.

Serotoninové receptory se dělí do 7 rodin (5-HT₁₋₇) a celkem 18 podskupin, např. 5-HT_{1A,B} či 5-HT_{1A,C'} a většinou jsou vázány s G-proteiny [29]. Klíčovými receptory uplatňujícími se v regulaci příjmu potravy jsou 5-HT_{1A,B} a 5-HT_{2C}, jejichž deficiencie je spojena s hyperfagií a obezitou, stejně jako použití jejich antagonistů; naopak agonisté serotoninu na těchto receptorech (např. fenfluramin) vykazují anorektické působení [40].

Serotonin se uplatňuje v regulaci nálady, ovlivňuje četné kognitivní funkce a je významným homeostatickým i hédonickým regulátorem příjmu potravy. Difúzně inervuje kmenová jádra (která zpracovávají informaci nesených gastrointestinálními hormony regulují krátkodobý pocit nasycení), hypotalamická jádra

Schéma 8. Schéma působení grelinu v hédonické regulaci příjmu potravy

Grelin prostřednictvím svých GHS1A receptorů aktivuje cholinergně-dopaminergní transmisí ve ventrální tegmentální oblasti (VTA) a laterodorzální tegmentální oblasti (LDTA), odkud projikují aktivované dopaminergní neurony do nucleus accumbens (NAc), který je zodpovědný za chování zaměřené na získání odměny (např. příjem chutného jídla). Grelin také aktivuje orexigenní neurony laterální hypotalamické oblasti (LHA), které zvyšují motivaci k příjmu potravy. Kromě zvýšení příjmu zvláště chutné potravy stimuluje grelin i příjem potravy řízený homeostatickými mechanismy prostřednictvím přímého aktivního působení na subpopulaci neuronů neuropeptid Y/Agouti-related peptide (NPY/AgRP) a inhibičního působení na proopiomelanokortinové neurony POMC. Upraveno podle [19].

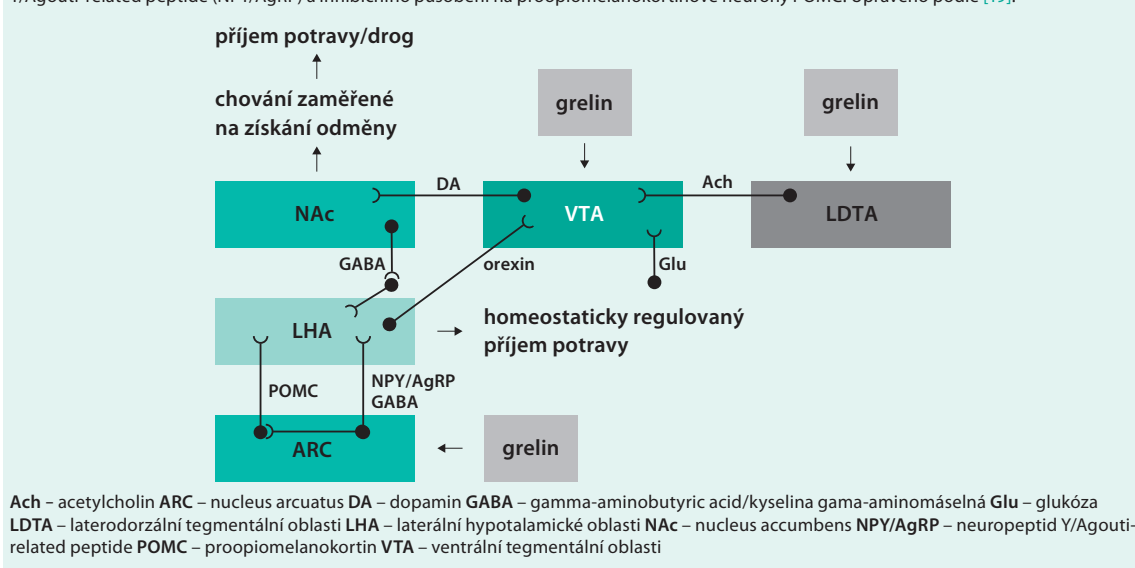
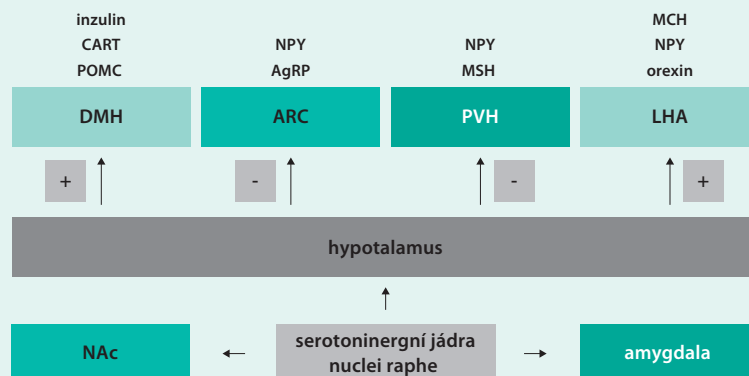


Schéma 9. Schematické zobrazení serotonergní inervace oblastí uplatňujících se v regulaci příjmu potravy

Nejmohutnější aferentace ze serotonergních nuclei raphe je do hypothalamu, kde serotonin působí aktivně či inhibičně podle typu jádra a transmiteru. Významná je také serotonergní aferentace do oblastí okruhů odměny (amygdaly, nucleus accumbens). Upraveno podle [13,31].



AgRP – Agouti-related peptide **ARC** – nucleus arcuatus **CART** – cocaine-amphetamine regulated transcript/kokainem a amfetaminem regulovaný transkript **DMH** – dorzomediální hypothalamus **GABA** – gamma-aminobutyric acid/kyselina gama-aminomáselná **LHA** – laterální hypothalamická oblast **MCH** – melanin koncentrující hormon **MSH** – melanocyty stimulující hormon **NAc** – nucleus accumbens **NPY** – neuropeptid Y **PVH** – paraventrikulární hypothalamus **POMC** – proopiomelanokortin **VTA** – ventrální tegmentální oblasti
+ – aktivizační působení -- – inhibiční působení

(integrující vstupy o dlouhodobých energetických zásobách a regulující tak dlouhodobé jídelní vzorce) i mezolimbické okruhy (zodpovědné za motivační a emoční aspekty příjmu potravy). Je tedy ideálním koordinátorem regulačních vstupů (schéma 9) [13].

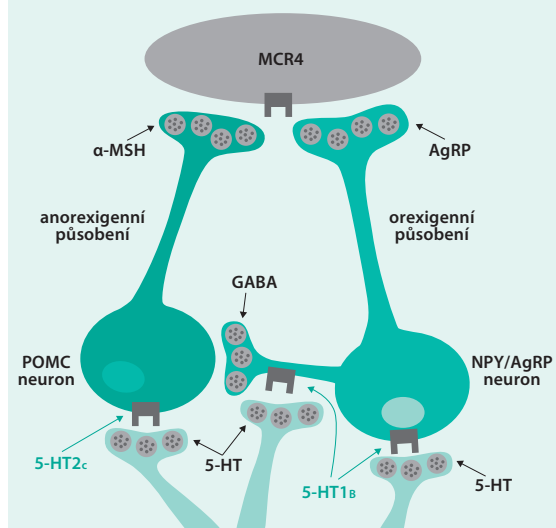
V nucleus arcuatus vede aktivace serotonergních neuronů přes 5-HT_{2c} receptory k hyperpolarizaci NPY/

AgRP a přes 5-HT_{1b} receptory k depolarizaci POMC/CART neuronů, výsledkem této koaktivace-inhibice je hypofagie (schéma 10). Serotonin také zvyšuje sekreci anorexigenně působícího CRH (corticotropin releasing hormone) v paraventrikulárním hypothalamickém jádře.

Serotonin se uplatňuje nejen v homeostatické, ale i hédonické regulaci příjmu potravy. Stimulace serotonergních receptorů v nucleus accumbens ovlivňuje podle typu receptoru příjem chutné potravy. Účinky agonistů různých receptorů v nucleus accumbens jsou odlišné: aktivace 5-HT_{1/7} receptorů vede ke snížení příjmu chutné stravy, zatímco aktivace 5-HT₆ receptorů ji zvyšuje [37]. Další funkcí serotoninu je ovlivnění preference živin. Koncept sacharidového bažení byl poprvé navržen profesorkou Wurtmanovou (1986), která popsala vztah mezi sezónní depresí v rámci sezónní afektivní poruchy (seasonal affective disorder – SAD) a příjmem sacharidů. Potrava bohatá na sacharidy prostřednictvím zvýšené sekrece inzulínu mění poměr tryptofanu k větveným neutrálním aminokyselinám a tyrozinu, což vede k větší dostupnosti serotoninového prekursoru tryptofanu na hematoencefalické bariéře [56]. Jídlo s vysokým obsahem sacharidů tak může do určité míry kompenzovat depresivní symptomy. Zlepšení depresivních symptomů je ovšem krátkodobé, následované opět poklesem nálady a kompenzačním bažením po sladkém, čímž se bludný kruh uzavírá.

Schéma 10. Působení serotoninu na subpopulaci neuronů v nucleus arcuatus

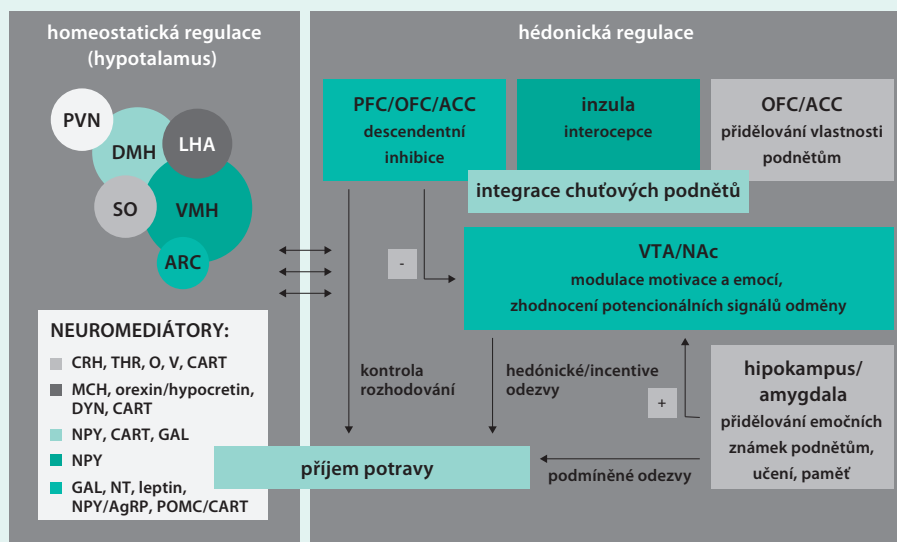
Serotonin hyperpolarizuje, a tím inhibuje AgRP neurony a snižuje inhibiční vliv AgRP na POMC neurony aktivací 5-HT_{1b} receptorů. Prostřednictvím 5-HT_{2c} receptorů také přímo aktivuje POMC neurony. Upraveno podle [31].

**Serotonin a poruchy příjmu potravy**

Serotonin se uplatňuje u různých poruch příjmu potravy. Nastavuje celkovou reaktivitu mozku na určitou úroveň v závislosti na přítomnosti různých druhů serotonergních receptorů. U mentální anorexie byla popsána dysregulace dvou neuronálních okruhů:

Schéma 11. Integrace homeostatické hédonické regulace příjmu potravy

Hypotalamická jádra, klíčová pro homeostatickou regulaci, zahrnují nucleus arcuatus, dorzomediální a ventromediální hypotalamické jádro a laterální hypotalamickou oblast, které integrují periferní orexigenní a anorexigenní signály a komunikují s okruhy odměny. Pro každé jádro je poměrně typická exprese neuromediátor. Centrální descendentní inhibice příjmu potravy je řízena prefrontální kůrou, včetně orbitofrontální a přední cingulární kůry. Amygdala přičleňuje emoční známky podnětům a společně s limbickým systémem je substrátem pro podmíněné odpovědi. Tento systém funguje na základě klasických neurotransmiterů a je modulován četnými korovými i mezolimbickými vstupy, ale také periferními orexigenními a anorexigenními signály. Upraveno podle [52].



ACC – anterior cingulate cortex/přední cingulární kůra CART – cocaine-amphetamine regulated transcript/kokainem a amfetaminem regulovaný transkript CRH – kortikoliberin DMH – dorzomediální hypotalamus DYN – dynorfin GAL – galanin LHA – laterální hypotalamická oblast MCH – melanin koncentrující hormon NPY – neuropeptid PVN – paraventrikulární jádro SO – supraoptické jádro NAc – nucleus accumbens NT – neurotenzin O – oxytocin OFC – orbitofrontal cortex/orbitofrontální kůra PFC – prefrontal cortex/prefrontální kůra POMC – proopiomelanokortin TRH – tyreoliberin V – vazopresin VMH – ventromediální hypotalamus VTA – ventral tegmental area/ventrální tegmentální oblast

ventrálního (limbického), zahrnujícího amygdalu, inzulu, ventrální striatum a přední cingulární kůru, který je důležitý pro určení emočního významu stimulů (pro vytváření afektivních odpovědí na tyto stimuly), a dorzálního („kognitivního“) okruhu, tvořeného hipokampem, zadní cingulární kůrou, dorzolaterální prefrontální kůrou a parietální kůrou, který se uplatňuje v selektivní pozornosti a plánování afektivních stavů. U osob s mentální anorexií je rovnováha posunuta směrem ke „kognitivnímu“ dorzálnímu okruhu, a naopak ventrální okruh, zodpovědný za uvědomění si příjemného pocitu plynoucího z chuťového zážitku, je dysfunkční [27].

Ve srovnání se zdravými osobami mají osoby s mentální anorexií zvýšené extracelulární koncentrace serotoninu, zvýšenou vazebnou kapacitu postsynaptických 5-HT_{1A}, a naopak snížený vazebný potenciál 5-HT_{2A} receptorů, což může vést ke zvýšenému pocitu sytosti a úzkostlivosti. Zatímco u zdravých osob je restrikce potravy spojena s negativními emocemi, u osob s mentální anorexií hladovění dysforii naopak snižuje navozením nižších extracelulárních hladin serotoninu s následnou sníženou stimulací postsynaptických receptorů 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A}. Chutné jídlo, které vyvolá u zdravých osob libé pocity, má u osob s mentální anorexií účinky přesně opačné – dochází ke zvýšení hladiny

serotoninu a větší aktivaci postsynaptických receptorů; jídlo a váhový přírůstek jsou v takovém případě vnímány velmi negativně [27,44]. Anorektická restrikce příjmu potravy pak funguje jako automedikace vedoucí k redukcí negativních emocí spojených s jídlem [49].

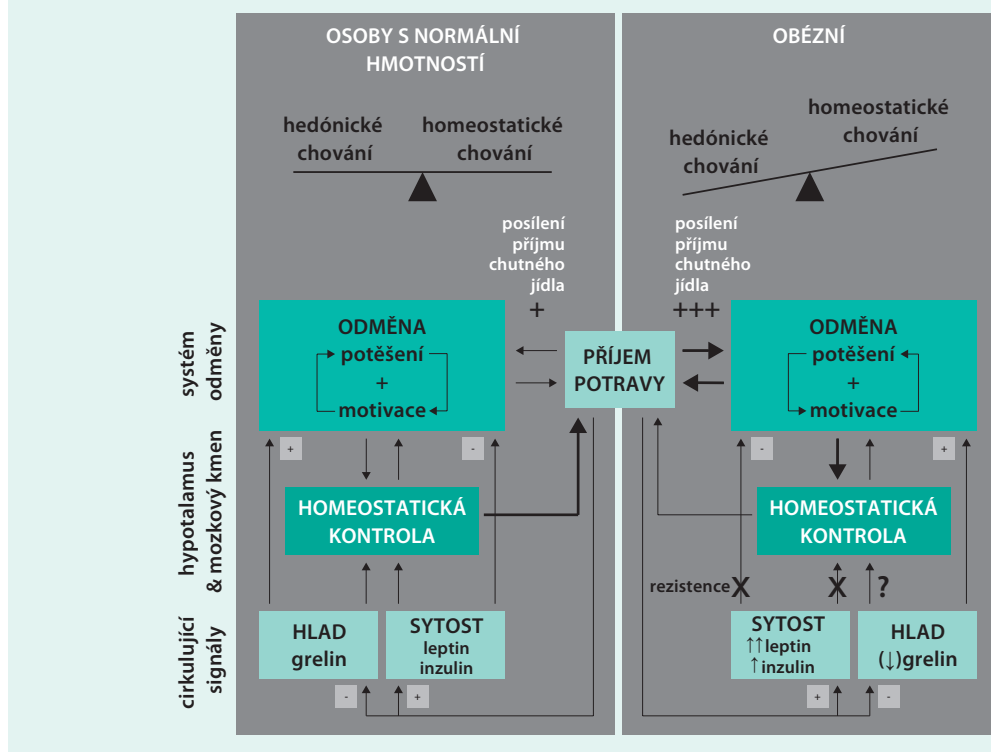
K fyziologické regulaci příjmu potravy je tedy třeba přiměřeného serotoninerního tonu – patologicky snížený serotoninerní tonus může kompenzatorně zvyšovat příjem sacharidové stravy a naopak patologicky zvýšený serotoninerní tonus (např. u mentální anorexie) vyvolává dysforii, kterou postižené osoby účinně snižují cílenou restrikcí příjmu potravy.

Integrace homeostatické a hédonické regulace příjmu potravy

Homeostatická a hédonická regulace příjmu potravy nepůsobí odděleně, ale vzájemně se svými mediátory ovlivňují [7]. Energetický deficit je registrován v hypotalamu, v němž dochází k aktivaci signálů hladu s následnou konzumací standardního (non palatable) jídla, které dle svého složení a energetického obsahu zvýší produkci signálů sytosti, centrálně vedoucích k ukončení příjmu potravy. Zcela jiný scénář ovšem nastane v případě aktivace chutným jídlem. Vnímání chuti je zde naprosto odlišné a informace není přenášena

Schéma 12. Rozdíly v homeostatickém a hédonickém řízení příjmu potravy mezi osobami s normální hmotností a obézními

U osob s normální hmotností představují homeostatické signály brzdu příjmu potravy, zatímco chutná potrava posiluje svou konzumaci aktivací okruhů odměny. Obézní osoby v obezitogenním prostředí (s rozsáhlou nabídkou potravy) jsou více motivovány ke konzumaci z důvodu kompenzace hédonického deficitu (teorie hypofunkce systému odměny) nebo konstitučně vykazují zvýšené hédonické požadavky (teorie hyperfunkce systému odměny). Zvýšená konzumace vede k nižšímu zisku (odměně), která musí opět být kompenzována zvýšenou konzumací, čímž se bludný kruh uzavírá. U obézních osob dochází také k rozvoji inzulinové a leptinové rezistence, které velmi komplikují fyziologické homeostatické regulační mechanismy. Upraveno podle [20].



pouze do hypotalamu, ale také do okruhů odměny, kde se zvyšuje produkce mediátorů odměny (opioidy, endokanabinoidy, dopamin) schopných aktivovat hypotalamické orexiny (neuropeptid Y), a naopak snížit aktivitu anorexigenních periferních i centrálních mediátorů. Je-li jídlo velmi chutné, motivace k pokračující konzumaci trvá a je zprostředkována spíše okruhy odměny než biologickými potřebami (schéma 11) [21,52].

Zatímco u zdravých osob představují homeostatické signály sytosti určitou brzdu další konzumace, u obézních osob je zvýšená konzumace nejspíše odrazem změny nastavení okruhů odměny na vyšší úroveň z důvodu zvýšených hédonických požadavků (podle teorie hyperfunkce systému odměny), či následně zvýšené motivace kompenzovat hédonický deficit (podle teorie snížené funkce systému odměny). Obézní se tak stávají závislými na konzumaci potravy. Zvýšená nabídka potravy a/nebo vyšší hédonické požadavky na příjem potravy snižují její hédonickou hodnotu, což vede k větší motivaci a následně zvýšené konzumaci, čímž se bludný kruh uzavírá [20] (schéma 12).

Závěr

Vedle regulace řízené dosažením homeostázy působí regulace hédonická, která je na té homeostatické do jisté míry nezávislá. Teorie popisující hédonickou regulaci, tzv. teorie senzitivace vůči podnětu, je založena na procesech vytvoření pozitivního vztahu k potravě na podnětu (liking), motivaci získat ho za účelem odměny v podobě libých pocitů s příjmem podnětu spojených (wanting) a na naučení se tyto podněty identifikovat a odlišit od podnětů vyvolávajících averzní reakci (learning).

Anatomickým a funkčním substrátem hédonické regulace jsou neuronální okruhy odměny a její princip spočívá v přiřazení pozitivní emoční známky chutné potravě, motivačnímu chování zaměřenému na získání této potravy, která svou konzumaci dále posiluje. Okruhy odměny reagují na chuťové, čichové (či zrakové) podněty spojené s příjmem potravy. Preference určité potraviny nastane pouze v případě, že konzumace této potraviny je spojena s příjemným pocitem, který posiluje behaviorální odpověď (tj. konzumaci), takže pravděpodobnost této odpovědi je při opakované expozici takovému podnětu zvýšená. Potrava je považována za

velmi silný aktivátor těchto okruhů. Zvyšuje-li se v rámci odpovědi na konzumaci určité potravy frekvence její konzumace, jedná se o naučenou preferenci (či pozitivní posilování), naopak naučená averze je po opakované expozici spojena s nižším příjmem potravy, která byla spojena s negativním stimulem. Naučená preference je lokalizována do oblasti amygdaly a laterálního hypotalamu, averzivní paměť sídlí v amygdale a v inzulární kůře. Hlavními mediátory hedonické regulace jsou endokanabinoidy, opioidy a monoaminy (zvláště dopamin, ale také serotonin). Dopamin prostřednictvím svých D2 receptorů generuje v dorzálním striatu motivaci k jídlu jako jednomu ze základních prostředků přežití, zatímco ve ventrálním striatu (nucleus accumbens) zodpovídá spíše za motivaci k jídlu přinášejícímu libé pocity. Serotonin přes své receptory 5-HT_{1A} a 5-HT_{2C} snižuje příjem potravy zvláště chutné. Hraje také významnou úlohu v patogenezi poruch příjmu potravy, především mentální anorexie, u které je prokázána dysbalance okruhů odměny a okruhů zodpovědných za kognitivní zpracování chuťových zkušeností. Restrikce potravy tak představuje určitou automedikaci pravděpodobně konstitučně zvýšených hladin serotoninu u těchto osob.

Pochopení principů regulace příjmu potravy za fyziologických okolností představuje klíč k patogenezi a možným farmakoterapeutickým intervencím v posledních dekádách stále narůstajících patologií příjmu potravy na obou koncích spektra – obezity i poruch příjmu potravy jako mentální anorexie či bulimie.

Práce byla podpořena VZ MSM 0021620814.

Poděkování

Autoři děkují Janě Potočkové za skvělé provedení obrazové dokumentace.

Literatura

- Alger SA, Schwaberg MD, Bigaouette JM et al. Effect of a tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normoweight bulimic and obese, binge-eating subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(4): 865–871.
- Anderzhanova E, Covasa M, Hajnal A. Altered basal and stimulated accumbens dopamine release in obese OLETF rats as a function of age and diabetic status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(2): 603–611.
- Aston-Jones C, Smith RJ, Sartor GC et al. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res* 2010; 1314: 74–90.
- Barnes MJ, Holmes G, Primeaux SD et al. Increased expression of mu opioid receptors in animals susceptible to diet-induced obesity. *Peptides* 2006; 27(12): 3292–3298.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28(3): 309–369.
- Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20(1): 1–25.
- Berridge KC. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 1991; 16(2): 103–120.
- Blum K, Braverman ER, Wood RC et al. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics* 1996; 6(4): 297–305.
- Brunerová L, Potočková J, Horáček J et al. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. *Neuroendocrinology* 2013; 97(2): 132–138.
- Brunerová L, Anděl M. Regulace příjmu potravy – I. část. *DMEV* 2013; 16(1): 15–23.
- Buck LB. Smell and taste: The chemical senses. Dostupné z WWW: <http://www.weizmann.ac.il/neurobiology/labs/ulanovsky/sites/neurobiology.labs.ulanovsky/files/uploads/kandel_ch32_smell_taste.pdf>.
- Cameron JD, Riou ME, Tesson F et al. The TaqIA RFLP is associated with attenuated intervention-induced body weight loss and increased carbohydrate intake in post-menopausal obese women. *Appetite* 2013; 60(1): 111–116.
- Compan V, Laurent L, Jean A et al. Serotonin signaling in eating disorders. *WIREs Membr Transp Signal* 2012; 1(6): 715–729.
- Cooper SJ, Turkish S. Effects of naltrexone on food preference and concurrent behavioral responses in food-deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33(1): 17–20.
- Cordeira JW, Frank L, Sena-Esteves M et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates hedonic feeding by acting on the mesolimbic dopamine system. *J Neurosci* 2010; 30(7): 2533–2541.
- Čihák R et al. Anatomie 3. Grada Publishing: Praha 2004. ISBN 978–80–247–1132–4.
- Dela Cruz JAD, Icaza-Cukali D, Tayabali H et al. Roles of dopamine D1 and D2 receptors in the acquisition and expression of fat-conditioned flavor preferences in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2012; 97(3): 332–331.
- Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8(5): 585–589.
- Dickson SL, Egicioglu E, Landgren S et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340(1): 80–87.
- Egicioglu E, Skibicka KP, Hansson C et al. Hedonic and incentive signal for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12(3): 141–151.
- Finlayson G, King N, Blundell JE. Liking vs. wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31(7): 987–1002.
- Geiger BM, Haburcak M, Avena NM et al. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience* 2009; 159(4): 1193–1199.
- Horáček J, Bubeníková-Valešová V, Kopeček M et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20(5): 389–409.
- Christopoulou FD, Kiortsis DN. An overview of the metabolic effects of nimonabant in randomized controlled trials: potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(1): 10–18.
- Joranby L, Pineda KF, Gold MS. Addiction to Food and Brain Reward Systems. *Sexual Addict Compulsivity* 2005; 12(2–3): 201–217.
- Kaye WH, Barbarich NC, Putnam K et al. Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003; 33(3): 257–267.
- Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(8): 573–584.
- Koukolík F. Lidský mozek. Funkční systémy. Norma a poruchy. 3. ed. Galén: Praha 2011. ISBN: 978–80–7262–771–4.
- Lam DD, Garfield AS, Marston OJ et al. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 97(1): 84–91.
- Luo S, Luo J, Meier AH et al. Dopaminergic neurotoxin administration to the area of the suprachiasmatic nuclei induces insulin resistance. *Neuroreport* 1997; 8(16): 3495–3499.

31. Magalhães CP, de Freitas MF, Noqueira MI et al. Modulatory role of serotonin on feeding behavior. *Nutr Neurosci* 2010; 13(6): 246–255.
32. McFarland K, Ettenberg A. Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior. *Behav Neurosci* 1998; 112(3): 630–635.
33. Mitchell JE, Morley JE, Levine AS et al. High-dose naltrexone therapy and dietary counseling for obesity. *Biol Psychiatry* 1987; 22(1): 35–42.
34. Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(7): 995–1008.
35. Pijl H, Ohashi S, Matsuda M et al. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1154–1161.
36. Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a “thrifty” genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol* 2003; 480(1–3): 125–131.
37. Pratt WE, Blackstone K. Nucleus accumbens acetylcholine and food intake: decreased muscarinic tone reduces feeding but not food-seeking. *Behav Brain Res* 2009; 198(1): 252–257.
38. Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(4): 640–648.
39. Scalfani A, Touzani K, Bodnar RJ. Dopamine and learned food preferences. *Physiol Behav* 2011; 104(1): 64–68.
40. Schreiber R, De Vry J. Role of 5-HT_{2C} receptors in the hypophagic effect of m-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(3): 441–449.
41. Schwartz MW, Woods SC, Porte D jr. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661–671.
42. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003; 19(4): 1709–1715.
43. Smith KS, Berridge KC. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci* 2007; 27(7): 1594–1605.
44. Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(1): 20–29.
45. Stice E, Yokum S, Blum K et al. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci* 2010; 30(39): 13105–13109.
46. Szczypka MS, Kwok K, Brot MD et al. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 2001; 30(3): 819–828.
47. Taha SA. Preference or fat? Revisiting opioid effects on food intake. *Physiol Behav* 2010; 100(5): 429–437.
48. Tracy AL, Jarrard LE, Davidson TL. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav Brain Res* 2001; 127(1–2): 13–23.
49. Uher R, Papežová H. Mozkové faktory u poruch příjmu potravy. In: Papežová H (ed.) *Spektrum poruch příjmu potravy*. Grada Publishing: Praha 2010. ISBN 8024724251.
50. Vicentic A, Jones DC. The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320(2): 499–506.
51. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. „Nonhedonic“ food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse* 2002; 44(3): 175–180.
52. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cong Sci* 2011; 15(1): 37–46.
53. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK et al. Imaging of brain dopamine pathways: implications for understanding obesity. *J Addict Med* 2009; 3(1): 8–18.
54. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: implication for obesity. *Expert Opin Ther Targets* 2002; 6(5): 601–609.
55. Wurtman RJ, Wurtman JJ. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite* 1986; 7(Suppl): 99–103.
56. Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM et al. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1): 128–132.
57. Yyanik T, Dominiguez G, Kuhar MJ et al. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology* 2006; 147(1): 39–43.

Otištěno s laskavým svolením vydavatelství TIGIS, redakční rady a šéfredaktora časopisu Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa. Publikováno v DMEV 2013; 16(2): 93-105.

MUDr. Ludmila Brunerová

✉ brunerova@seznam.cz

Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy
a Diabetologické centrum II. interní kliniky
3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
www.fnkv.cz