

Regulace příjmu potravy – I. část

L. Brunerová, M. Anděl

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

Souhrn: Článek přehledným způsobem popisuje současný pohled na velmi komplexní proces regulace chuti k jídlu – část zaměřenou na homeostatickou regulaci příjmu potravy. Cílem homeostatické regulace je udržování energetické rovnováhy, stabilní hmotnosti a optimálního příjmu živin. Vedle homeostatické regulace působí i regulace hedonická, při které se uplatňují emoční a motivační vlivy. Homeostatická regulace zahrnuje periferní krátkodobou a dlouhodobou regulaci, zprostředkovanou převážně gastrointestinálními peptidy, hormony tukové tkáně a centrálními mechanismy regulace příjmu potravy, které jsou lokalizované do oblasti hypotalamu. Je výslednicí působení faktorů orexigenních (zvyšujících chuť k jídlu a příjem potravy) a anorexigenních (snižujících chuť k jídlu a tedy příjem potravy). K anorexigenním působkům patří naprostá většina gastrointestinálních peptidů (např. cholecystokinin, glukagon-like peptid 1, bombesin, peptid YY atd.), hormon tukové tkáně leptin a centrálně působící melanokortinový systém. Naopak orexigenní faktory zahrnují z gastrointestinálních peptidů v podstatě pouze ghrelin a centrálně působící systém neuropeptid Y/Agouti-related peptide. Principy regulace příjmu potravy jsou klíčové pro pochopení patogeneze poruch příjmu potravy a obezity, jejichž výskyt v poslední době epidemicky narůstá, a poskytují slibné cíle pro možné farmakologické intervence.

Klíčová slova: homeostáza – centrální a periferní regulace příjmu potravy – gastrointestinální peptidy – leptin – hypotalamus

Food intake regulation – 1st part

Summary: The review article summarizes a very complex process of appetite regulation: the part focused on homeostatic regulation of food intake. The aim of homeostatic regulation is to achieve energy balance, stable weight and optimal nutrient intake, in contrast to hedonic regulation of food intake, in which emotional and motivational factors are involved. Homeostatic regulation could be divided into short-term and long-term regulation and comprises mainly gastrointestinal peptides, fat tissue hormones and central mechanisms localized in hypothalamus. It is a resultant of the action of orexigenic factors (increasing appetite and food intake) and anorexigenic factors (decreasing appetite and thus food intake), respectively. The anorexigenic factors include gastrointestinal peptides (e.g. cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, bombesin, peptide YY and others), hormone of fat tissue leptin and centrally acting melanocortin system. On the contrary, orexigenic factors comprise of gastric ghrelin and centrally acting system of neuropeptide Y/Agouti-related peptide. Understanding the principles of the regulation of food intake is essential for comprehension of pathogenesis of eating disorders and obesity, whose prevalence has been recently increasing, and it provides potential targets for pharmacological interventions.

Key words: homeostasis – peripheral and central regulation of food intake – gastrointestinal peptides – leptin – hypothalamus

Úvod

Regulace příjmu potravy je velmi komplexní a mnohvrstevný proces s četnými periferními a centrálními vstupy, jehož cílem je za fyziologických okolností zajistit rovnováhu mezi energetickým příjmem a energetickým výdejem za účelem udržení stálé hmotnosti a optimálního příjmu živin. Podle uplatnění fyziologických regulačních mechanismů můžeme regulaci příjmu potravy rozdělit na homeostatickou, která je fyziologickými mechanismy řízena, a na hedonickou, homeostatické regulaci do určité míry nadřazenou, při které se uplatňují motivační a emoční složky řízené centry odměny. K hlavním mediátorům hedonické regulace patří opioidy, endokanabinoidy a dopamin.

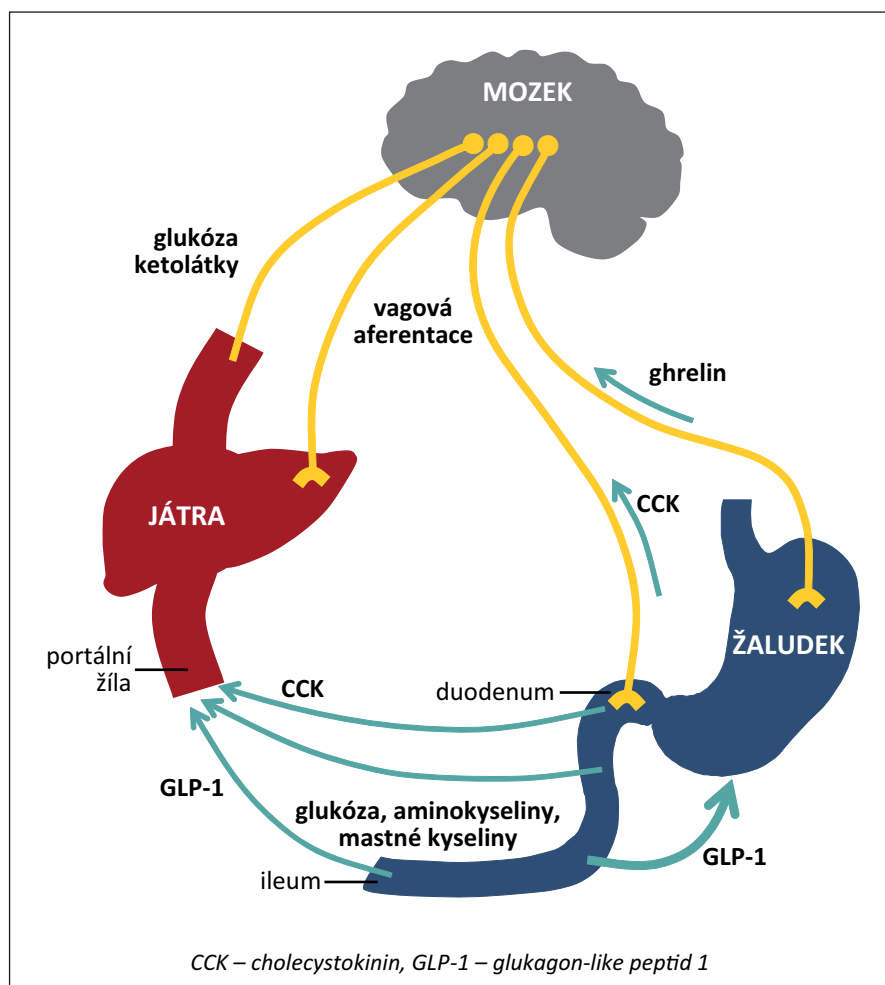
Principy hedonické regulace podrobně probereme v další části seriálu o příjmu potravy. Homeostatická regulace je výslednicí působení faktorů orexigenních, zvyšujících chuť k jídlu a příjem potravy a anorexigenních, jejichž působení na chuť k jídlu a příjem potravy je inhibiční.

V době exponenciálního nárůstu poruch příjmu potravy na jedné straně a obezity na straně druhé je pochopení principů regulace příjmu potravy klíčové, o čemž svědčí množství publikovaných studií, odhalujících dílčí patologie regulačního systému přítomné u jednoho či druhého pólu patologií příjmu potravy (obezity, resp. mentální anorexie či bulimie). Farmaceutické společnosti vynakládají značné úsilí

k využití těchto poznatků k farmakologickým intervencím. Nicméně i přes značnou motivaci a finanční podporu jsou v současné době reálně využitelné farmakologické možnosti léčby obezity velmi omezené a v případě mentální anorexie možné, jejich působení je ovšem spíše podpůrné k dalším léčebným modalitám, zvláště psychoterapii.

Historie

Koncem 40. let 20. století formuloval Brobeck tzv. termostatickou hypotézu příjmu potravy, která vycházela z fyziologického konceptu, že jedním ze základních homeostatických mechanismů je udržování stálé tělesné teploty a příjem potravy k němu výrazně přispívá. Brobeck spekuloval, že ni-



Obr. 1. Krátkodobá regulace příjmu potravy zahrnující nutrienty, vagovou aferentaci z gastrointestinálních mechanoreceptorů a chemoreceptorů a gastrointestinální peptidy [5].

koli vlastní energetická hodnota potravy, ale spíše množství tepla, které se po její konzumaci uvolní, je důležitým faktorem v regulaci příjmu potravy a hlavním regulujícím mechanismem je přímý tepelný efekt přijímané potravy. Podle této teorie jsou v chladném prostředí aktivovány kompenzatorní mechanismy, které zahrnují i příjem potravy pro její termický účinek. Naopak při zvýšení okolní teploty dochází k inhibici příjmu potravy [1].

Další teorie regulace příjmu potravy byly postulovány v 50. letech 20. století. „Lipostatická teorie“ G. Kennedyho pracovala s množstvím tukových zásob, které prostřednictvím hypotetického lipostatického faktoru regulovaly v mozku příjem potravy [2]. V dalších letech se existence tohoto faktoru potvrdila (leptin), ale zároveň se uká-

zalo, že se jedná pouze o dílčí faktor ve složité síti signálů regulujících příjem potravy. Jiná teorie, tzv. „glukostatická“, formulovaná autorskou dvojicí J. Mayer a D. Thomas přibližně o 10 let později, předpokládala, že příjem potravy je stimulován poklesem glykemie, detekovaném v mozku a játrech, zatímco vzestup glykemie příjem potravy inhibuje [3]. Také prizmatem současného chápání principů regulace příjmu potravy působí glukóza jako regulátor příjmu potravy. Uplatňuje se však pouze v krátkodobé regulaci a pouhým kolísáním glykemie není možné vysvětlit dlouhodobé řízení příjmu potravy ani udržování energetických zásob, resp. stálé hmotnosti.

Prudký rozvoj experimentálních technik (imunochemie, genové manipulace, zobrazovací metody, mikrodia-

lýza atp.), nastartovaný od 80. let 20. století, vedl k sérii objevů genů kódujících různé látky uplatňující se v regulaci příjmu potravy, stejně jako k odhalení centra regulace příjmu potravy – hypotalamu.

Homeostatická regulace příjmu potravy

V tomto přehledovém článku se budeme věnovat homeostatické regulaci příjmu potravy, kterou lze podle původu faktorů uplatňujících se v regulačním procesu rozdělit na periferní a centrální. Periferní regulaci zprostředkovávají na periférii produkované látky; výsledkem jejich působení je zvýšení či snížení pocitu hladu a následné zvýšení či snížení příjmu potravy. Periferní regulaci můžeme podle časového působení a smyslu regulace dále rozdělit na krátkodobou a dlouhodobou, každá z nich je pak mediována různými signály, z nichž některé figurují v obou typech regulace. Centrální regulace je lokalizována v hypotalamu a je výslednicí působení antagonisticky (orexi- genně, resp. anorexi- genně) působících neuromediátorů.

Periferní krátkodobá regulace příjmu potravy

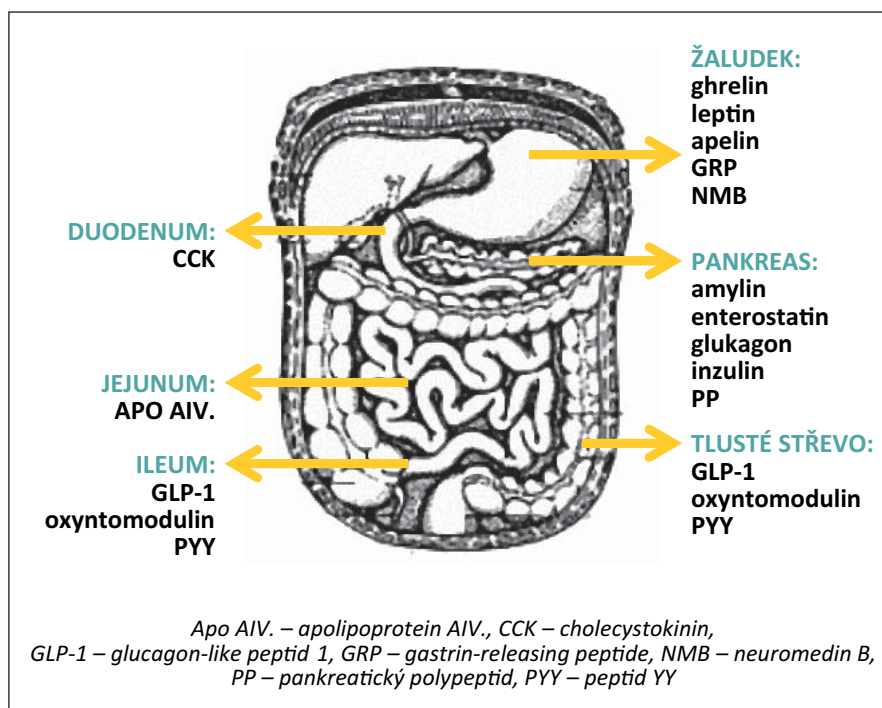
Krátkodobá regulace příjmu potravy představuje komplex dějů, které jsou zodpovědné za to, že v určitém okamžiku již dále nepokračujeme v příjmu jídla. Jejím smyslem je pomocí pocitu nasycení (v angličtině satiation) regulovat velikost jednotlivé konzumované porce. Krátkodobá regulace zahrnuje regulační vliv nutrientů z potravy, dále mechanoreceptorů a chemoreceptorů gastrointestinálního traktu a celou širokou škálu gastrointestinálních hormonů (obr. 1). Nutrienty přijaté v potravě po resorpci v tenkém střevě inhibují příjem potravy jak přímým působením v hypotalamu, tak nepřímo prostřednictvím ovlivnění sekrece gastrointestinálních hormonů. K nutričně-metabolickým signálům, kromě výše zmíněné glukózy a mastných kyselin, patří aminokyseliny, ale i lak-

tát a β -hydroxybutyrát [4]. Chemo-receptory a mechanoreceptory gastrointestinálního traktu po stimulaci mechanickou distenzí či působením nutrientů aferentují vagovými vlákny do nucleus tractus solitarii, jádra vagového nervu lokalizovaného v prodloužené míše, který má přímé spoje do hypothalamických jader regulujících příjem potravy [5].

Nejvýznamnějšími periferními regulátory příjmu potravy jsou však hormonální působky produkované v gastrointestinálním traktu či tukové tkáni (obr. 2, tab. 1). Naprostá většina těchto látek vykazuje anorexigenní působení, vede tedy ke snížení příjmu potravy. K těmto hormonům patří hormony produkované v tenkém, resp. tlustém střevě či žaludku, jako cholecystokinin, oxyntomodulin, apolipoprotein AIV. (apo AIV.), peptid YY, glukagon-like peptid 1, apelin, skupina neuromedinů zahrnující gastrin-related peptide (GRP), neuromedin B a C, bombesin, obestatin, a dále pankreatické hormony glukagon, amylin, pankreatický polypeptid, somatostatin a inzulin [6,7].

Mechanismus působení těchto gastrointestinálních hormonů je celkem uniformní. Po potravním stimulu dochází v příslušné části gastrointestinálního traktu k produkci hormonu peptidové či proteinové povahy, který působí periferně, t.j. přímo v gastrointestinálním traktu (ve smyslu regulace motility či sekrečních funkcí) a po průchodu hematoencefalickou bariérou (obvykle v místech s fenestracemi v bariéře, např. v eminentia mediana) také centrálně – v hypothalamu, kde inhibuje sekreci orexigenních neuromediátorů a zvyšuje sekreci anorexigenních neuromediátorů [6].

Také monoaminy a agonisté adrenergických receptorů vykazují anorexigenní působení. Agonisté na β_2 - či β_3 -adrenergických receptorech výrazně snižují příjem potravy. Během váhového úbytku indukovaného dietou či podáním fenfluraminu byla prokázána zvýšená vazebná kapacita α -adrenerg-



Obr. 2. Hlavní oblasti sekrece gastrointestinálních peptidů uplatňujících se v regulaci příjmu potravy [6].

ních receptorů a naopak u obézních je tato významně snižena [4].

Orexigenně (t.j. stimulačně na příjem potravy) působí pouze ghrelin a částečně také inzulin. Ghrelin je secernovaný v žaludku (ale také např. v duodenu, tlustém střevě či hypothalamu). Sekrece ghreluinu je nejvyšší v ranních hodinách a v období lačnění, naopak po příjmu potravy jeho produkce prudce klesá [8]. Cirkulující ghrelin inverzně koreluje s množstvím tukové hmoty, jeho hladiny jsou vysoké u anorektiků, nízké u obézních osob, u kterých ovšem byla prokázána porušená regulace syntézy ghreluinu s absencí postprandiálního poklesu hladin. Tato abnormalita může být zodpovědná za pokračující příjem potravy [9]. Ghrelin působí přes GHS receptor 1a (growth hormone secretagogue) převážně v nucleus arcuatus, kde zvyšuje expresi orexigenně působícího neuropeptidu Y [10].

Periferní dlouhodobá regulace příjmu potravy

Dlouhodobá regulace příjmu potravy spočívá v navození pocitu sytosti (satiety) a snížení pocitu hladu, ovlivňuje tak frekvenci jednotlivých jídel.

Na pomezí mezi krátkodobou a dlouhodobou regulací příjmu potravy stojí hormon **inzulin**. Inzulin je produkovaný nejen periferně v pankreatu, ale také v centrálním nervovém systému, zvláště v hippocampu, hypothalamu a piriformním cortexu [11]. Stimulem pro syntézu centrálního inzulinu je, stejně jako u pankreatického inzulinu, příjem sacharidů, ale také serotonin; naopak příjem tuků jeho produkci snižuje [12].

Zatímco centrální inzulin působí pouze lokálně, periferní inzulin krom svého periferního působení vykazuje také působení centrální. Cirkulující inzulin přechází do mozku v cirkumventrikulárních oblastech postrádajících hematoencefalickou bariéru [13] či přestupuje přes hematoencefalickou bariéru aktivním saturabilním transportním systémem [14]. Inzulinové receptory jsou v mozku exprimovány v různých oblastech, nejvyšší koncentrace dosahují v hypothalamu, zvláště nucleus arcuatus, dále v bulbus olfactorius, hippocampu a mozečku.

Akutní periferní působení inzulinu má ve svém důsledku účinky orexigenní. Pokles glykemie navozený inzu-

Tab. 1. Přehled hlavních gastrointestinálních hormonů uplatňujících se v regulaci příjmu potravy [6].

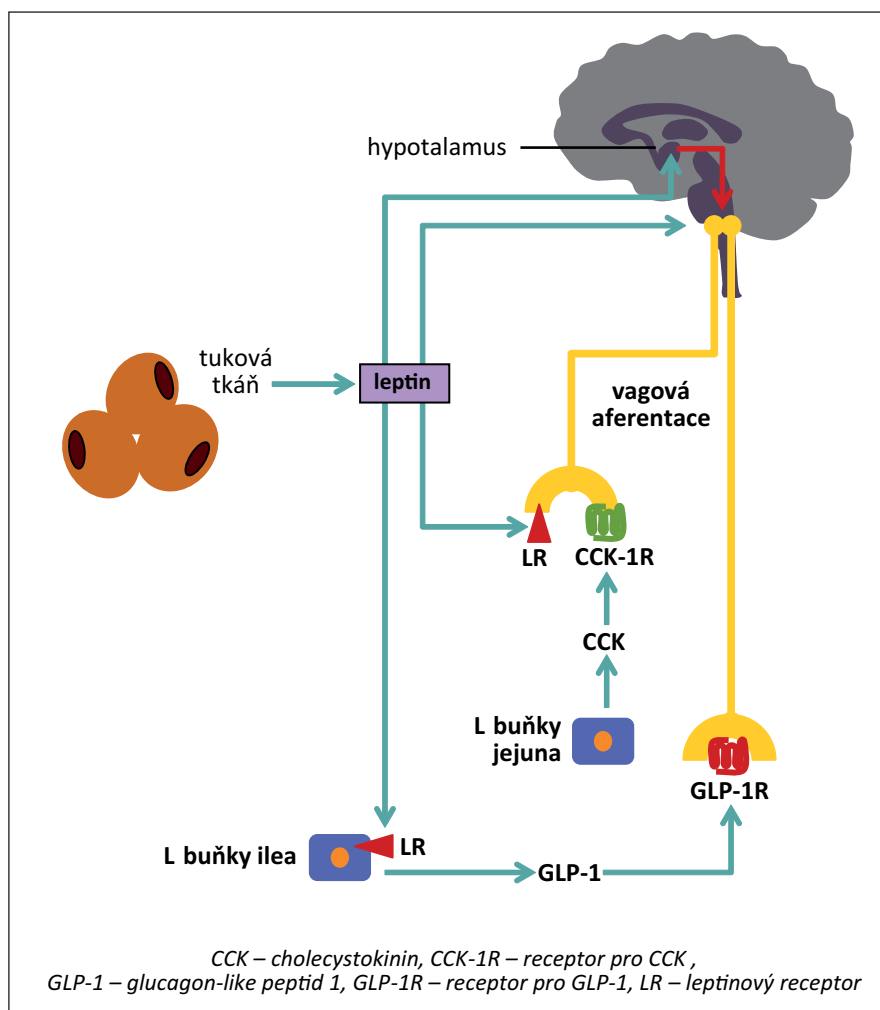
Hormon	Struktura, molekulová hmotnost, koncentrace v plazmě	Hlavní místo produkce	Regulace sekrece	Periferní působení	Centrální působení
CCK	peptid asi 1,1 kDa 5–15 pmol/l	duodenum, I buňky	potrava – tuky, bílkoviny	inhibice vyprazdňování žaludku, stimulace pankreatické sekrece, choleretikum	anorexigenní
GLP-1	peptid asi 4,1 kDa 10–15 pmol/l	ileum, L buňky	potrava – tuky, sacharidy	zvyšuje sekreci inzulínu, snižuje sekreci glukagonu, inhibuje motoriku a sekreční funkce žaludku	anorexigenní
oxyntomodulin	peptid asi 4,4 kDa 100–150 pmol/l	ileum, L buňky	potrava – energie	–	anorexigenní
PYY	peptid asi 11 kDa 20–25 pmol/l	ileum, L buňky	potrava – tuky	zpomaluje vyprazdňování žaludku	anorexigenní
enterostatin	peptid asi 0,5 kDa 25–30 nmol/l	exokrinní pankreas	potrava – tuky	–	anorexigenní
apo A IV.	glykoprotein 46 kDa 140–150 mg/l	tenké střevo, játra	potrava – tuky	–	anorexigenní
ghrelin	acylovaný peptid asi 3,4 kDa 500–700 pg/ml	žaludek	hladovění	zvyšuje motilitu GIT, inhibuje sekreci inzulínu	orexigenní
obestatin	peptid asi 2,5 kDa 450–490 pg/ml	žaludek, tenké střevo produkt ghrelinového genu	hladovění	inhibuje sekreci růstového hormonu, antagonizuje příjem potravy indukovaný ghrelinem, inhibuje motilitu GIT	anorexigenní
bombesin, GRP, NM B, C	peptid asi 1,7 kDa 20–25 pg/ml	střevo, žaludek	potrava?	stimuluje sekreci gastrinu, cholagogum	anorexigenní
amylin	peptid asi 3,2 kDa 1,3–1,8 pmol/l	pankreas, β buňky	potrava – sacharidy	inhibuje vyprazdňování žaludku, inhibuje sekreci žaludeční kyseliny, inhibuje sekreci glukagonu	anorexigenní
PP	peptid asi 4,2 kDa 50–70 pg/ml	pankreas	potrava – energie	ovlivňuje motorické a sekreční funkce žaludku, exokrinní sekreci pankreatu	anorexigenní při periferním podání; orexigenní při centrálním podání
somato- statin	peptid asi 1,5 kDa 8–18 pg/ml	pankreas, D buňky, hypotalamus	potrava – glukóza, aminokyseliny	inhibuje motilitu a sekreční funkci GIT, inhibuje sekreci růstového hormonu a gastrointestinálních a pankreatických hormonů	anorexigenní
inzulín	peptid asi 5,8 kDa 20–50 pmol/l	pankreas, β buňky	potrava – sacharidy, aminokyseliny	zvyšuje odsun glukózy do buněk, inhibuje lipolýzu, inhibuje sekreci glukagonu	anorexigenní
glukagon	peptid asi 3,5 kDa asi 0,5 ug/ml	pankreas, α buňky	hypoglykemie	zvyšuje glykogenolýzu a glukoneogenezi, zvyšuje lipolýzu	anorexigenní
apelin	peptid asi 1,5 kDa 1–5 ng/ml	žaludek, tuková tkáň, mozek, srdce, endotel atd.		zvyšuje diurézu poklesem sekrece, vasopresinu, snižuje sekreci inzulínu, snižuje příjem potravy	anorexigenní

CCK – cholecystokinin, GLP-1 – glukagon-like peptid 1, PYY – peptid YY, GRP – gastrin releasing peptide, NM – neuromedin, PP – pankreatický polypeptid, GIT – gastrointestinální trakt

linem aktivuje podle glukostatické teorie hypothalamická jádra s následným zvýšením příjmu zvláště sacharidové potravy.

Prizmatem dlouhodobé regulace je působení pankreatického inzulínu anorexigenní. Inzulín lze chápat jako ukazatel množství energetických zásob v tukové tkáni, jeho bazální i stimulovaná sekrece při zvyšování tukových zásob roste, aby v terénu inzulínové rezistence udržela glukózovou homeostázu. Následná vyšší nabídka inzulínu v mozku aktivací anorexigenně působících mediátorů vede ke snížení chuti k jídlu a příjmu potravy [5].

V experimentech snižoval centrálně podaný inzulín produkci orexigenního neuromediátoru neuropeptidu Y, a naopak zvyšoval expresi anorexigenně působícího proopiomelanokortinu [15]. Centrální inzulín krom regulace příjmu potravy ovlivňuje také kognitivní funkce a proces učení. Funkční inzulínová kaskáda inhibuje fosforylaci integrálních mikrotubulárních τ -proteinů a β -amyloidních prekurzorů, čímž zabráňuje jejich akumulaci. Při relativní centrální inzulínopenii, která je typickým znakem centrální inzulínové rezistence, dochází k akumulaci těchto patologicky fosforylovaných proteinů extracelulárně i intraneuronálně ve formě amyloidních plaků či neurofibrilárních klubíček. Tyto formace jsou patogenetickým podkladem neurodegenerativních chorob – včetně Alzheimerovy demence [16]. Vzhledem k analogii patogeneze mezi diabetem 2. typu (periferní inzulínová rezistence) a Alzheimerovou demencí (centrální inzulínová rezistence) byla postulována hypotéza, že rozvoj toho či onoho onemocnění závisí na cílovém orgánu, kde se inzulínová rezistence projeví. Porucha metabolismu glukózy v mozku, snížené množství centrálního inzulínu a jeho dysfunkční kaskáda byla popsána jak u diabetu, tak u Alzheimerovy demence, a epidemiologické studie popsaly vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu u pacientů s Alzheimerovou demencí, stejně jako vyšší riziko vzniku demence u diabetiků 2. typu [17].

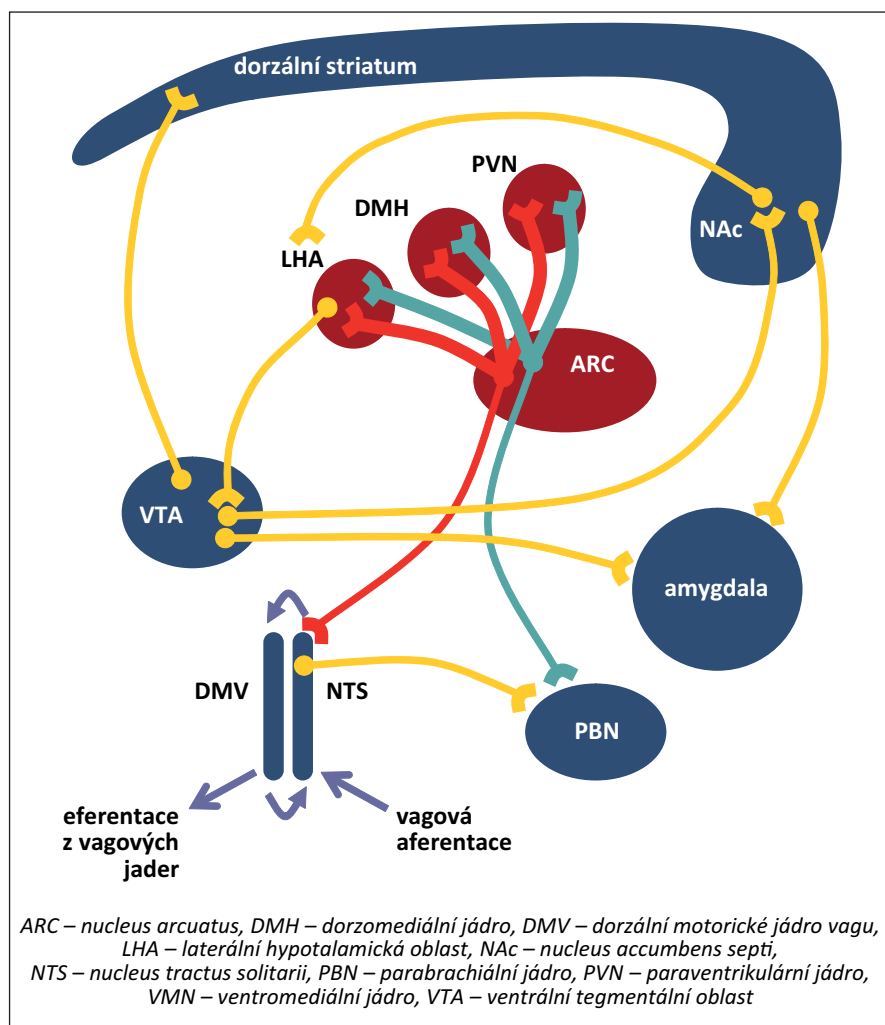


Hlavním mediátorem dlouhodobé regulace příjmu potravy je však pravděpodobně **leptin**, produkt *ob* genu, hormon produkován v tukové tkáni za fyziologických podmínek úměrně množství tukové tkáně (obr. 3). Akutní podání leptinu snižuje spontánní i hladověním navozenou hyperfagii [18], zatímco dlouhodobé podávání snižuje příjem potravy, jehož důsledkem je ztráta tukové hmoty a pokles hmotnosti [19]. Leptin se po aktivním transportu saturabilním mechanismem přes hematoencefalickou bariéru váže na leptinový receptor s následnou stimulací transkripce anorexigenně působícího neuromediátoru proopiomela-

nokortinu (POMC) a naopak inhibicí exprese orexigenně působícího neuropeptidu Y [20].

Pouze malé procento animálních i humánních obezit je ovšem způsobeno nedostatkem leptinu či mutací jeho receptoru, většina obezních má hladiny leptinu zvýšené, dochází u nich k rozvoji leptinové rezistence, na které se podílí jak zhoršený transport leptinu přes hematoencefalickou bariéru, tak porušená signální kaskáda leptinového receptoru [21].

Také další hormon **adiponektin**, produkován v téměř o řád vyšších koncentracích než ostatní hormony tukové tkáně či gastrointestinální peptidy,



Obr. 4. Neurony z nucleus arcuatus (ARC) projekují do laterální hypotalamické oblasti (LHA), která vysílá vlákna přes nucleus accumbens septi (NAc), hlavní centrum hédonické regulace příjmu potravy, do ventrální tegmentální oblasti (VTA). Dopaminergní neurony VTA jsou neuronálně spojeny s dalšími hédonickými centry, jako amygdala či dorzální striatum. Neurony z ARC také vysílají své axony do parabrachiálního jádra (PBN). ARC také reguluje aktivitu neuronů paraventriculárního jádra (PVN), dorzomediálního jádra (DMH) a ventromediálního jádra (VMN), které hrají klíčovou úlohu v udržování energetické rovnováhy. ARC také projekuje do nucleus tractus solitarii (NTS) v mozkovém kmeni, který je spojen s dalšími kmenovými jádry, jako dorzální motorické jádro vagu (DMV), kde dochází k integraci neuronálních a hormonálních periferních vstupů. Červené linie představují základní anorexigenní dráhy, zatímco světlé modré základní orexigenní dráhy, resp. tmavě modré představují dráhy hédonické regulace [39].

olvlivňuje nejen inzulinovou senzitivitu, ale také do určité míry příjem potravy. S rostoucím množstvím tukové tkáně produkce adiponektinu (na rozdíl od leptinu) klesá, jeho hladiny jsou u osob s diabetes mellitus 2. typu, inzulinovou rezistencí a obezitou snižované a v experimentu zvyšuje jeho podání inzulinovou senzitivitu a snižuje příjem potravy i tělesnou hmotnost [22].

Hladiny **adipsinu**, dalšího z adipocytokinů, negativně korelují s množstvím tukové hmoty a zvyšují se energetickou restrikcí [23]. Ve studii Ukkoly et al [24] hladiny adipsinu naopak pozitivně korelovaly s množstvím abdominálního subkutánního tuku a výraznější zvětšení objemu abdominálního subkutánního tuku bylo spojeno s nižším vzestupem hladin adipsinu v závis-

losti na polymorfizmu jeho genu. Role adiposinu v regulaci příjmu potravy zůstává kontroverzní.

Centrální regulace příjmu potravy

Centrem regulace příjmu potravy je hypothalamus. Laterální hypothalamická jádra byla tradičně považována na základě animálních experimentů s destrukcemi v oblasti příslušných jader centra hladu, zatímco mediální za centra sytosti. Klíčovými jádry uplatňujícími se v regulaci příjmu potravy jsou nucleus arcuatus (ARC), nucleus paraventricularis (PVN), laterální hypothalamická oblast (LHA), dorzomediální hypothalamické jádro (DMH), v rámci širší regulace je třeba zmínit i vagová jádra v prodloužené míše – nucleus tractus solitarii (NTS) a parabrachiální jádro (PBN) spojující nucleus tractus solitarii s jádry mediálního talamu a s laterálními hypothalamickými jádry a amygdalou, zprostředkující tak vnímání chuti (obr. 4).

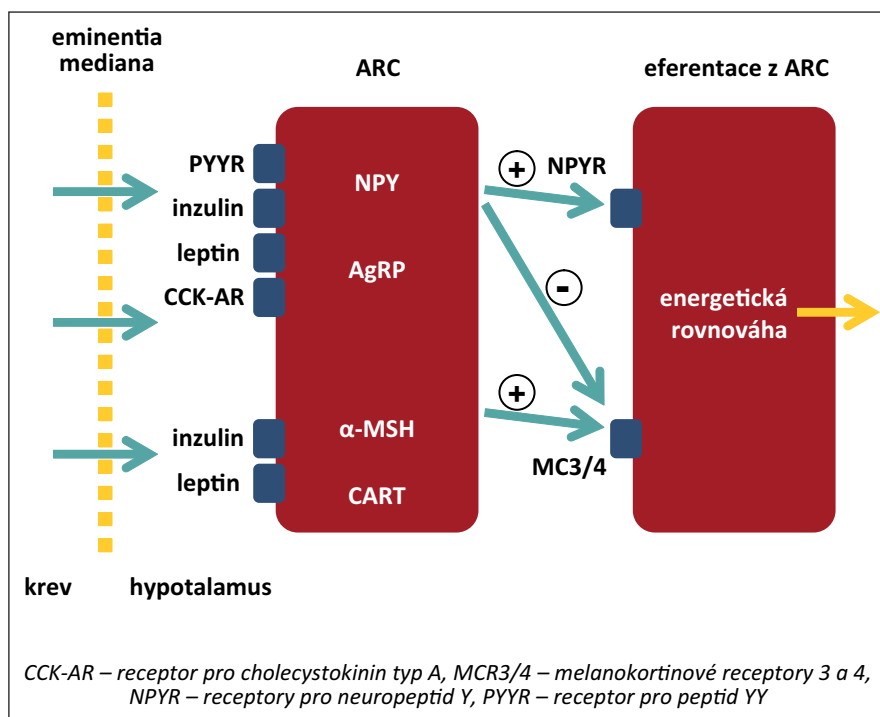
Klíčovou úlohu v integraci signálů regulujících příjem potravy hraje nucleus arcuatus lokalizovaný v blízkosti eminentia mediana, jež postrádá hematoencefalickou bariéru (obr. 5). V nucleus arcuatus se nacházejí 2 subpopulace neuronů regulujících příjem potravy: neurony, produkující orexigenně působící neuropeptid Y a agouti-related peptide (AgRP), projikující převážně do paraventriculárního jádra (PVN), a laterálně pak skupina neuronů exprimujících anorexigenně působící cocain-amphetamine regulated transcript (CART) a velký prekurzor proopiomelanokortin (POMC), který je následně posttranslačně upravován mj. na α -melanocyty stimulující hormon (α -MSH, melano-kortin). Tyto neurony projikují do dalších hypotalamických jader (DMH, LHA), perifornikální oblasti (PFA) či PVN [25]. K dalším mediátorům uplatňujícím se v centrální regulaci příjmu potravy patří kortikoliberin (CRH), ty-reoliberin (TRH) a BDNF (brain-derived neurotrophic factor), melanin koncentrující hormon (MCH), resp. orexin (obr. 6).

Neuropeptid Y (NPY) je 1 z nejčastěji se vyskytujících neuromediátorů v centrálním nervovém systému, v nejvyšší koncentraci se nachází právě v hypothalamických jádrech (zvláště nucleus arcuatus). Jeho sekrece se zvyšuje při hladovění, naopak příjmem potravy je inhibována. NPY vede k hyperfagii, inhibuje termogenezi, suprimuje sympatickou nervovou aktivitu a inhibuje tyroidální osu, stimuluje sekreci inzulinu a snižuje energetický výdej [26].

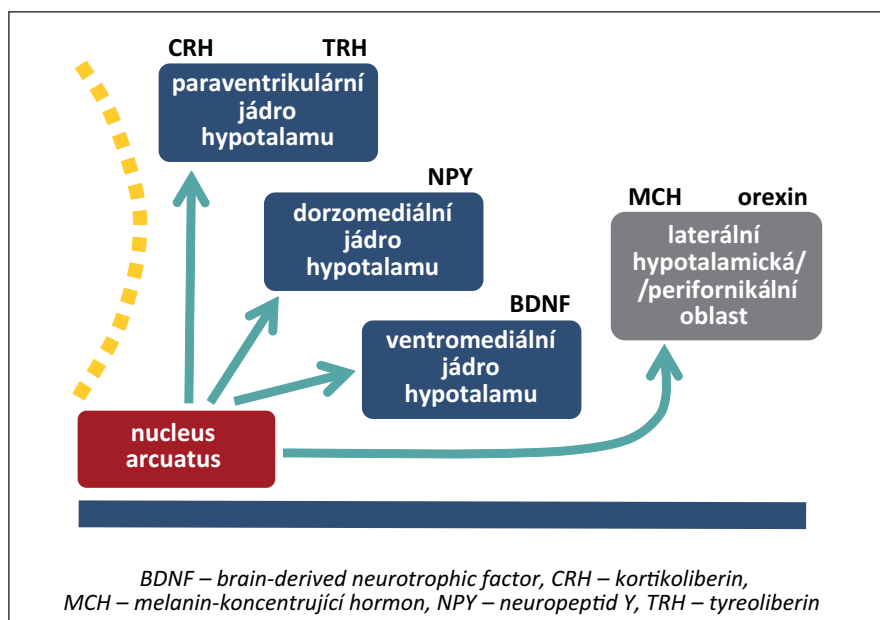
Melanokortinový systém zahrnuje produkty štěpení prekursoru POMC, jejich receptory a endogenního antagonistu melanokortinu AgRP (obr. 7). Expresi POMC zvyšuje příjem potravy, naopak snižuje hladovění. **Melanokortin** (neboli α -MSH) působí přes melanokortinové receptory (MCR), z nichž nejvýznamnější z hlediska anorexigenního působení je MCR 4, lokalizovaný v nucleus arcuatus, PVN a VMH, jehož aktivace vede ke zvýšení energetického výdeje (aktivací sympatiku), snížení příjmu potravy, aktivaci tyroidální osy, poklesu sekrece inzulinu a zvýšení inzulinové senzitivity [27]. Dysfunkční kaskáda MCR4 vysvětluje přibližně 5 % humánních obezit [28].

Přirozenými endogenními kompetitivními antagonisty na MC4 jsou **agouti protein** a **AgRP**. Zatímco exprese agouti proteinu je téměř výhradně vázána na vlasové folikuly, kde antagonizací melanokortinového receptoru 1 způsobuje světlé zbarvení, AgRP je exprimován v mediální části nucleus arcuatus při hladovění. Jeho podání zvyšuje hmotnost indukci prodloužené hyperfagie a snížením energetického výdeje zprostředkovaným supresí TRH, dále sníženou spotřebou kyslíku a inhibicí hnědé tukové tkáně. Etiopatogenetické působení AgRP při rozvoji obezity u lidí není jasné, byl popsán vztah mezi polymorfismem AgRP a nižší adipozitou [29].

CART je koexprimován s POMC v hypothalamu (v ARC, LHA a PVN). Jeho sekrece v hypothalamických jádrech se zvyšuje po příjmu potravy. CART naopak příjem potravy tlumí. Anorexigenní



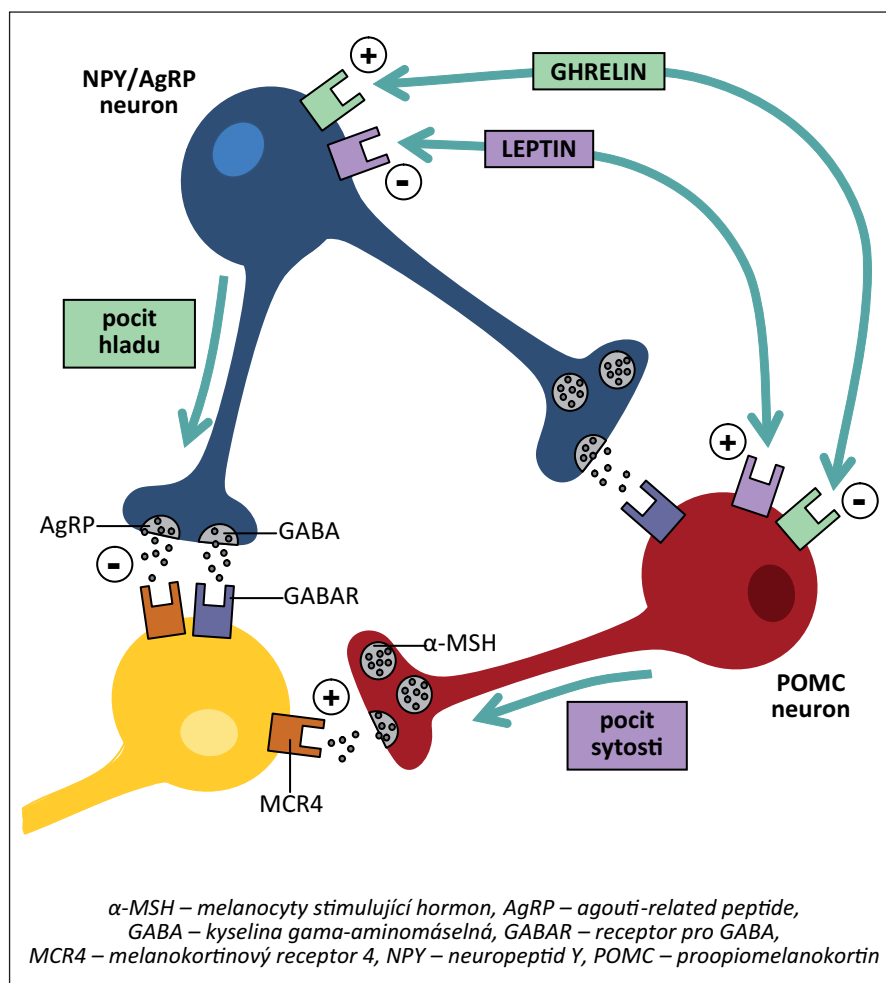
Obr. 5. Organizace neuronů v nucleus arcuatus (ARC). Neurony v ARC exprimují receptory pro většinu periferních peptidů uplatňujících se v regulaci příjmu potravy, které obcházejí hematoencefalickou bariéru v oblasti eminentia mediana. V ARC se vyskytují dvě subpopulace neuronů – skupina neuropeptid Y/agouti-related peptide (NPY/AgRP), která zprostředkovává orexigenní působení, a skupina neuronů MSH/CART (melanocyty-stimulující hormon/cocain and amphetamine-regulated transcript), představující hlavní anorexigenní dráhu. Krom vlastních efektorových funkcí zprostředkovaných příslušnými receptory jsou tyto subpopulace schopné vzájemné inhibice [8].



Obr. 6. Přehled jader a jejich hlavních neuromediátorů, které se uplatňují v regulaci příjmu potravy [8].

efekt má také jeho exprese v oblasti prodloužené míchy (nucleus tractus solitarii). Produkován je také v mezo-

limbickém dopaminergním systému, kde je pravděpodobně zodpovědný za navození příjemných pocitů „odměny“



Obr. 7. Funkční zapojení melanokortinového systému. Proopiomelanokortinové neurony (POMC) v nucleus arcuatus jsou stimulovány anorexigenními podněty (např. leptinem) a secernují α -MSH (melanocyty-stimulující hormon), který aktivací melanokortinových receptorů MCR4 navozuje pocit sytosti a inhibuje příjem potravy. Naopak neurony exprimující orexigenně působící NPY/AgRP (neuropeptid Y/agouti-related peptide) jsou stimulovány orexigenními peptidy (např. ghrelinem). Prostřednictvím AgRP a kyseliny γ -aminomáselné (GABA) inhibují POMC neurony vyvolávající pocit hladu a spouští chování zaměřené na získání jídla. Existuje vzájemné inhibiční působení mezi skupinami neuronů produkujících POMC a NPY/AgRP. POMC i NPY/AgRP neurony obvykle projikují do stejných oblastí, takže výsledný účinek na příjem potravy je dán poměrem aktivace MCR4 pomocí α -MSH, resp. inhibice prostřednictvím AgRP [39].

při abúzu psychostimulancií či při konzumaci chutných jídel [30].

Syntéza **kortikoliberinu** (CRH) v paraventriculárním jádru hypothalamu je stimulována stresovými podněty a jeho hlavní účinek spočívá v aktivaci stresové osy – stimuluje syntézu ACTH a glukokortikoidů v nadledvinách. V regulaci příjmu potravy se uplatňuje anorexigenně, v experimentu snižuje jeho centrální podání příjem potravy [8].

Tyreoliberin (TRH) obdobně jako CRH moduluje nejen chuť k jídlu, ale

také ovlivňuje hypofyzární-tyroidální osu, a tím i energetický výdej. Produkován je v PVN za stimulace melanokortiny, jeho sekrece je naopak inhibována hladověním a NPY/AgRP [31].

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) prostřednictvím svého receptoru TrkB ovlivňuje přežívání neuronů, neuronální diferenciaci a plasticitu a podílí se na centrální regulaci příjmu potravy. BDNF vykazuje anorexigenní působení – deplece BDNF ve ventromediálním hypothalamu u myší vedla

k hyperfagickému chování a obezitě. Exprese BDNF byla potvrzena také ve ventrální tegmentální oblasti, kde působí jako modulátor hedonické regulace příjmu potravy [32].

MCH (melanin koncentrující hormon) je exprimován převážně v laterální hypothalamické oblasti, jeho sekrece je ovlivňována nutričním stavem, zvyšuje se při hladovění, naopak inhibována je, stejně jako sekrece neuropeptidu Y, leptinem a POMC. Působení MCH je orexigenní, ve zvířecím experimentu vede jeho podání k hyperfagii a obezitě obdobně jako transgeneticky dlouhodobě zvýšená exprese. Snižené hladiny MCH jsou spojeny s hypofagií, poklesem hmotnosti a nárůstem energetického výdeje. MCH inhibuje produkci tyreotropinu, čímž může být zprostředkováno jeho negativní působení na energetický výdej [8,33].

Orexiny A a B neboli hypokretiny 1 a 2 jsou peptidy produkované zvláště v laterální hypothalamické oblasti a perifornikální oblasti z prekursoru preproorexinu při hladovění. Orexinové neurony projikují do dalších jader regulujících příjem potravy, jako PVN, ARC, NTS či dorzálního motorického jádra vagu. Kromě významného orexigenního působení se zvláště orexin A uplatňuje také v regulaci probouzení reakce (arousal), jeho nedostatek působí jako patogenetický mechanismus chorobné spavosti – narkolepsie. Za okolností potravní deprivace právě orexiny aktivují organismus a vedou k chování zaměřenému na získání potravy [34].

Protein **galanin** je secernován v několika hypothalamických jádrech (PVN, VMH, LHA), velmi často společně s NPY. Jeho podání vede ke krátkodobému zvýšení příjmu potravy, antagonisté galaninu naopak příjem potravy tlumí. Jeho role v regulaci příjmu potravy se zdá méně významná, v poslední době se množí publikace o jeho významném neuroprotektivním působení, neboť se exprimuje v neuronech i gliích po ischemickém či zánětlivém poškození; vykazuje také velmi slibné účinky na kost, neboť podporuje novo-

tvorbu kosti a inhibuje produkci osteoresorpčně působících cytokinů, jako tumor-nekrotizujícího faktoru TNF- α a interleukinu 1- α [35].

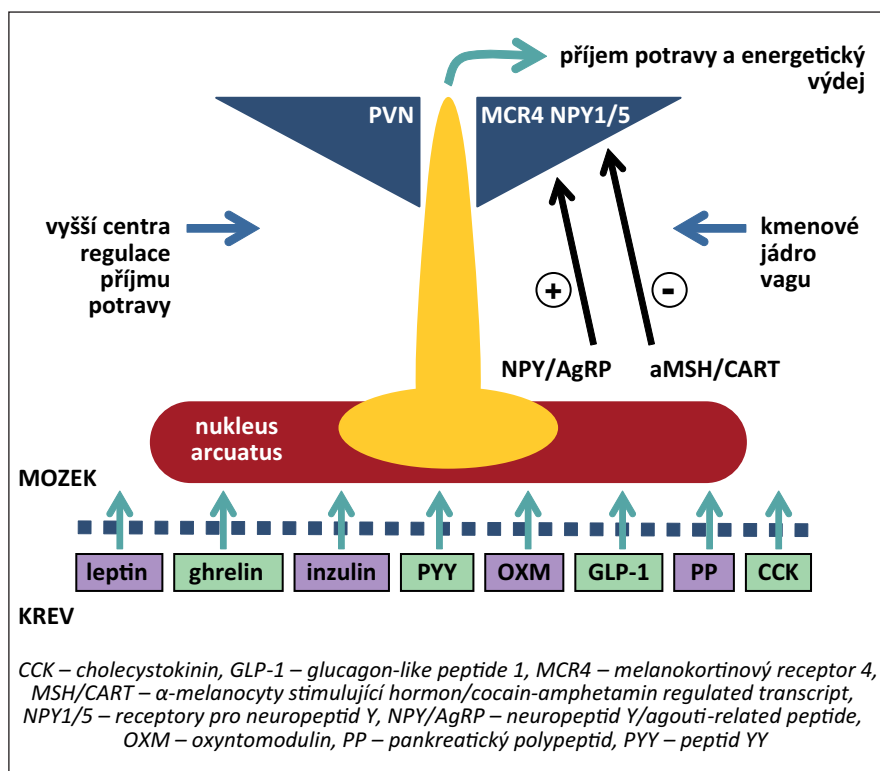
Centrální anorexigenní působení vykazuje také **fibroblastový růstový faktor** (FGF), jehož aplikace do 3. komory vedla v animálních studiích k útlumu příjmu potravy, naopak specifické protilátky anti-FGF aplikované do laterálního hypotalamu signifikantně příjem potravy zvyšovaly [36]. Po příjmu potravy byla v mozkomíšním moku prokázána zvýšená aktivita podobná FGF a podání FGF do oblasti laterálního hypotalamu potlačilo aktivitu neuronů laterálního hypotalamu citlivých na glukózu, aktivita ostatních neuronů zůstala neměnná [37].

Hypotalamický **histamin** působí také anorexigenně prostřednictvím svých histaminových H1 receptorů. Centrální podání histaminu vedlo na myším modelu ke snížení příjmu potravy a poklesu hmotnosti. Paradoxně vedl histamin k poklesu exprese leptinového *ob* genu a překvapivě zvýšil expresi uncoupling proteinu (UCP) v hnědé tukové tkáni nezávisle na funkci neuromediátorového systému AgRP/POMC [38].

Integrace periferní a centrální regulace příjmu potravy

Periferní hormony (gastrointestinální peptidy či hormony tukové tkáně), jak již bylo uvedeno, přecházejí v cirkumventrikulárních oblastech (např. eminentia mediana) hematoencefalickou bariérou. Prostřednictvím působení přes své receptory na hypotalamických jádrech, zvláště v nucleus arcuatus, ovlivňují sekreci centrálních regulátorů příjmu potravy, a tím určují příjem potravy, resp. energetický výdej.

Naprostá většina uvedených gastrointestinálních peptidů inhibuje orexigenně působící systém NPY/AgRP a naopak aktivuje anorexigenně působící melanokortinový/CART systém. Naopak orexigenně působící ghrelin aktivuje orexigenní systém NPY/AgRP a inhibuje anorexigenní melanokortinový/CART systém (obr. 8).



Obr. 8. Shrnutí funkčního modelu periferní a centrální regulace energetické homeostázy. Periferní signály, jako leptin, ghrelin, peptid YY (PYY), oxyntomodulin (OXM), glukagon-like peptid 1 (GLP-1), cholecystokin (CCK), pankreatický polypeptid (PP) a další peptidy procházejí hematoencefalickou bariérou a váží se v oblasti nucleus arcuatus (ARC) na své receptory, čímž regulují syntézu hlavních orexigenních působků (neuropeptidu Y/agouti-related peptide, NPY/AgRP), resp. anorexigenních působků (α -melanocyty stimulující hormon/cocain-amphetamine regulated transcript, MSH/CART), které projikují do dalších hypotalamických jader, a ovlivňují tak příjem potravy, resp. energetický výdej a udržují stabilní hmotnost [8].

Závěr

Regulace příjmu potravy je velmi sofistikovaný a mnohvrstevný proces zahrnující četné periferní i centrální vstupy. K periferním faktorům regulujícím příjem potravy patří většinou anorexigenně působící gastrointestinální peptidy a hormony tukové tkáně, které po překročení hematoencefalické bariéry prostřednictvím svých receptorů na hypotalamických jádrech, zvláště nucleus arcuatus, ovlivňují aktivitu dvou hlavních antagonistických subpopulací neuropřenašečů (neuropeptid Y/agouti-related peptide, resp. α -melanocyty stimulující hormon/cocain-amphetamine regulated transcript). Tyto mediátory pak interakují na receptorech dalších hypotalamických a kmenových jader určují výslednou rovnováhu mezi příjmem a vý-

dejem energie, a homeostaticky tak udržují stabilní hmotnost. Pochoopení principů regulace příjmu potravy představuje klíč k patogenezi a možným farmakoterapeutickým intervencím v posledních dekádách stále narůstajících poruch příjmu potravy a obezity.

Poděkování

Janě Potočkové za skvělé grafické zpracování obrázků.

Literatura

1. Brobeck JR. Food intake as a mechanism of temperature regulation. *Yale J Biol Med* 1948; 20: 545–552.
2. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140: 578–596.
3. Mayer J, Thomas DW. Regulation of food intake and obesity. *Science* 1967; 156: 328–337.
4. Bray A. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 373–384.

5. Considine V. Regulation of energy intake. Available from: <http://www.en-dotext.org/obesity/obesity3/obesity3.htm>.
6. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117: 13–23.
7. O Shea M, Hansen MJ, Tatemoto K et al. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 163–167.
8. Stanley S, Wynne K, McGowan B et al. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005; 85: 1131–1158.
9. English PJ, Ghatei MA, Malik IA et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2984.
10. Wang L, Saint-Pierre DH, Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y – synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett* 2002; 325: 47–51.
11. Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 1–25.
12. Gerozissis K, Rouch C, Nicolaidis S et al. Brain insulin response to feeding in the rat is both macronutrient and area specific. *Physiol Behav* 1999; 66: 271–275.
13. Wallum BJ, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr et al. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 190–194.
14. Frank HJ, Pardridge WM. Insulin binding to brain microvessels. *Adv Metab Disord* 1983; 10: 291–302.
15. Plum L, Belgardt BF, Brüning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1761–1766.
16. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacol Ther* 2012. In press.
17. Carro E, Torres-Aleman I. The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 127–133.
18. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–252.
19. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543–546.
20. Zhao AZ, Huan JN, Gupta S et al. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat Neurosci* 2002; 5: 727–728.
21. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2000; 24: 225–253.
22. Haluzik M. Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 988–993.
23. Spurlock ME, Hahn KJ, Miner JL. Regulation of adiponin and body composition in the monosodium glutamate (MSG)-treated mouse. *Physiol Behav* 1996; 60: 1217–1221.
24. Ukkola O, Chagnon M, Tremblay A et al. Genetic variation at the adiponin locus and response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1073–1078.
25. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
26. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R et al. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993; 133: 1753–1758.
27. Xu Y, Elmquist JK, Fukuda M. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1243: 1–14.
28. Lubrano-Berthelier C, Cavazos M, Dubern B et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann NY Acad Sci* 2003; 994: 49–57.
29. Small CJ, Liu YL, Stanley SA et al. Chronic CNS administration of Agouti-related protein (AgRP) reduces energy expenditure. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 530–533.
30. Vicentic A, Jones DC. The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 499–506.
31. Fekete C, Legradi G, Mihaly E et al. alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J Neurosci* 2000; 20: 1550–1558.
32. Cordeira J, Rios M. Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior. *Mol Neurobiol* 2011; 44: 441–448.
33. Marsh DJ, Weingarth DT, Novi DE et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3240–3245.
34. Hagan JJ, Leslie RA, Patel S et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10911–10916.
35. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther* 2007; 115: 177–207.
36. Sasaki K, Li AJ, Oomura Y et al. Effects of fibroblast growth factors and related peptides on food intake by rats. *Physiol Behav* 1994; 56: 211–218.
37. Hanai K, Oomura Y, Kai Y et al. Central action of acidic fibroblast growth factor in feeding regulation. *Am J Physiol* 1989; 256: R217–R223.
38. Masaki T, Chiba S, Yoshimichi G et al. Neuronal histamine regulates food intake, adiposity, and uncoupling protein expression in agouti yellow (A(y)/a) obese mice. *Endocrinology* 2003; 144: 2741–2748.
39. Dietrich MO, Horvath TL. Neural regulation of food intake and energy balance. *Nat Rev Neurosci Posters* 2010; 11: 8.

Otištěno s laskavým svolením vydavatelství TIGIS, redakční rady a šéfredaktora časopisu **Diabetologie, metabolismus, endokrinologie a výživa**. Publikováno v DMEV 2013; 16: 15–23.

MUDr. Ludmila Brunerová
www.fnkv.cz
e-mail: brunerova@seznam.cz

www.urologickelisty.cz