

## Regulacja łaknienia

### Appetite control

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii UM w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Adrian Kostulski, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii UM,

ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 71, e-mail: akos@csk.umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Autorzy przedstawili stan najnowszej wiedzy na temat mechanizmów odpowiedzialnych za regulację łaknienia i masy ciała. Wiadomo, że proces pobierania pokarmu zależy od wielu czynników: fizjologicznych, środowiskowych, poznawczych, emocjonalnych i behawioralnych. W OUN człowieka obszarem najbardziej związanym z kontrolą przyjmowania pożywienia jest podwzgórze i jego struktury. W regulację pobierania pokarmu zaangażowane są także: jądro pasma samotnego, ciała migdałowe, kora przedczołowa, miejsce najdalsze, jądro łukowate i okołokomorowe. Wg „dualnej” hipotezy regulacji łaknienia – jądro brzusznoprzyśrodkowe podwzgórza pełni rolę ośrodka sytości, zaś boczne podwzgórze – ośrodka głodu. Szereg specyficznych jąder podwzgórza oraz szlaków neuronalnych przy udziale licznych neurotransmiterów i modulatorów tworzy w podwzgórzu skomplikowaną sieć regulującą łaknienie. Szereg peptydów produkowanych przez przewód pokarmowy przenika przez barierę krew – mózg i znajduje się także w OUN (podwzgórze, przysadka) i, oddziałując bezpośrednio na ośrodki łaknienia, odgrywa rolę w chwilowej jego regulacji. Sygnały z górnego odcinka przewodu pokarmowego są prawdopodobnie odpowiedzialne za poposiłkową sytość. Na podstawie przeglądu najnowszego piśmiennictwa omówiono ośrodkowe (POMC –  $\alpha$ -MSH, CART, NPY, AgRP, OXA) i obwodowe regulatory (CCK, GLP-1, PYY, LEP, GRE, INS, adiponektyna, rezystyna, OXM), działające ośrodkowo (pochodzące z przewodu pokarmowego, tkanki tłuszczowej oraz trzustki) masy ciała i skomplikowane mechanizmy ich działania.

**Słowa kluczowe:** regulacja łaknienia, masa ciała, regulatory łaknienia, otyłość, stan psychiczny

### Summary

The authors present most up-to-date knowledge on mechanisms responsible for regulation of appetite and body mass. It is common knowledge, that the process of food intake depends on many factors: physiological, environmental, cognitive, emotional and behavioral. Within the human central nervous system, the area most closely associated with control of food intake is the hypothalamus and its structures. Regulation of food intake involves also nuclei of the solitary tract (nucleus tractus solitarii), amygdala, prefrontal cortex, area postrema, arcuate nuclei and periventricular nuclei. According to the “dual” hypothesis of appetite control, ventro-medial nucleus of the thalamus plays the role of satiety center, while lateral nucleus of the hypothalamus – that of the hunger center. Several specific hypothalamic nuclei and neuronal pathways, including numerous neurotransmitters and modulators, create a complex network within the hypothalamus which controls appetite. Several peptides produced within the digestive tract cross the blood-brain barrier and may be found in various parts of the central nervous system (hypothalamus, hypophysis) and, by acting directly on appetite-controlling centers, contribute to its short-term regulation. Signals from upper part of the digestive tract are probably responsible for postprandial satiety. Based on a review of recent literature, discussed are both central (POMC $\alpha$ , MSH, CART, NPY, AgRP, OXA) and peripheral regulators (CCK, GLP-1, PYY, LEP, GRE, INS, adiponectin, resistin, OXM), acting centrally (originating in the digestive tract, adipose tissue and pancreas) mechanisms controlling body mass and their complex interrelations.

**Key words:** appetite control, body mass, appetite regulators, obesity, mental state

## REGULACJA ŁAKNIENIA I MASY CIAŁA

Proces pobierania pokarmu zależy od wielu czynników: fizjologicznych, środowiskowych, poznawczych, emocjonalnych i behawioralnych<sup>(1)</sup>. W OUN człowieka obszarem najbardziej związanym z kontrolą przyjmowania pożywienia jest podwzgórze i jego struktury. W regulację pobierania pokarmu zaangażowane są także: jądro pasma samotnego, ciała migdałowe, kora przedczołowa, miejsce najdalsze, jądro łukowe i okołokomorowe. Od lat 50. XX wieku prowadzone są badania nad potwierdzeniem „dualnej” hipotezy regulacji łaknienia, w której jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza pełni rolę ośrodka sytości, zaś boczne podwzgórze – ośrodka głodu. Hipoteza ta przekształciła się w bardziej złożoną, według której szereg specyficznych jąder podwzgórza oraz szlaków neuronalnych, przy udziale licznych neurotransmiterów i modulatorów, tworzy w podwzgórzu skomplikowaną sieć regulującą łaknienie<sup>(2,3)</sup> (rys. 1).

Podwzgórze jest odpowiedzialne za behawioryzm żywienia i reguluje zależności między reakcjami organizmu a działającymi na organizm bodźcami. Regulacja masy ciała oparta jest o układ homeostacyjny, w którym przewagę mają systemy odpowiedzialne za zwiększanie masy ciała i magazynowanie tłuszczu<sup>(4)</sup>. Tak skonstruowany układ regulacyjny kształtował się przez tysiące lat, by zapewnić człowiekowi przeżycie w okresach niedoboru pożywienia.

„Ośrodek sytości” jest najprawdopodobniej aktywowany przewlekłe, a jego stymulacja może być przemijająco hamowana po spożyciu pokarmu. Rozróżnia się dwa rodzaje regulacji przyjmowania pokarmów: chwilową – niemetaboliczną, zależną od bezpośredniego

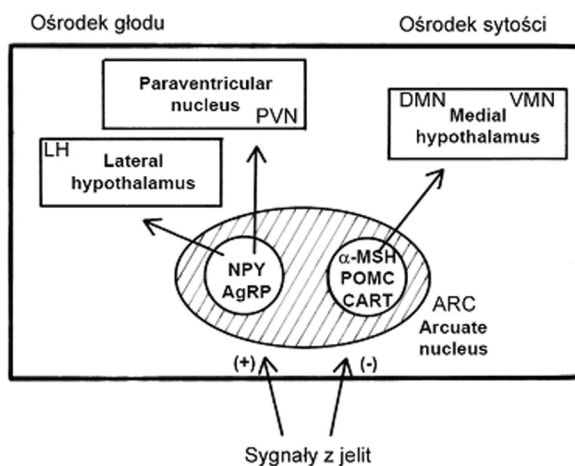
wplywu pokarmu na przewód pokarmowy (mają na nią wpływ: wygląd, zapach, objętość, kaloryczność i smak pokarmu) oraz długofalową – metaboliczną, zależną od hormonów m.in. przewodu pokarmowego, tkanki tłuszczowej, trzustki. Pierwsza z nich zabezpiecza organizm przed przejedzeniem. Rolą drugiej jest magazynowanie odpowiednich ilości energii pod postacią tłuszczu. Po przyjęciu pokarmu, w pierwszym rzędzie sygnały z receptorów ustno-gardłowych i żołądkowych są przewodzone za pomocą aferentnych włókien nerwowych i jąder pasma samotnego – w pniu mózgu m.in. do podwzgórza. Dodatkowo mechaniczne oddziaływanie i chemiczna stymulacja receptorów przez pokarm oraz liczne hormony uwalniane ze śluzówki żołądka i jelit powodują powstanie obwodowych sygnałów anoreksygenicznych i oreksygenicznych, które kierowane są do mózgu.

Szereg peptydów produkowanych przez przewód pokarmowy przenika przez barierę krew – mózg i znajduje się także w OUN (podwzgórze, przysadka) i, oddziałując bezpośrednio na ośrodki łaknienia, odgrywa rolę w chwilowej jego regulacji<sup>(3)</sup>. Sygnały z górnego odcinka przewodu pokarmowego są prawdopodobnie odpowiedzialne za poposiłkową sytość.

OUN otrzymuje liczne sygnały nerwowe i hormonalne pochodzące z organów obwodowych, w szczególności z błony śluzowej żołądkowo-jelitowej oraz tkanki tłuszczowej, biorących udział w chwilowej i długofalowej regulacji łaknienia ściśle zależnej od stanu energetycznego organizmu (tabela 1).

Peptydy jelitowe działają na OUN i łaknienie poprzez wpływ na jądro łukowe (ARC) w podwzgórzu. Kluczowa rola ARC w regulacji łaknienia wynika z jego położenia i braku w tym miejscu bariery krew – mózg. Do ARC docierają zarówno sygnały ośrodkowe, jak i obwodowe: nerwowe, hormonalne oraz z płynu mózgowo-rdzeniowego. Do ARC docierają włóknami aferentnymi sygnały m.in. z jądra okołokomorowego (PVN), jądra nadwzrokowego, podwzgórza bocznego (LH), jądra pasma samotnego, ciał migdałowych, prążka końcowego i innych obszarów układu limbicznego<sup>(3)</sup>. W ARC są liczne receptory m.in. dla leptyny (LEP) i insuliny (INS) – długofalowych regulatorów przyjmowania pożywienia oraz dla substancji biorących udział w chwilowej regulacji łaknienia: glukozy, greliny (GRE), GKS, hormonu wzrostu (GH). Produkowane są też ważne neuropeptydy biorące udział w regulacji masy ciała: proopiomelanokortyna (POMC), NPY, białko agouti (AgRP, hormon stymulujący melanocyty) i CART (*cocaine- and amphetamine-related transcript*). Neurony wykazujące ekspresję tych peptydów mają liczne projekcje do LH i PVN. ARC ma liczne projekcje także poza podwzgórze, min. do przysadki, układu limbicznego i określonych struktur pnia mózgu<sup>(3)</sup>.

Poprzez aktywację w ARC neuronów zawierających NPY oraz AgRP dochodzi do stymulacji łaknienia, na-



Rys. 1. Hormony jelitowe poprzez oddziaływanie na neurony NPY/AgRP stymulują przyjmowanie pokarmu w LH i PVN lub poprzez neurony POMC –  $\alpha$ -MSH indukują poczucie sytości w przyśrodkowym podwzgórzu<sup>(3)</sup>

tomiast obniżenie łaknienia następuje poprzez stymulowanie neuronów zawierających  $\alpha$ -melanotropinę ( $\alpha$ -MSH) oraz CART. Nasilenie ekspresji poszczególnych neuropeptydów zależy m.in. od ilości i rodzaju sygnałów obwodowych i wtóruje – w każdym momencie – zmianą ilości przyjmowanych pokarmów i wielkości zużycia energii<sup>(1,3)</sup>.

Z rozpadu cząsteczki prekursorowej POMC powstaje m.in.  $\alpha$ -MSH, która jest agonistą receptorów odpowiedzialnych za obniżenie łaknienia (MC3R i MC4R). Jej ważną rolę w regulacji masy ciała wykazano na przykładzie zmutowanych myszy agouti, które oprócz tego, że posiadały nietypowo, żółto pigmentowane futro, były także otyłe. Kluczowym receptorem jest w tym wypadku MC4R.

W czasie laktacji u szczurów obserwuje się 3-4 krotny wzrost ilości przyjmowanych pokarmów, co wiąże się ze wzrostem w ARC ekspresji neuronów produkujących NPY i AgRP i obniżeniem ekspresji neuronów POMC. W konsekwencji dochodzi do spadku aktywności MC4R. Z jednej strony jest to efekt zmniejszonego uwalniania  $\alpha$ -MSH, a z drugiej – nasilonej ekspresji AgRP. Ośrodkowy antagonizm AgRP na receptory MC3R i MC4R jest w tym wypadku odpowiedzialny za powstawanie otyłości. U myszy MC4R null obserwuje się indukcję ekspresji NPY w jądrze grzbietowo-przyśrodkowym podwzgórza (DMN), co także prowadzi do hiperfagii. Dokomorowe podanie  $\alpha$ -MSH u szczurów powoduje, zależną od dawki, redukcję łaknienia, zaś podanie syntetycznego antagonisty receptora MC4R wzmacnia łaknienie. Większość neuronów POMC –  $\alpha$ -MSH w ARC wykazuje koekspresję mRNA receptora OB-Rb dla leptyny<sup>(1)</sup>.

W PVN zidentyfikowano komórki wykazujące koekspresję mRNA dla MC4R oraz CRH. Ośrodkowe podanie agonisty MC4R nasila wydzielanie kortykosteroidów z nadnerczy, które może być hamowane podaniem antagonisty MC4R. CRH, jak wykazały badania u szczurów, jest silną substancją anoreksygeniczną hamującą uwalnianie NPY w ARC. Uważa się także, że CRH

jest mediatorem w szlakach odpowiedzialnych za uwalnianie  $\alpha$ -MSH<sup>(1)</sup>.

Substancje blokujące typ II receptora dla glukokortykosteroidów zmniejszają otyłość związaną z dietą u szczurów, co najprawdopodobniej zależy od zwiększonej produkcji CRH. W tym mechanizmie upatruje się nadziei na zapobieganie i leczenie otyłości po lekach przeciwpsychotycznych<sup>(1)</sup>.

AgRP to kolejna substancja, która za pośrednictwem blokowania receptora MC4R powoduje wzrost łaknienia., a CART jest neuropeptydem, którego występowanie w OUN związane jest z obszarami uczestniczącymi w regulacji łaknienia: VMN, DMN, LH, PVN, ARC oraz NTS. Współwystępuje z licznymi neuropeptydami:  $\alpha$ -MSH (w ARC), MCH (w LH) oraz CRH (w PVN). Na ekspresję CART wpływ mają LEP i glukokortykosteroidy. W badaniach na zwierzętach wykazano, że CART jest substancją anoreksygeniczną obniżającą masę ciała. Współwystępowanie z substancjami oreksygenicznymi i anoreksygenicznymi świadczy o jego modulującym wpływie na te substancje. Nie zidentyfikowano receptorów dla CART<sup>(1)</sup>.

Spośród peptydów anoreksygeniczných, pochodzenia obwodowego, a mimo to wykazujących działanie ośrodkowe, pierwszą opisaną substancją była cholecystokina (CCK). Jest ona uwalniana przez komórki endokryne I błony śluzowej dwunastnicy i proksymalnej części jelita cienkiego, trzustkę, macicę, OUN i zakończenia nerwów obwodowych. Oddziałując na receptory CCK-1 (in. CCK-A) – licznie reprezentowanych na aferentnych włóknach nerwu błędnego – indukuje uczucie sytości w OUN. Dodatkowo opóźnia opróżnianie żołądka, stymuluje wydzielanie enzymów trzustkowych, pobudza skurcz pęcherzyka żółciowego i pobudza perystaltykę jelita cienkiego i okrężnicy<sup>(3)</sup>.

Na liście obwodowych substancji anoreksygeniczných znajdują się także: polipeptyd trzustkowy (PP), peptyd-YY (PYY), glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz oksyntomodulina (OXM).

Substancje hamujące łaknienie (anoreksygeniczne)	Substancje stymulujące łaknienie (oreksygeniczne)
<p>TNF-<math>\alpha</math>  <math>\beta</math>-endorfiny            GLP-1            Glukagon            POMC – <math>\alpha</math>-MSH            LEP            CCK            CRH            Bombezyna            Neuretensyna            Wazopresyna            Enterostatyna            Kalcitonina            TRH</p>	<p>Neuropeptyd Y            Oreksyny A i B            Galanina            Melatonina            Grelina            Somatostatyna            GHRH            Dynorfiny i <math>\beta</math>-endorfiny</p>

Tabela 1. Substancje anoreksygeniczne i oreksygeniczne

PP produkowany jest przez komórki endokrynne PP w trzustce. Jego produkcja zwiększa się podczas wszystkich faz przyjmowania pokarmu i po posiłku i zmniejsza w głodzeniu. Działa za pośrednictwem receptorów Y1-Y5, hamuje perystaltykę przewodu pokarmowego (opóźnienie opróżniania żołądka) i zmniejszanie wydzielania soków trzustkowych. PP obniża łaknienie i hamuje przyjmowanie pokarmu, nie wykazując wpływu na GRE, PYY, GLP-1, LEP czy INS i w związku z tym nie powoduje powstawania tolerancji.

PYY produkowany jest przez komórki L błony śluzowej dystalnej części jelit. Jego stężenie wzrasta po posiłku. Wydzielany jest na drodze odruchowej za pośrednictwem nerwu błędnego. Działa za pośrednictwem receptorów: Y1, Y2, Y3 oraz Y5. Obniża łaknienie i masę ciała poprzez obniżanie stężenia GRE oraz hamowanie neuronów produkujących NPY/AgRP w ARC. Poza tym opóźnia opróżnianie żołądka, hamuje wydzielanie soków żołądkowych i trzustkowych. Wykazuje różnice w działaniu w zależności czy podaje się go obwodowo czy centralnie.

GLP-1 produkowany jest i wydzielany przez komórki L błony śluzowej jelit w odpowiedzi na przyjęcie pokarmu. Hamuje opróżnianie żołądka, zmniejsza wydzielanie soków żołądkowych i trzustkowych. Hamuje łaknienie u osób z normową, otyłością i cukrzycą.

OXM jest substancją produkowaną przez komórki L błony śluzowej – dystalnej części jelit oraz w OUN. Jej stężenie wzrasta po posiłku. Hamuje sekrecję soków żołądkowych i trzustkowych, opóźnia opróżnianie żołądka. Działa hamująco na produkcję i uwalnianie GRE.

## LEPTYNA

Hormonem regulującym oś apetyt – tkanka tłuszczowa jest leptyna – hormon tkankowy należący do grupy cytokin, produkowany przede wszystkim przez białą tkankę tłuszczową, a niewielkie ilości są także wytwarzane przez: brunatną tkankę tłuszczową, mózg, błonę śluzową żołądka, łożysko<sup>(5)</sup>. Syntetyzowana jest jako propeptyd. Po odcięciu części sygnałowej wydzielana jest do

krwi, gdzie łączy się ze specyficznymi białkami. Podstawowym czynnikiem odpowiedzialnym za jej wydzielanie jest ilość tkanki tłuszczowej w organizmie. LEP jest uwalniana do krążenia pulsacyjnie – w rytmie dobowym, z maksimum przypadającym na godziny nocne. LEP krąży we krwi w postaci wolnej, związanej z białkami osocza lub w postaci związanej z rozpuszczalną formą receptora dla LEP (OB-Re)<sup>(6,7)</sup>. LEP krążąca we krwi w postaci wolnej uważana jest za formę aktywną. Pewna pula LEP występująca w postaci związanej w tkankowych miejscach wiązania zapewnia utrzymanie podstawowego stężenia tego hormonu we krwi. LEP związana z rozpuszczalną formą receptora jest ważnym czynnikiem modulującym całkowite stężenie LEP we krwi<sup>(8)</sup>. Istnieją także inne formy receptora OB-R: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd. Większość z nich zlokalizowana jest w podwzgórzu i odpowiada za homeostazę energetyczną organizmu<sup>(9)</sup>. Receptory docelowe dla LEP zostały zidentyfikowane przede wszystkim w podwzgórzu oraz w płucach i nerkach, a także w trzustce, wątrobie, sercu, węzłach chłonnych, nadnerczach, jajnikach i jądrach oraz tkankach hematopoetycznych.

Głównym zadaniem LEP jest regulacja zasobów energetycznych organizmu poprzez kontrolowanie przyjmowania pokarmu, regulację funkcji metabolicznych, endokrynnych i termogenezy<sup>(8-10)</sup>. LEP odpowiada za kontrolę łaknienia i utrzymanie masy ciała; hamuje pobieranie energii. Mechanizm jej działania nie jest ostatecznie wyjaśniony. Wiadomo, że ma ona zdolność aktywacji lub hamowania neuronów wykazujących ekspresję receptorów OB-Rb, zlokalizowanych w jądrach podwzgórza (ARC, VMN, DMN, PVN)<sup>(1,5,8,11)</sup>. LEP pośrednio lub bezpośrednio wpływa na liczne substancje oreksygeniczne i anoreksygeniczne w podwzgórzu. Hamuje uwalnianie z podwzgórza substancji oreksygenicznych: NPY, hormon koncentrujący melaninę (MCH), oreksyny A i B (OXA i OXB) oraz AgRP. Stymuluje uwalnianie takich substancji anoreksygenicznych jak:  $\alpha$ -MSH, peptyd CART oraz kortykoliberynę. Ponadto LEP wzmacnia wydzielanie hormonu wzrostu (GH) za pośrednictwem zmniejszania aktywności NPY oraz zmniejszania aktywności somatostatyny.

Ośrodkowe regulatory masy ciała	Obwodowe regulatory masy ciała – działające ośrodkowo (pochodzące z przewodu pokarmowego, tkanki tłuszczowej oraz trzustki)
POMC – $\alpha$ -MSH CART NPY AgRP OXA	CCK GLP-1 PYY LEP GRE INS Adiponektyna Rezystyna OXM

Tabela 2. Ośrodkowe i obwodowe regulatory masy ciała

Mechanizm działania LEP jest ściśle związany z izoformami receptora dla LEP oraz miejscem jego występowania. LEP transportowana do podwzgórza łączy się z receptorem i powoduje zahamowanie uwalniania i syntezy NPY, co w konsekwencji obniża łaknienie i zmniejsza ilość przyjmowanego pokarmu. Niski poziom glukozy wywołuje pośrednio – także przez NPY, zwiększoną syntezę INS w trzustce. INS indukuje gen „ob” w tkance tłuszczowej, co prowadzi do produkcji LEP.

LEP aktywuje współczulny układ nerwowy. Pobudzenie receptorów  $\beta$ 3-adrenergicznych powoduje wzrost termogenezy. Równocześnie LEP stymuluje ekspresję genów LPL i enzymu jabłczanowego w brunatnej tkance tłuszczowej, powodując zwiększenie lipolizy i zużycia glukozy, czym tłumaczy się redukcję tkanki tłuszczowej przez LEP. LEP wpływa również na syntezę i sekrecję INS<sup>(8,12,13)</sup>.

Rola receptorów dla LEP w jądrze brzusznej nakrywki (VTA) dotychczas nie była badana. VTA zawiera skupisko neuronów dopaminowych, modulujących zachowania związane z systemem motywacji i nagrody, uważanych za kluczowe w patomechanizmach powstawania objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii. Neurony dopaminowe wykazują ekspresję mRNA receptora LEP i reagują na działanie tego hormonu. Podanie LEP bezpośrednio do VTA powoduje obniżenie przyjmowania pokarmu. Receptory dla LEP na neuronach układu dopaminergicznego w VTA pełnią istotną rolę w regulowaniu zachowań związanych z odżywianiem się i pośredniczą w przekazywaniu peryferyjnych sygnałów metabolicznych<sup>(13)</sup>.

Poziom LEP w surowicy krwi osób otyłych jest zwykle w normie lub podniesiony w stosunku do poziomu spotykanego u osób szczupłych, co jest wyrazem oporności na nadprodukcję tego hormonu. Leptynooporność wynika najprawdopodobniej z upośledzonego transportu LEP przez barierę krew – mózg. Poziom LEP w płynie mózgowo-rdzeniowym – PMR, jest niższy u osób chorych na anoreksję, aniżeli u osób z prawidłową masą ciała, jednak stosunek poziomu LEP w PMR do poziomu LEP osoczowej jest wyższy u chorych na anoreksję niż w grupie kontrolnej. Niskie stężenie osoczowe LEP zwiększa się wraz ze wzrostem masy ciała tak, że w okresie remisji osiąga poziomy prawidłowe.

Uważa się, że LEP odgrywa rolę łącznika między stanem energetycznym organizmu a prawidłowym funkcjonowaniem układu rozrodczego. Odpowiedni poziom LEP inicjuje proces dojrzewania płciowego, warunkuje prawidłowy przebieg cyklu jajnikowego, może wpływać na masę urodzeniową płodu, a także modulować czynność hormonalną w okresie dojrzewania. LEP stymuluje oś podwzgórze-przystadka-gonady. Stężenie osoczowej LEP u kobiet jest 2-3 razy wyższe niż u mężczyzn. LEP wpływa także na procesy immunologiczne, proces wzrostu u dzieci, hematopoezę i prawdopodobnie pełni rolę ochronną w stresie, jednak wyjaśnienie tych zjawisk wymaga dalszych badań<sup>(5)</sup>.

## GRELINA

Grelina [*ghre* (gr.) – wzrost] jest peptydem działającym przeciwnie do LEP. Produkowana jest głównie przez komórki okładzinowe dna żołądka, a także w mniejszych ilościach przez: łożysko, nerki, przysadkę i podwzgórze<sup>(15)</sup>. GRE jest peptydem, którego aktywność biologiczna zależy od potranslacyjnej acylacji kwasem oktanolowym seryny w pozycji 3<sup>(16-18)</sup>. GRE jest wydzielana do krążenia ogólnego przede wszystkim z żołądka i wykazuje działanie endokryne, parakryne, a także najprawdopodobniej autokryne<sup>(16)</sup>. Dystrybucja GRE pochodzącej spoza żołądka do krążenia oraz jej funkcja fizjologiczna nie jest znana.

GRE jest endogennym ligandem dla receptora pobudzającego wydzielanie hormonu wzrostu (GHS-R), który po połączeniu z nim silnie stymuluje wydzielanie tego hormonu. Mechanizm ten jest niezależny od dotychczas znanego mechanizmu regulacji wydzielania GH, który polega na wzajemnych wpływach somatostatyny i somatoliberyny (GHRH). Dotychczasowe badania wykazały, że GRE jest najsilniejszym z dotychczas poznanych stymulatorów uwalniania GH<sup>(19)</sup>.

GRE, na drodze niezależnej od GH, powoduje spadek oksydacji tłuszczów, stymulację przyjmowania pokarmu i powstawanie otyłości. Ze względu na te właściwości określa się ją mianem endogennego, funkcjonalnego antagonisty LEP. Jej stężenie wzrasta w warunkach głodu, tuż przed rozpoczęciem jedzenia o 78%, a po posiłku obniża się, co sugeruje, że jest ona białkiem inicjującym spożycie pokarmu u ludzi<sup>(20)</sup>. GRE działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo oreksygenicznie, jest ważnym białkiem w pętli żołądkowo-jelitowo-trzustkowej. Pierwszoplanowa rola GRE polega na stymulowaniu neuronów odpowiadających za ekspresję i uwalnianie NPY oraz AgRP w ARC, co w efekcie prowadzi do stymulacji łaknienia. GRE hamuje natomiast uwalnianie substancji anoreksygenicznych, takich jak:  $\alpha$ -MSH, CART<sup>(3)</sup>. U ludzi i zwierząt GRE zwiększa wydzielanie PRL, kortyzolu, hormonu adenokorykotropowego, epinefryny, gastryny, motyliny i insuliny<sup>(21-24)</sup>. Powoduje przyspieszenie motoryki żołądka oraz zwiększenie wydzielania kwasu solnego. GRE wpływa na układ sercowo-naczyniowy, obniżając ciśnienie tętnicze krwi i zwiększając wyrzut mięśnia sercowego<sup>(18)</sup>.

## OREKSYNA A

W ostatnich latach XX wieku odkryto 2 neuropeptydy uczestniczące w procesach regulacji łaknienia, tj. oreksyny (hipokretyny): A i B (*orexins* (gr.) – apetyt). Zarówno OXA, jak i OXB zbudowane są z dwóch łańcuchów aminokwasowych, jednak w OXA są one dodatkowo połączone ze sobą za pomocą specjalnych pomostów, które odgrywają kluczową rolę w aktywacji receptora OX-R1<sup>(25-26)</sup>. Wydzielane są przez niewielką grupę neuro-

nów boczny i tylny podwzgórza (jądro łukowate, okołokomorowe, brzuszno-pośrodkowe, grzbietowo-pośrodkowe i guzowo-suteczkowe). Głównym miejscem produkcji oreksyn u ludzi, a także u gryzoni i płazów, są dwa jądra: okołosklepieniowe oraz grzbietowo-przyśrodkowe. Poprzez liczne projekcje nerwowe mają połączenie z innymi częściami mózgu<sup>(27-30)</sup>.

Zidentyfikowano 2 receptory i ich geny dla oreksyn: OX-R1 i OX-R2<sup>(28)</sup>. Receptor OXR-1 jest wybiórczym receptorem dla OXA, natomiast receptor OXR-2 nie jest uprzywilejowany dla żadnej z oreksyn i mogą się z nim łączyć zarówno OXA, jak i OXB<sup>(25,31,32)</sup>. OXB wykazuje 10 razy większe powinowactwo do receptora OX-R2 niż OX-R1<sup>(28,33)</sup>. Receptory OX-R1 i OX-R2 są najliczniej reprezentowane w podwzgórzu bocznym. Receptor OXR-1 znajduje się głównie w: jądrach brzuszno-przyśrodkowym i grzbietowo-przyśrodkowym, jądrze skrzyżowania nerwów wzrokowych, a także w podwzgórzu przednim i grzbietowym. OX-R2 występuje przede wszystkim w jądrach: łukowatym, okołokomorowym, guzkowo-suteczkowym, a także w podwzgórzu przednim<sup>(25,34-36)</sup>.

W ostatnim czasie oreksyny i/lub ich receptory znaleziono też w: jądrze pasma samotnego w rdzeniu kręgowym, jądrze grzbietowym oraz dolnym nerwu błędnego, obszarze końcowym i przysadce mózgowej<sup>(31,37)</sup>. Liczne badania potwierdziły występowanie oreksyn i ich receptorów także w tkankach obwodowych: w zwojach układu współczulnego, w mięśniówce jelit, w komórkach endokrynych trzustki oraz przewodu pokarmowego, w nerkach i nadnerczach<sup>(35,38,39)</sup>.

Oreksyny są przede wszystkim traktowane jako stymulatory łaknienia, są jednak także odpowiedzialne za gospodarkę energetyczną organizmu oraz kontrolę stanu sensu. OXA kontroluje spożycie pokarmu ok. 100 razy silniej od OXB<sup>(25)</sup>. OXA pełni w organizmie szereg ważnych funkcji m.in.: zwiększa aktywność ruchową i stereotypie<sup>(40)</sup>, może wywoływać hipo- lub hipertermię<sup>(41)</sup>, wpływa na rytm sensu, obniża stężenie PRL i GH a podwyższa stężenie kortyzolu we krwi, wpływa na autonomiczny układ nerwowy. OXA, w odróżnieniu od OXB, stymuluje wydzielanie soku żołądkowego<sup>(26)</sup>.

Ważną różnicą między oreksynami a innymi neuropeptydami stymulującymi łaknienie jest fakt, że tylko oreksyny stymulują spożycie pokarmu i zwiększają zużycie energii, a inne neuropeptydy stymulujące łaknienie powodują spadek zużycia energii<sup>(25,31,32)</sup>.

Uważa się, że OXA jest słabszym modulatorem łaknienia niż NPY, ale jednocześnie dłużej działającym. Efekt, jaki może osiągnąć, jest porównywalny z GAL i MCH<sup>(25,26,41)</sup>. Aktywność neuronów produkujących oreksyny obniża się w odpowiedzi na wzrost poziomu LEP i glukozy a podwyższa w odpowiedzi na spadek poziomu GRE. Produkcja oreksyn jest zwiększona przy głodzeniu<sup>(31)</sup>. Opisano ostatnio istnienie gęstej projekcji neuronów zawierających oreksyny w bocznym podwzgórzu do dopaminergicznych neuronów śródmózgowia, co po-

twierdza istnienie silnych powiązań między dopaminą a oreksynami<sup>(42)</sup>.

## NEUROPEPTYD Y

Neuropeptyd Y jest najsilniejszym ze znanych stymulatorów łaknienia.

Należy on także, obok PP i PYY, do rodziny polipeptydów trzustkowych, które mają szerokie działanie wśród różnych gatunków. NPY występuje w mózgu oraz w neuronach jelita, zazwyczaj razem z NA. Dotychczas udało się sklonować sześć receptorów dla NPY: Y1-Y5 i mY6. Receptory Y1, Y2 i Y5 są liczne w podwzgórzu. Dokomorowa iniekcja selektywnych agonistów receptorów Y1 i Y5 powoduje wzrost łaknienia, a przewlekłe ich podawanie prowadzi do otyłości (poprzez zwiększenie magazynowania tłuszczu). Dootrzewnowe podanie selektywnego agonisty Y2 hamuje przyjmowanie pokarmu i wywiera efekt przeciwootyłościowy, co dzieje się za sprawą zmniejszonego uwalniania NPY i tym samym zmniejszenia jego oreksygenicznego działania. Przewlekłe podawanie antagonistów Y5 obniża masę ciała, poziom TG w surowicy oraz wzrost metabolizmu brunatnej i białej tkanki tłuszczowej<sup>(43)</sup>. NPY silnie pobudza przyjmowanie pokarmu w OUN. Jest silnym czynnikiem zwężającym naczynia krwionośne oraz hamującym uwalnianie acetylocholiny. Redukuje metabolizm komórkowy poprzez zmniejszenie aktywności układu współczulnego<sup>(44)</sup>.

Podanie NPY do podwzgórza lub komórek mózgu stymuluje łaknienie przy jednoczesnym hamowaniu aktywności osi podwzgórze-przysadka-tarczycy. Agoniści Y1 i Y5 podobnie do NPY powodują istotną redukcję syntezy proTRH mRNA w PVN, redukując o połowę poziom TRH mRNA, co może prowadzić do niedoboru TSH i powstania niedoczynności tarczycy<sup>(45)</sup>. Głodzenie, zwiększone wydatkowanie energii indukuje produkcję NPY w podwzgórzu<sup>(44)</sup>.

Wielu rodzajom farmakoterapii towarzyszy zwiększone łaknienie, które ma m.in. związek ze zwiększonymi poziomami NPY<sup>(44)</sup>. Za pomocą różnych metod blokujących działanie NPY w podwzgórzu można zahamować łaknienie. Neurony NPY w jądrze łukowatym wykazują bezpośrednie działanie hamujące na komórki wytwarzające POMC –  $\alpha$ -MSH. NPY pobudza łaknienie, blokując MC4R<sup>(44)</sup>.

Myszy niezdolne do produkcji NPY wykazują normalną masę ciała, reagują na dietę bogatotłuszczową i głodzenie tak samo jak myszy zdrowe. Zniszczenie genów receptorów dla NPY nie hamuje łaknienia tak, jakby tego można oczekiwać, a nawet niektóre myszy stają się otyłe<sup>(44)</sup>. U myszy NPY null dzienna podaż pokarmu jest normalna, jednak myszy te wykazują pewne deficyty, np. później rozpoczynają przyjmowanie pokarmów, wolniej reagują na hipoglikemię<sup>(44)</sup>. Pomimo niedoboru bądź braku NPY mechanizmy kompensacyjne, za pomocą innych

peptydów (AgRP,  $\alpha$ -MSH), utrzymują masę ciała na prawidłowym poziomie. Myszy pozbawione NPY i AgRP mają także zachowaną prawidłową regulację masy ciała. Odkryto, że neurony produkujące NPY/AgRP wytwarzają również przekaźnik GABA, który być może także bierze udział w mechanizmach kompensacji komórkowej. Zakłada się również możliwość istnienia innego, nieznanego neuromodulatora. Tezę o istnieniu mechanizmów kompensacyjnych potwierdzają badania myszy, u których ablacja neuronów NPY/AgRP w podwzgórzcu w okresie okołoporodowym wywiera minimalny efekt na masę ciała i przyjmowanie pokarmu, podczas gdy taka sama ablacja u dorosłych myszy prowadziła do gwałtownego głodzenia i obniżenia masy ciała<sup>(44)</sup>.

Wpływ na poziomy NPY wywiera także układ serotonergiczny; obniżenie stężenia 5-HT prowadzi do pobudzenia wydzielania NPY, a w związku z tym do hiperfagii. Agoniści receptora Y5 u gryzoni zwiększają ekspresję receptora  $\beta$ 3-adrenergicznego w brązowej tkance tłuszczowej, co nasila lipolizę<sup>(43)</sup>.

## INNE

Ostatnio opisano kolejne, nowe produkty wydzielane przez komórki tłuszczowe. Te substancje, produkowane przez adipocyty, noszą ogólną nazwę – „adipokin”: czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interleukina-6 (IL-6), LEP, rezystyna oraz adiponektyna.

## TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  jest głównym mediatorem w obrębie układu immunologicznego i odpowiada za interakcje między układem immunologicznym a innymi układami. Jest cytokiną szeroko rozpowszechnioną w organizmie, produkowaną przede wszystkim przez makrofagi.

Receptory dla TNF- $\alpha$  (TNFR1 i TNFR2) biorą udział w powstawaniu gorączki i objawów infekcji, sedacji, regulacji zachowań związanych ze snem i czuwaniem. Przypisuje się im także udział w regulowaniu procesów metabolicznych, zachowań związanych z jedzeniem i regulacją masy ciała.

TNF- $\alpha$  jest produkowany także przez adipocyty tkanki tłuszczowej podskórnej i w mięśniach szkieletowych, a receptory znaleziono w adipocytach. Obserwuje się szczególnie dużą ekspresję TNF- $\alpha$  w adipocytach otyłych ludzi oraz gryzoni. Sugeruje się, że nadprodukcja TNF- $\alpha$  w adipocytach ma bezpośredni związek z powstawaniem insulinooporności współwystępującej z otyłością.

Ostatnie badania wskazują na szczególne relacje między TNF- $\alpha$  a adiponektyną. Ekspresja TNF- $\alpha$  jest o wiele większa u myszy „adiponectin knockout”, a podanie adiponektyny powoduje u tych myszy wzrost insulinooporności z towarzyszącym obniżeniem ekspresji TNF- $\alpha$ . Być może TNF- $\alpha$  i adiponektyna wzajemnie się antagonizują, bądź też jedna cytokina może kontrolować

ekspresję drugiej. TNF- $\alpha$  kontroluje odkładanie tkanki tłuszczowej oraz uwalnianie cytokin (np. IL-6). Natomiast wydzielanie TNF- $\alpha$  z tkanki tłuszczowej u człowieka jest ściśle związane z wydzielaniem IL-6. Poziomy IL-6 wykazują także związek z powstawaniem insulinooporności – nie mającej związku z otyłością<sup>(46)</sup>.

TNF- $\alpha$  hamuje także produkcję LEP, głównie w tkance tłuszczowej podskórnej.

Kern i wsp. opisali podwyższoną ekspresję TNF- $\alpha$  w tkance tłuszczowej ludzi otyłych oraz pozytywną korelację między poziomami TNF- $\alpha$  mRNA a BMI i procentową zawartością tłuszczu w organizmie. Obniżenie masy ciała prowadzi do spadku poziomu TNF- $\alpha$  i ekspresji TNFR1 w organizmie<sup>(47)</sup>.

## ADIPONEKTYNA

Jest to kolejna substancja sygnalizacyjna uwalniana z adipocytów, której stężenie negatywnie koreluje z otyłością u ludzi. Jej geny zlokalizowane są w locus chromosomalnym opisanym jako podatne na powstawanie cukrzycy typu 2 oraz otyłości. Dwa receptory adiponektyny: AdipoR1 oraz AdipoR2 zostały ostatnio dokładnie opisane u myszy. Natomiast rola i rozmieszczenie w tkankach trzeciego receptora, t-kadheryny (*t-cadherin*), dotychczas nie zostało wyjaśnione<sup>(48)</sup>.

Adiponektyna powoduje: wzrost insulinooporności poprzez obniżanie produkcji glukozy w wątrobie oraz zwiększanie aktywności insuliny w wątrobie, zmniejszenie aktywności enzymów biorących udział w procesach glukoneogenezy (m.in. glukozo-6-fosfatazy). Bezpośredni wpływ na produkcję INS dotychczas nie został wyjaśniony, aczkolwiek wyizolowano już receptor AdipoR1 z wysp trzustkowych.

U ludzi otyłych z cukrzycą stwierdza się niższe poziomy adiponektyny aniżeli u otyłych bez cukrzycy. Prawdopodobnie obniżone poziomy adiponektyny mogą odgrywać rolę w powstawaniu insulinooporności<sup>(1)</sup>.

Badania *in vitro* wykazały odmienną odpowiedź wysp trzustkowych na działanie adiponektyny w zależności od stanu odżywienia organizmu i stosowanej diety.

W otyłości adiponektyna przyczynia się do powstania insulinooporności oraz lipodystrofii. Ekspresja adiponektyny jest niska w modelach insulinooporności u gryzoni i towarzyszy jej małe gromadzenie tłuszczów w mięśniach i wątrobie. U myszy knock-out rozwija się ciężka insulinooporność – ale tylko w odpowiedzi na wysoko-tłuszczową dietę; w warunkach normalnych obserwuje się prawidłowe poziomy glukozy i insuliny we krwi. Towarzyszy temu zwiększony poziom TNF- $\alpha$  i zwiększona akumulacja tłuszczów w tkankach. Liczne badania naukowe potwierdzają występowanie obniżonych poziomów adiponektyny u otyłych ludzi z cukrzycą<sup>(49)</sup>.

W kilku pracach wykazano związek adiponektyny z powstawaniem insulinooporności, niezależnie od otyłości<sup>(50)</sup>.

## REZYSTYNA

Rezystyna jest bogatą w cysteinę proteiną wydzielaną przez adipocyty. Jej fizjologiczna rola w organizmie człowieka pozostaje nie do końca wyjaśniona. Działa przeciwnie do INS w tkankach obwodowych. Wykazuje związek z powstawaniem otyłości i cukrzycy. Obniża zdolność mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej do wychwytu glukozy i odpowiedzi na insulinę. W badaniach *in vitro* hamuje adipogenezę i bierze udział w procesie zapalnym w płucach. Obserwuje się w zwierzęcych modelach cukrzycy i otyłości podwyższone poziomy REZ w surowicy. Dotyczy to zarówno modeli uwarunkowanych genetycznie, jak i indukowanych dietą. Stężenie REZ w surowicy noworodków urodzonych z matek chorujących na cukrzycę insulino-zależną jest wyraźnie obniżone. REZ może odgrywać kluczową rolę w zachowaniu homeostazy energetycznej u płodów. Istnieje istotny, pozytywny związek między poziomami REZ i LEP a wiekiem ciążowym i antropometrycznym płodu<sup>(51)</sup>.

## OBESATYNA

Obesatyna [*obedere* (łac.) – pożerać] jest hormonem powstającym z tego samego prohormonu co GRE (progreliny). Wyizolowano ją pierwszy raz z komórek okładzinowych żołądka szczura. OBE hamuje łaknienie, spowalnia perystaltykę jelit i redukuje przyrost masy ciała. Tak więc te same geny odpowiadają za ekspresję dwóch hormonów peptydowych o przeciwnym wpływie na masę ciała. Po specyficznych modyfikacjach powstają hormony pobudzające odmienne receptory.

## INSULINA

Insulina jest hormonem produkowanym przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych.

Jej poziom jest proporcjonalny do zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Wraz ze wzrostem zawartości tkanki tłuszczowej zwiększa się także insulinooporność. W OUN wykazuje, podobnie do LEP, działanie kataboliczne. Przechodzi przez barierę krew-mózg i hamuje ekspresję i wydzielanie NPY w ARC, powodując obniżenie łaknienia. Ponadto oddziałuje na NA i CCK. Z drugiej strony może powodować hipoglikemię a tym samym wzrost łaknienia. Oprócz regulowania masy ciała wpływa na przemianę węglowodanów i tłuszczu. Stymuluje obrót glukozy i syntezę glikogenu w mięśniach i wątrobie. Zwiększa odkładanie lipidów i białek w mięśniach. Podsumowując, można stwierdzić, że proces regulacji łaknienia u człowieka jest niezwykle skomplikowany, podlegający wielu wpływom endogennym i zewnętrznym i ciągle nie do końca poznany.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Tighe S., Dinan T.: An overview of the central control of weight regulation and the effect of antipsychotic medication. *J. Psychopharmacol.* 2005; 19 (supl. 6): 36-46.
2. Kalra S.P., Dube M.G., Pu S. i wsp.: Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 68-100.
3. Konturek P.C., Konturek J.W., Czesnikiewicz-Guzik M. i wsp.: Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 56 (supl. 6): 5-25.
4. Druce M.R., Small C.J., Bloom S.R.: Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004; 145: 2660-2665.
5. Lee D.W., Leinung M.C., Rozhavskaya-Arena M., Grasso P.: Leptin and the treatment of obesity: its current status. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 440: 129-139.
6. Diamond F.B. Jr., Eichler D.C., Duckett G. i wsp.: Demonstration of a leptin binding factor in human serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 233: 818-822.
7. Liu C., Liu X.J., Barry G. i wsp.: Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. *Endocrinology* 1997; 138: 3548-3554.
8. Nogalska A., Swierczyński J.: Leptyna – hormon o wielu funkcjach. *Postepy Biochem.* 2001; 47: 200-211.
9. Licinio J., Mantzoros C., Negrao A.B. i wsp.: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med.* 1997; 3: 575-579.
10. Matsuda J., Yokota I., Iida M. i wsp.: Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1642-1644.
11. Volkoff H., Eykelbosh A.J., Peter R.E.: Role of leptin in the control of feeding of goldfish *Carassius auratus*: interactions with cholecystokinin, neuropeptide Y and orexin A, and modulation by fasting. *Brain Res.* 2003; 972: 90-109.
12. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V. i wsp.: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
13. Kulik-Rechberger B.: Leptyna – sygnał metaboliczny z tkanki tłuszczowej. *Przegl. Lek.* 2003; 60: 35-39.
14. Hommel J.D., Trinko R., Sears R.M. i wsp.: Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006; 51: 801-810.
15. Kojima M., Hosoda H., Date Y. i wsp.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
16. Wu J.T., Kral J.G.: Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann. Surg.* 2004; 239: 464-474.
17. Lazarczyk M.A., Lazarczyk M., Grzela T.: Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide (review). *Int. J. Mol. Med.* 2003; 12: 279-287.
18. Nakai Y., Hosoda H., Nin K. i wsp.: Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: R1-R3.
19. Pombo M., Pombo C.M., Garcia A. i wsp.: Hormonal control of growth hormone secretion. *Horm. Res.* 2001; 55 (supl. 1): 11-16.
20. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. i wsp.: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
21. Broglio F., Arvat E., Benso A. i wsp.: Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5083-5086.



22. Caixas A., Bashore C., Nash W. i wsp.: Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1902.
23. Lee H.M., Wang G., Englander E.W. i wsp.: Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143: 185-190.
24. Date Y., Nakazato M., Hashiguchi S. i wsp.: Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: 124-129.
25. Mieda M., Yanagisawa M.: Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002; 12: 339-345.
26. Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Yanagisawa M.: To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 429-458.
27. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. i wsp.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 322-327.
28. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. i wsp.: Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
29. Gautvik K.M., de Lecea L., Gautvik V.T. i wsp.: Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996; 93: 8733-8738.
30. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. i wsp.: Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 1998; 18: 9996-10015.
31. Blanco M., Lopez M., Garcia-Caballero T. i wsp.: Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1616-1619.
32. Date Y., Nakazato M., Matsukura S.: A role for orexins and melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 427-430.
33. Backberg M., Hervieu G., Wilson S., Meister B.: Orexin receptor-1 (OX-R1) immunoreactivity in chemically identified neurons of the hypothalamus: focus on orexin targets involved in control of food and water intake. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15: 315-328.
34. Cai X.J., Widdowson P.S., Harrold J. i wsp.: Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 1999; 48: 2132-2137.
35. Kirchgessner A.L.: Orexins in the brain-gut axis. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 1-15.
36. Cluderay J.E., Harrison D.C., Hervieu G.J.: Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system. *Regul. Pept.* 2002; 104: 131-144.
37. Burdyga G., Lal S., Spiller D.: Localization of orexin-1 receptors to vagal afferent neurons in the rat and humans. *Gastroenterology* 2003; 124: 129-139.
38. Karteris E., Randeve H.S.: Orexin receptors and G-protein coupling: evidence for another "promiscuous" seven transmembrane domain receptor. *J. Pharmacol. Sci.* 2003; 93: 126-128.
39. Nakabayashi M., Suzuki T., Takahashi K. i wsp.: Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003; 205: 43-50.
40. Matsuzaki I., Sakurai T., Kunii K. i wsp.: Involvement of the serotonergic system in orexin-induced behavioral alterations in rats. *Regul. Pept.* 2002; 104: 119-123.
41. Szekely M., Petervari E., Balasko M. i wsp.: Effects of orexins on energy balance and thermoregulation. *Regul. Pept.* 2002; 104: 47-53.
42. Fadel J., Bubser M., Deutch A.Y.: Differential activation of orexin neurons by antipsychotic drugs associated with weight gain. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6742-6746.
43. Mashiko S., Ishihara A., Iwaasa H. i wsp.: A pair-feeding study reveals that a Y5 antagonist causes weight loss in diet-induced obese mice by modulating food intake and energy expenditure. *Mol. Pharmacol.* 2007; 71: 602-608.
44. Ste Marie L., Luquet S., Cole T.B., Palmiter R.D.: Modulation of neuropeptide Y expression in adult mice does not affect feeding. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102: 18632-18637.
45. Fekete C., Sarkar S., Rand W.M. i wsp.: Neuropeptide Y1 and Y5 receptors mediate the effects of neuropeptide Y on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2002; 143: 4513-4519.
46. Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L. i wsp.: Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: E745-E751.
47. Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. i wsp.: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2111-2119.
48. Mitchell M., Armstrong D.T., Robker R.L., Norman R.J.: Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005; 130: 583-597.
49. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp.: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595-1599.
50. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T. i wsp.: Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-1785.
51. Ng P.C., Lee C.H., Lam C.W. i wsp.: Resistin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin, and insulin. *Pediatr. Res.* 2005; 587: 725-730.