



Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu

Hormonal regulation of feeding

Piotr Kocelak, Barbara Zahorska-Markiewicz, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz

Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

Otyłość stanowi ważny problem medyczny. Obserwowany jest stały wzrost częstości jej występowania. Przyczyną otyłości w głównej mierze jest zwiększona podaż energii. Koordynacja regulacji przyjmowania pokarmu odbywa się na poziomie ośrodkowym i jest zlokalizowana w ośrodkach sytości i łaknienia w podwzgórzu. Sygnały sytości przesyłane są do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) aferentną drogą nerwową w odpowiedzi na rozciągnięcie ścian przewodu pokarmowego oraz przez wydzielanie hormonów przewodu pokarmowego w odpowiedzi na przyjęcie pokarmu. Dodatkowo leptyna wydzielana w tkance tłuszczowej dociera do OUN i dostarcza informacje o stanie odżywienia organizmu. W prezentowanej pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący hormonalnych regulacji przyjmowania pokarmu. (*Endokryol Pol* 2009; 60 (4): 296–301)

Słowa kluczowe: otyłość, regulacja przyjmowania pokarmu, grelina

Abstract

Obesity is an important healthcare problem. Steady increase in its prevalence is observed worldwide. The underlying cause of obesity is mainly increased calories intake. The regulation of appetite is held by the hypothalamus. Satiety signals are sent to central nervous system via vagus due to distension of the walls of digestive tract and secretion of cytokine signaling after meal digestion. Additionally leptin excreted from adipose tissue reflects the state of energy storage and affects the hypothalamus. The study presents the literature on hormonal regulation of feeding. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (4): 296–301)

Key words: obesity, regulation of feeding, ghrelin

Wstęp

Otyłość powstaje w wyniku nadmiernej podaży energii w stosunku do jej wydatkowania [1]. Pobór pokarmu i bilans energetyczny zależą od regulacji na poziomie podwzgórza, gdzie następuje integracja licznych bodźców pobudzających ośrodek głodu lub sytości. Ośrodek powstawania uczucia głodu znajduje się w jądrze pola podwzgórzowego bocznego (LHA, *lateral hypothalamic area*). Jego drażnienie elektryczne pobudza zachowania mające na celu zdobycie i spożycie pokarmu, a uszkodzenie prowadzi do jadłowstrętu. Ośrodek sytości zlokalizowano w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza (VMH, *ventromedial hypothalamus*). Jego doświadczalne zniszczenie powoduje nadwagę i otyłość, a pobudzenie elektryczne prowadzi do zahamowania przyjmowania pokarmu [2].

W obrębie podwzgórza zidentyfikowano liczne neuroprzekazniki, które biorą udział w regulacji bilansu energetycznego przez wpływ na powstawanie uczucia głodu i sytości oraz na zachowania żywieniowe. Niektóre

z nich, takie jak neuropeptyd Y (NPY), *agouti related peptide* (AgRP; produkt genu AgRP) i kannabinoidy pobudzają pobór pokarmu, inne, takie jak hormon α -melanotropowy (α -MSH) oraz transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (CART, *cocaine and amphetamine regulated transcript*) hamują przyjmowanie pokarmu [3].

Podwzgórze uczestniczy w regulacji zarówno częstotliwości, jak i wielkości spożywanych posiłków. Informacje otrzymywane przez ośrodkowy układ nerwowy (OUN) obejmują:

- sygnał o stanie odżywienia organizmu, docierający do podwzgórza na drodze hormonalnej za pośrednictwem leptyny, uwalnianej proporcjonalnie do ilości tkanki tłuszczowej w organizmie;
- sygnały związane z przyjmowaniem pokarmu — powstające w czasie głodzenia zapoczątkowują spożywanie pokarmu, a bodźce sytości hamują spożywanie posiłków.

W podwzgórzu odbywają się: integracja, przetworzenie, a następnie przesyłanie odpowiedzi do innych części OUN, a także do obwodowego układu nerwowego



Dr n. med. Piotr Kocelak, Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedra Patofizjologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: 0 32 252 60 91, e-mail: pkocelak@sum.edu.pl

drogą układów nerwowego, endokrynnego oraz bodźców humoralnych [4].

Przewód pokarmowy jest miejscem przyjmowania, trawienia i wchłaniania składników pożywienia. W wyniku wieloetapowego procesu powstają substraty metaboliczne, które są dostarczane do krążenia wrotnego i wątroby oraz całego organizmu, a gdy jest ich zbyt dużo, podlegają spichrzeniu w adipocytach [5].

Przebieg trawienia i wchłaniania jest bardzo precyzyjnie regulowany przez sygnały nerwowe (neurony lokalne i domózgowe) oraz hormonalne (endokrynnie i parakrynnie). Sygnały te koordynują poszczególne etapy trawienia, wchłaniania, przyczyniają się do powstania uczucia sytości i zaprzestania jedzenia i wpływają na ilość spożywanego pokarmu [5].

Sygnały powstające w wyniku wypełnienia przewodu pokarmowego oraz działanie substancji powstających w wyniku trawienia są odbierane przez zakończenia czuciowe włókien nerwu błędnego i przewodzone do ośrodków mózgowych. Jest to proces interocepcji, odbywający się za pośrednictwem aferentnych włókien nerwu błędnego. Następnie sygnały te ulegają integracji i modyfikacji w obrębie ośrodków mózgowych. Do ośrodków dochodzą również bodźce spoza układu pokarmowego, takie jak wpływ psychoemocjonalny lub stan odżywienia. Wszystkie te czynniki kształtują uczucie głodu i sytości oraz zachowania żywieniowe [5]. Z ośrodków mózgowych sygnały przekazywane są włóknami eferentnymi do przewodu pokarmowego, wpływając na jego funkcję. Jest to ruchowa część łuku odruchowego regulacji czynności przewodu pokarmowego.

Poposiłkowe uczucie sytości wynika z działania systemu jelitowego, składającego się z komórek uwalniających hormony (takie jak: cholecystokinina, peptyd glukagonopodobny typu 1, peptyd YY) po pobudzeniu przez bodźce mechaniczne oraz chemiczne [5]. Obecność pożywienia w żołądku powoduje pobudzenie receptorów mechanicznych oraz chemicznych i przesyłanie sygnałów do OUN drogą zakończeń nerwowych nerwu błędnego [6]. Wypełnienie żołądka hamuje dalsze przyjmowanie pokarmu niezależnie od zawartości elementów odżywczych [7].

Skład pokarmu odgrywa większą rolę regulacyjną w jelicie cienkim, pobudzając receptory znajdujące się w nerwie błędnym [8]. Sygnały nerwowe współdziałają z bodźcami endokrynnymi (cholecystokinina, peptyd YY, oksyntomodulina, glukagonopodobny peptyd 1, polipeptyd trzustkowy) uwalnianymi z przewodu pokarmowego w powstawaniu uczucia sytości po spożyciu pokarmu [5].

Wpływ hormonalnych sygnałów o stanie odżywienia organizmu na pobór pokarmu

Jednym z ogniw długiego sprzężenia zwrotnego dostosowującego łaknienie do ilości tkanki tłuszczowej jest leptyna.

W warunkach fizjologicznych leptyna przenika do OUN proporcjonalnie do stężenia w osoczu [9]. Receptory leptyny (Ob-Rb) odpowiedzialne za przekazywanie pobudzenia wewnątrzkomórkowego znajdują się w jądrze łukowatym, brzuszno-przyśrodkowym, bocznym, przykomorowym i nadwzrostkowym podwzgórza [10]. Głównym efektem działania leptyny przez te receptory jest zahamowanie syntezy oraz sekrecji NPY w jądrze łukowatym [11]. Neuropeptyd Y wykazuje silne działanie pobudzające pobór pokarmu [12]. Podawanie NPY — zarówno ciągle, jak i wielokrotnie — do komór mózgu szczurów powoduje hiperfagię oraz wzrost masy ciała, natomiast neutralizacja NPY powoduje hamowanie przyjmowania pokarmów [13]. Ponadto podawanie NPY prowadzi do obniżenia wydatku energetycznego przez stymulację enzymów w wątrobie oraz w białej tkance tłuszczowej biorących udział w lipogenezie (lipaza lipoproteinowa) oraz zahamowania układu współczulnego i termogenezy w brunatnej tkance tłuszczowej u szczurów [14]. Neuropeptyd Y hamuje także uwalnianie tyreoliberyny (TRH) oraz pobudza syntezę hormonu koncentrującego melaninę (MCH) [15], hamuje również uwalnianie gonadoliberyny (GnRH) [16], serotoniny [17], hormonu wzrostu, LH [18] oraz acetylocholiny i noradrenaliny [19] w zakończeniach nerwowych układu autonomicznego.

Leptyna zatem, hamując uwalnianie NPY, nie tylko hamuje łaknienie, ale również zwiększa wydatek energetyczny przez wzrost termogenezy, aktywuje lipolizę oraz hamuje lipogenezę.

Wpływ leptyny na zmniejszenie spożycia pokarmu nie ogranicza się do jej działania na uwalnianie NPY, zwiększa ona również bezpośrednio uwalnianie w jądrze łukowatym peptydów α -MSH oraz CART powstających z proopiomelanokortyny (POMC), które są neuropeptydami hamującymi pobór pokarmu. Hormon α -melanotropowy, działając przez receptor melanokortynowy typu 3 i 4, zmniejsza łaknienie bezpośrednio i pośrednio przez pobudzanie wydzielania TRH i kortykoliberyny (CRH) [20]. Ponadto leptyna hamuje uwalnianie AgRP w jądrze łukowatym, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia produkcji pobudzających łaknienie MCH i oreksyn w podwzgórzu. Leptyna zmniejsza również aktywność układu kannabinoidowego [15]. Należy tu podkreślić, że endokannabinoidy zwiększają

pobór pokarmu niezależnie od NPY, a ich działanie jest ukierunkowane głównie na hedonistyczny aspekt jedzenia, to znaczy chęć zwiększonego spożywania słodkich i smacznych pokarmów [21]. Leptyna hamuje aktywność układu kannabinoidowego w podwzgórzu przez zmniejszenie stężenia endokannabinoidów [22]. Jako że układ kannabinoidowy zwiększa też lipogenezę i odkładanie tłuszczu, aktywując lipazę lipoproteinową [23], tu również uwidacznia się niezależny od szlaku NPY wpływ leptyny na metabolizm obwodowy.

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że dokończone podawanie leptyny powoduje zmniejszenie spożywania pokarmu [24], natomiast jej niedobór zwiększa apetyt i prowadzi do otyłości [25]. U osób otyłych obserwuje się wyższe jej stężenie w surowicy, ponieważ produkcja leptyny jest proporcjonalna do ilości tkanki tłuszczowej w organizmie [9]. Wydaje się jednak, że u ludzi otyłych występuje leptynooporność, a co za tym idzie, dochodzi do osłabionego jej działania. Hipotezy dotyczące rozwoju leptynooporności u ludzi obejmują:

- istnienie wewnątrznacyniowego defektu (przeciwciała przeciwleptynowe, działanie antagonistów leptyny, zwiększona produkcja białek wiążących leptynę, jej przyspieszony rozpad i eliminacja z krążenia);
- defekt w systemie transportującym leptyny przez barierę krew–mózg;
- defekt sygnałowy [11].

U osób otyłych, u których dochodzi do zaburzenia odpowiedzi receptorowej na działanie leptyny lub niedoboru aktywnej leptyny, stężenie NPY jest zwiększone [26]. Może to być jedną z przyczyn hiperfagii obserwowanej u otyłych. Z drugiej strony upośledzenie hamującego działania leptyny na układ kannabinoidowy może przyczyniać się do odczuwania przez otyłych większej przyjemności ze spożycia ulubionego pokarmu.

Drugim ogniwem tego sprzężenia zwrotnego jest insulina, która również uczestniczy w przekazywaniu do podwzgórza informacji o spożyciu pokarmu, ponieważ bezpośrednim bodźcem zwiększającym jej uwalnianie jest przyjęcie pokarmu [27].

W OUN receptory insulinowe są zlokalizowane w jądrze łukowatym, przykomorowym, opuszcze węchowej, splocie naczyniowym i w pniu mózgu. Insulina, podobnie jak leptyna, działa jako bodziec sytości, hamuje uwalnianie NPY w jądrze łukowatym [28]. Ponadto insulina wywiera pośredni wpływ na regulację poboru pokarmu przez stymulowanie produkcji i uwalniania leptyny.

Efekty obwodowego działania insuliny są odmienne od działania ośrodkowego, ponieważ insulina powoduje nasilenie dokończonego transportu glukozy, syntezy białek, tłuszczów i glikogenu, przyspieszenie podzia-

łów komórkowych oraz zwiększenie ekspresji genów, co może przyczyniać się do zwiększenia masy ciała [29].

U osób otyłych często obserwuje się insulinooporność, która prawdopodobnie poza niekorzystnymi działaniami metabolicznymi może przyczyniać się do zaburzenia przekazywania sygnałów sytości w podwzgórzu, co z kolei może być przyczyną hiperfagii. Jednym z mechanizmów łączących oś długiego sprzężenia zwrotnego z sygnałami hormonalnymi uruchamianymi w odpowiedzi na przyjęcie pokarmu jest wpływ leptyny i insuliny na efektywność sycącego działania cholecystokininy (CCK), uwalnianej po spożyciu posiłku [30].

Sygnały hormonalne związane z przyjmowaniem pokarmu

Przewód pokarmowy jest ważnym organem endokrynym, wydzielającym liczne peptydy uczestniczące w regulacji poboru pokarmu. Należą do nich: zwiększająca pobór pokarmu grelina oraz hamujące pobór pokarmu peptyd YY (PYY), polipeptyd trzustkowy (PP), glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), CCK i oksyntomodulina (OXM). Sygnały przekazywane z przewodu pokarmowego powodują zmiany aktywności zlokalizowanych w podwzgórzu neuronów oreksygenicznych, wydzielających takie neurotransmitery, jak NPY i AgRP, oraz neuronów anoreksygenicznych, wydzielających POMC i CART.

Grelina, peptyd zbudowany z 28 aminokwasów, jest hormonem zwiększającym wydzielanie hormonu wzrostu w przysadce mózgowej i odgrywa rolę w homeostazie energetycznej organizmu [31].

Grelina jest wydzielana w sposób pulsacyjny przez komórki błony śluzowej dna żołądka [31] oraz w dalszej części przewodu pokarmowego [32]. Obecność grupy acylowej przyłączonej do seryny w pozycji 3 spełnia zasadniczą funkcję w uwalnianiu hormonu wzrostu oraz wywiera działanie oreksygenne [31].

Receptory dla greliny znajdują się w podwzgórzu, pniu mózgu, przysadce mózgowej, sercu, przewodzie pokarmowym i adipocytach [33]. Grelina stymuluje pobór pokarmu przez aktywację neuronów NPY/AgRP w jądrze łukowatym i neurony w części bocznej podwzgórza produkujące oreksyny [34]. Wykazano, że pobudzenie apetytu oraz wydzielanie hormonu wzrostu odbywa się przez działanie na nerw błędny; zablokowanie gałązek żołądkowych nerwu błędnego znosi działanie greliny [35].

W okresie głodu stężenie greliny w osoczu podwyższa się — powodując narastające uczucie głodu — i po przyjęciu pokarmu szybko się obniża [36]. W niektórych badaniach wykazano hamujący wpływ glukozy oraz

insuliny na uwalnianie greliny [37], w innych nie potwierdzono tych obserwacji [38]. Dożylnie podanie greliny u ludzi wpływa na zwiększenie apetytu i poboru pożywienia o około 28%, nie wpływając na poziom sytości [39].

Stężenie greliny w surowicy rośnie w stanach niedożywienia i w anoreksji [40]. Natomiast u osób otyłych stężenie greliny w surowicy jest niższe niż u osób szczupłych i koreluje ujemnie ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) [36]. Obserwowano zwiększenie stężenia greliny po redukcji masy ciała, co może być mechanizmem kontregulacyjnym, zapobiegającym dalszemu zmniejszeniu jej stężenia [41].

English i wsp. [42] zaobserwowali, że u ludzi otyłych przyjmowanie posiłków nie prowadzi do zmniejszenia stężenia greliny, przyczyniając się do zaburzonego odczuwania sytości po posiłku, co powoduje spożywanie przez nich zwiększonej ilości pokarmów.

Peptyd YY3-36, wraz z NPY i PP, należy do rodziny peptydów PP. Wszystkie te peptydy są 36-aminokwasowymi polipeptydami zawierającymi tyrozynę. Peptyd YY jest syntetyzowany i uwalniany z wyspecjalizowanych komórek L, zlokalizowanych głównie w dwunastnicy, w dalszej części jelita cienkiego i w jelicie grubym [43]. Wzrost stężenia PYY rozpoczyna się przed dotarciem składników pokarmowych do komórek L (w 15 minut po spożyciu pokarmu), co wskazuje na mechanizm nerwowy bądź endokryny zapoczątkowania uwalniania PYY. Wydaje się, że dalsze uwalnianie PYY jest wynikiem bezpośredniego działania pokarmu na komórki L, zwłaszcza węglowodanów i lipidów [44].

Szczytowe stężenie PYY występuje po około 60 minutach po spożyciu posiłku i jest zależne od liczby spożytych kalorii, a jego podwyższone stężenie utrzymuje się około 6 godzin [43]. Stężenie PYY jest najniższe rano na czczo, zaczyna rosnąć w czasie śniadania i osiąga maksymalne stężenie kilka godzin po obiedzie [5]. Peptyd YY wydaje się głównym czynnikiem hamującym apetyt po posiłku [45].

Wydzielenie PYY jest regulowane przez czynniki humoralne i nerwowe, jak również przez czynniki miejscowe, takie jak perystaltyka czy składniki pokarmowe w świetle jelita. Wykazano, że posiłki izokaloryczne składające się z tłuszczów silniej pobudzają wydzielanie PYY niż posiłki zawierające węglowodany czy białka [46].

Peptyd YY może zmniejszać łaknienie przez hamowanie motoryki jelit — bodźce są przekazywane aferentnymi włóknami nerwu błędnego [47] — oraz przez interakcję z receptorami podwzgórza [48]. Peptyd YY aktywuje hamujące receptory Y2 zlokalizowane presynaptycznie na neuronach uwalniających NPY. Pobudzenie ich prowadzi do zahamowania uwalniania NPY oraz wzmacnia aktywność neuronów POMC [49]. Zwiększenie uwalniania PYY powoduje także obniżenie stę-

żenia greliny, co dodatkowo może prowadzić do zmniejszenia łaknienia [48].

Batterham i wsp. [48] zaobserwowali niższe stężenie PYY w surowicy u osób otyłych w porównaniu ze szczupłymi i ujemną korelację między stężeniem PYY a BMI. Ponadto poposiłkowe uwalnianie PYY było niższe u osób otyłych niż szczupłych, mimo spożycia większej ilości kalorii. Dożylnie podanie PYY spowodowało podobne zahamowanie uczucia głodu oraz zmniejszenie spożycia kalorii przez 24 godziny po infuzji zarówno w grupie osób otyłych, jak i osób z prawidłową masą ciała.

Polipeptyd trzustkowy jest wydzielany głównie przez komórki zlokalizowane na obrzeżach wysp trzustkowych, przede wszystkim w odpowiedzi na spożycie posiłku, a jego stężenie jest proporcjonalne do liczby spożytych kalorii. Do innych czynników mogących wywierać wpływ na wydzielanie PP należą: stopień rozszerzenia żołądka, napięcie układu przywspółczulnego, stężenie glukozy oraz wpływ innych hormonów jelitowych [46].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że obwodowe podawanie PP u myszy zmniejsza pobór pokarmu przez hamowanie ekspresji NPY, spowalnia opróżnianie żołądka, zmniejsza zużycie tlenu i pobudza układ współczulny [50], natomiast podawanie ośrodkowe nasila apetyt oraz opróżnianie żołądka [51].

Polipeptyd trzustkowy podawany obwodowo u ludzi hamował apetyt, nie wpływając na opróżnianie żołądka, jego efekt utrzymywał się przez 24 godziny po podaniu i spowodował zmniejszenie spożycia kalorii o 21,8% [52].

Glukagonopodobny peptyd-1 i OXM — te dwa peptydy sytości powstają w efekcie posttranslacyjnej obróbki genu preproglukagonu w mózgu oraz w komórkach L jelit i trzustce. Glukagonopodobny peptyd-1 i OXM są uwalniane z komórek L w odpowiedzi na obecność kwasów tłuszczowych oraz węglowodanów w świetle jelita. Oksyntomodulina i GLP-1 są szybko unieczynniane przez peptydazę (DPP-IV). Okres półtrwania GLP-1 wynosi około 2 minut [53].

Działanie GLP-1 obejmuje: hamowanie wydzielania kwasu solnego, hamowanie opróżniania żołądka i zwiększanie uczucie sytości, pobudzanie poposiłkowego uwalniania insuliny, hamowanie uwalniania glukagonu, a przez wpływ na OUN zmniejszanie przyjmowania pokarmu [54].

U osób otyłych zaobserwowano niższe stężenie krążącego GLP-1 i zmniejszenie poposiłkowego wydzielania tego peptydu w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała [55].

Oksyntomodulina działa przez receptor dla GLP-1 [56]. Oksyntomodulina pobudza komórki jądra łuko-

watego [57] oraz prawdopodobnie zwiększa wydatek energetyczny [58]. Dodatkowo OXM obniża stężenie greliny [59].

Cholecystokinina jest wydzielana przez wyspecjalizowane komórki błony śluzowej dwunastnicy. Wzrost jej wydzielania obserwuje się szczególnie w odpowiedzi na spożycie białek i tłuszczów. Część wydzielanej CCK przenika do krwi i pobudza trzustkę i pęcherzyk żółciowy do wydzielania enzymów trawiennych do dwunastnicy. Cholecystokinina stymuluje również wydzielanie kwasu w żołądku, spowalnia opróżnianie żołądka przez zahamowanie fal w antrum oraz w dwunastnicy, pobudza motorykę jelita cienkiego oraz hamuje motorykę jelita grubego [60]. Uwolnienie CCK jest sygnałem nasycenia nakazującym zakończenie spożycia pokarmu u zwierząt, a jego podawanie zmniejsza zależnie od ilości podanego CCK przyjmowanie pokarmu u szczurów [61]. Wydaje się, że CCK może pobudzać receptory CCK-1 w obrębie zakończeń czuciowych aferentnych nerwu błędnego, a efekt sycący jest odwracalny po wykonaniu wagotomii [62]. Działanie CCK może w ten sposób przenosić się z dwunastnicy na przykład do żołądka, jak również bezpośrednio do pasma samotnego w OUN. Wykazano anorektyczne działanie podawanego dożylnie egzogenego CCK również u ludzi, zarówno u osób szczupłych, jak i otyłych [63]. W badaniach na zwierzętach z długotrwałym podawaniem CCK wykazano brak długotrwałego efektu zmniejszającego przyjmowanie kalorii z powodu rozwoju tolerancji na wysokie stężenia CCK [64]. Wielokrotne podawanie CCK nie zmniejsza ilości kalorii przyjętych przez szczury, ponieważ występuje kompensacyjny wzrost spożycia kalorii pomiędzy kolejnymi dawkami CCK [65].

W podsumowaniu należy podkreślić, że rozwój badań dotyczących hormonalnej regulacji przyjmowania pokarmów ma szczególne znaczenie, ponieważ nowe dane stwarzają potencjalne możliwości terapeutyczne. Jednakże wykazane powyżej liczne sieci powiązań pomiędzy neuroprzekaznikami a hormonami przewodu pokarmowego sugerują małe prawdopodobieństwo skuteczności monoterapii ukierunkowanej tylko na jeden z czynników regulujących pobór pokarmu.

Piśmiennictwo

- Zahorska-Markiewicz B. Otyłość. Poradnik dla lekarzy. Archi-Plus, Kraków 2002; 7–17.
- Anand BK., Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med* 1951; 24: 123–246.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr i wsp. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
- Thorens B. Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes* 2008; 32 (supl. 6): S62–S71.
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137–154.
- Mathis C, Moran T. H, Schwatz GJ. Load-sensitive rat gastric vagal afferents encode volume but not gastric nutrients. *Am J Physiol* 1998; 274: R280–R286.
- Phillips RJ, Powley TL. Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake. *Am J Physiol* 1996; 271: R766–R769.
- Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000; 16: 866–873.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML i wsp. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese women. *New Eng J Med* 1996; 334: 292–295.
- Baskin D, Breininger J, Schwartz M. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999; 48: 828–833.
- Bjorbaek C, Elmquist JK, Michl P i wsp. Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. *Endocrinology* 1998; 139: 3485–3491.
- Rohner-Jeanrenaud F. A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int. J. Obes.* 1995; 19: 514–534.
- Zarjevski N, Cusin I, Vettor R. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993; 133: 1753–1758.
- Billington CJ, Briggs JE, Harker S i wsp. Neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus: a center coordinating energy metabolism. *Am J Physiol* 1994; 266: R1765–R1770.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of the evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671–680.
- Plant TM, Shahab M. Neuroendocrine mechanisms that delay and initiate puberty in higher primates. *Physiol Behav* 2002; 77: 717–722.
- Schlicker E, Gross G, Fink K i wsp. Serotonin release in the brain cortex is inhibited by neuropeptide Y but not affected by ACTH1–24, angiotensin II, bradykinin and delta-sleep-inducing peptide. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991; 343: 117–122.
- Rettori V, Milenkovic L, Riedel M i wsp. Physiological role of neuropeptide Y (NPY) in the control of anterior pituitary hormone release in the rat. *Endocrinol Exp* 1990; 24: 37–45.
- Ren LM, Furukawa Y, Karasawa Y i wsp. Differential inhibition of neuropeptide Y on the chronotropic and inotropic response to sympathetic and parasympathetic stimulation in the isolated, perfused dog antrum. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 38–43.
- Korner J, Leibel R. To eat or not to eat — how the gut talks to the brain. *New Eng J Med* 2003; 349: 926–928.
- Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ i wsp. Effects of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 827–831.
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L i wsp. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822–825.
- Horvath T. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003; 112: 323–326.
- Campfield L, Smith F, Gulsez Y i wsp. Mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural network. *Science* 1995; 269: 546–549.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Chua SC, Chung WK, Wu-Peng XS i wsp. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB leptin receptor. *Science* 1996; 271: 994–996.
- Bagdade JD, Bierman EL, Porte D Jr. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46: 1549–1557.
- Kalra SP, Dube MG, Pu MG i wsp. Interacting appetiteregulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Rev* 1999; 20: 68–100.
- Salle A, Ryan M, Guilloteau G i wsp. Glucose control-related and non-glucose control-related effects of insulin on weight gain in newly insulin-treated type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2005; 94: 931–937.
- Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL i wsp. Synergy between leptin and cholecystokinine (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997; 18: 1275–1278.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y i wsp. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H i wsp. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255–4261.
- Petersenn S. Structure and regulation of the growth hormone secretagogue receptor. *Minevra Endocrinol* 2002; 27: 243–256.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y i wsp. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198.
- Murray CD, Booth CE, Bulmer DC i wsp. Ghrelin augments afferent response to distension in rat isolated jejunum. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 1112–1120.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS i wsp. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714–1719.

37. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H i wsp. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 391–395.
38. Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes* 2003; 52: 16–20.
39. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA i wsp. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5992.
40. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E i wsp. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 669–673.
41. Hansen TK, Dall R, Hosoda H i wsp. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 203–206.
42. English PJ, Ghatei MA, Malik IA i wsp. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2984.
43. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ i wsp. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89: 1070–1077.
44. Imamura M. Effects of surgical manipulation of the intestine on peptide YY and its physiology. *Peptides* 2002; 23: 403–407.
45. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418: 595–597.
46. Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals. III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol* 2004; 286: G693–G697.
47. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3576–2582.
48. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM i wsp. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. *N Eng J Med* 2003; 349: 941–948.
49. Batterham RL, Cowley MA, Low MJ i wsp. Gut hormone PYY(3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650–654.
50. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H i wsp. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124: 1325–1336.
51. Katsuura G, Asakawa A, Inui A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides* 2002; 23: 323–329.
52. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA i wsp. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989–3992.
53. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagons-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.
54. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA i wsp. Glucagon-like peptide 17–36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300–1304.
55. Verdich C, Toubro S, Buemann B i wsp. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety — effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1206–1214.
56. Dakin CL, Small CJ, Park AJ i wsp. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol* 2002; 283: E1173–E1177.
57. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL i wsp. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004; 145: 2687–2695.
58. Meeran K, O’Shea D, Edwards CM i wsp. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7–36) amide or exendin-(9–39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 244–250.
59. Cohen MA, Eblis SM, Le-Roux C. i wsp. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696–4701.
60. Little J, Horowitz M, Feinle-Bisset C. Role of cholecystokinin in appetite control and body weight regulation. *Obes Rev* 2005; 6: 297–306.
61. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488–495.
62. Smith GP, Jerome C, Cushin BJ i wsp. Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science* 1981; 213: 1036–1037.
63. Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J i wsp. Cholecystokinin decreases food intake in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 154–160.
64. Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302: 703–706.
65. West DB, Frey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol* 1984; 246: R776–R787.