

Az étvágy centrális és perifériás szabályozása: elméleti megalapozások és terápiás felhasználások I.

Kun Imre Zoltán

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Endokrinológiai Klinika

Reglarea apetitului prin mecanisme centrale și periferice: fundamentare teoretică și utilizări terapeutice I.

Peste 1 miliard de oameni au exces ponderal, iar mai mulți de 300 milioane sunt obezi. *Hipotalamusul* este cel mai important centru de reglare a apetitului, în primul rând *nc. arcuat* (ARC), având în compoziție neuroni *orexigeni* care coexpresează *NPY/AgRP* (neuropeptide Y/Agouti gene-related protein) și neuroni *anorexigeni* *POMC/CART* (pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-related transcript). ARC are conexiuni cu ceilalți nuclei hipotalamici, sistemul mezolimbic și scoarța cerebrală. Trunchiul cerebral (*complexul vagal dorsal*), pe calea n. vag, primește căi neuronale aferente din tractul digestiv și trimite căi eferente la hipotalamus, în primul rând la ARC. La centrele hipotalamice și la trunchiul cerebral ajung *semnale hormonale peptidice* din *tubul digestiv* (ghrelină, CCK, GLP-1, oxyntomodulină, PYY, polipeptidă pancreatică), *insulina* din pancreasul endocrin, *adipokinele* din țesutul grăsos (leptină etc.) – corelate cu reglarea apetitului, a greutății corporale și a ingestiei calorice. Înțelegerea mai aprofundată a acestor căi neuronale și peptide va permite, probabil, în viitor, obținerea unor medicamente mai eficiente în tratamentul obezității.

Cuvinte cheie: hipotalamus, trunchiul cerebral, orexigeni, anorexigeni, hormonii tubului digestiv și adipokine

The central and peripheral regulation of appetite: theoretical bases and therapeutic use I.

Over 1 billion people worldwide are overweight and over 300 million are obese. The hypothalamus is the main centre of the brain controlling appetite, primarily the arcuate nucleus (ARC), having in composition orexigenic neurons coexpressing NPY/AgRP (neuropeptide Y/Agouti gene-related protein) and anorexigenic ones with POMC/CART (proopiomelanocortin /cocaine- and amphetamine-related transcript). There are projections from the ARC to other hypothalamic nuclei, as well as to mesolimbic system and the cerebral cortex. The brainstem (the dorsal vagal complex) receives vagal afferents from the gut and has projections to the hypothalamus, particularly the ARC. The hypothalamus and the brainstem have direct access to circulating gut hormones (ghrelin, CCK, GLP-1, oxyntomodulin, PYY, pancreatic polypeptide), to insulin from endocrine pancreas, to adipokines (leptin etc.) secreted by adipose tissue – correlated with satiety, adiposity and caloric intake regulation. Identifying in the future of potential therapeutic targets for the treatment of obesity relies on fully understanding these pathways and peptides.

Keywords: hypothalamus, brainstem, orexigens, anorexigens, gut hormones and adipokines

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (1): 6-16

www.orvtudert.ro

Az elhízás epidemiológiája

Az EVSz 2002-es adatai alapján több mint 1 milliárd ember túlsúlyos, s az elhízottak száma 300 millió felett van [49]. Az eltelt idő alatt a helyzet csak rosszabbodott. Egy két évvel ezelőtti felmérés szerint az európai populációnak mintegy 50%-a tekinthető túlsúlyosnak, míg 2005-ös adatok alapján az Amerikai Egyesült Államok felnőtt lakosságának többsége elhízott vagy túlsúlyos. Az elhízás egyre inkább érinti a fiatalabb korosztályokat, sőt a gyermekeket is. Az Egyesült Királyságban az utóbbi 25 évben az elhízás több mint 3-szorosára nőtt, a gyermekeknél pedig az utolsó évtizedben megháromszorozódott [21]. Egyetlen kiló súlynövekedés a szív-érrendszeri betegségek kockázatát 3,1%-kal növeli, míg a diabetesét 4,5-9%-kal [1]. Az elhízott felnőttek 80%-a egy vagy több társult betegségben is szenved, így cukorbetegségben, dyslipidaemiában, magasvérnyomásban, szív-érrendszeri megbetegedésben, ill. rákos betegségekben [5, 36]. Az elhízással közvetlen kapcsolatba hozható halálozások becsült száma évente 320 ezer Európában és 300 ezer az AEÁ-ban [21].

Dr. Kun Imre Zoltán

540095 Marosvásárhely –Târgu Mureș, str. Grigorescu 29/8
e-mail: kunimre@gmail.com

A „takarékos gén” elmélet

A magas kalóriatartalmú ételek bevitele és a mozgáshiány mellett az elhízás létrejöttében fontos szerepe van az öröklöttségnek. Egyesek szerint az *alváshiány* és ennek a *tápcsatorna hormonjaira* kifejtett hatásai szintén hozzájárulnak az elhízáshoz [43]. Az emberi faj fejlődése során kialakult egy „felhalmozó genotípus” amely lehetővé tette a túlélést tartós éhezés körülményei közt. Olyankor viszont, amikor bőséges táplálékbevitelre van lehetőség, ez a genotípus előnytelen, mert elhízást eredményez [38, 43]. A genetikai tényezők szerepét az elhízás létrejöttében egyesek 60-84%-ra becsülik [43].

Az energiaegyensúly biztosításában számos **központi és perifériás idegrendszeri** tényező szerepel, így *agykérگی, emocionális és jutalmazó* mechanizmusok. Előbb az étvágy szabályozásában szereplő *centralis* mechanizmusokat, s ennek keretében a *hypothalamust*, s annak különböző régióit tárgyaljuk részletesen: elsősorban a *nc. arcuatust*, majd a *nc. paraventricularist*, a *lateralis hypothalamust*, a dorso- és ventromedialis magvakat, ismertetve a rájuk ható endogén orexigén és anorexigén neuromediátorokat és -modulátorokat. Ezután, röviden, a *limbic rendszer* következik, mely az étvágy szabályozásban lényeges, ún.

„reward” (jutalmazó) mechanizmusokat biztosítja, főleg az *endocannabinoidok* révén. Az utóbbi években bebizonyosodott a *hypothalamus-agytörzs* közötti együttthatások fontossága is.

Az étvágy szabályozásban a **hypothalamus** rendelkezik központi integráló szereppel. Ide futnak be a felszálló impulzusok az agytörzsből, a tápcsatornából s az zsírszövetből és innen indulnak ki az efferens ingerületek, amelyek modulálják a táplálékfelvételt és az energialeadást. Az étvágy hypothalamicus kontrolljának megvalósításához elengedhetetlenek a *zsírszöveti* és *glucostaticus* szignálok, főleg a *leptin*, ill. az *insulin* révén. A másik alapvető információforrást a *tápcsatornában* keletkező étvágy szabályozó *hormonális* tényezők, így a *cholecystokinin*, a *GLP-1*, az *oxyntomodulin*, a *ghrelin*, a *PYY* és a *pancreas* polypeptid jelentik.

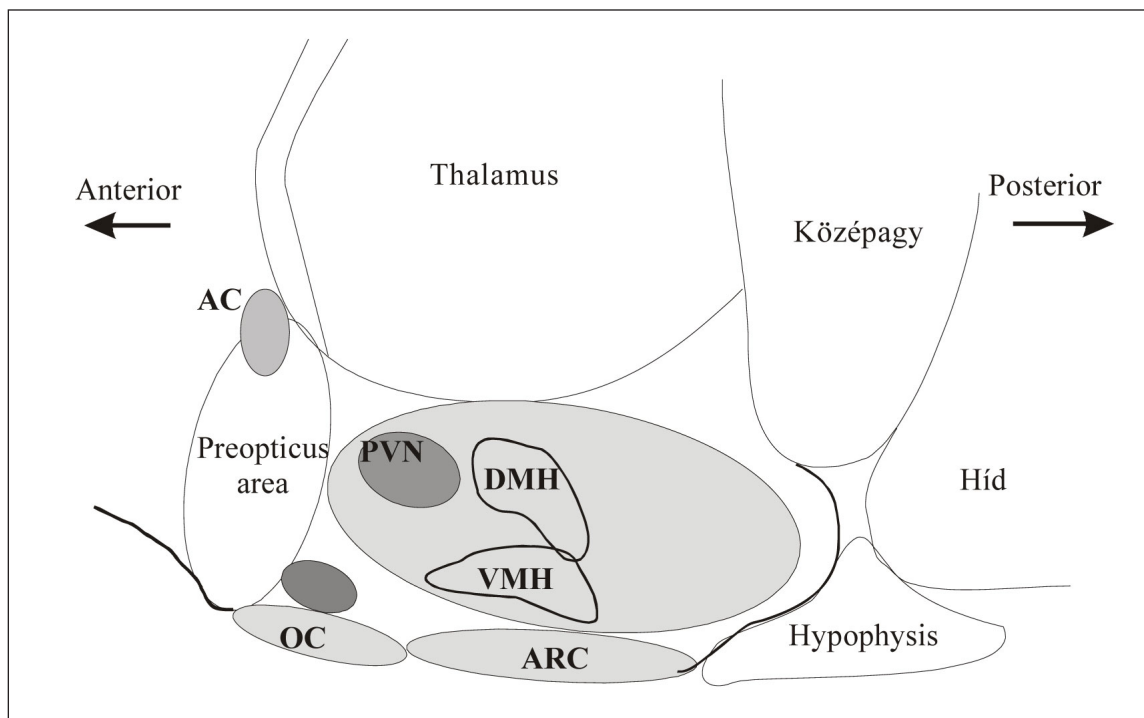
A *hypothalamus* különböző magcsoportjainak más és más szerepe van ezekben a folyamatokban. A korai lesionális vizsgálatok a kettős központ hypothesisre vezettek, amely szerint a *ventromedialis* rész a jóllakottság, míg a *hypothalamus lateralis* zónája az étvágy központja. Ma már ezt az elképzelést felváltotta a *neuronhálózatok* koncepciója. Ezeket a hálózatokat befolyásolják a különböző orexigén és anorexigén mediátorok. Az elkövetkezendőkben ezt az új szemléletet ismertetjük, aktuális iro-

dalmi adatok alapján [11, 13, 14, 23, 29, 43, 47].

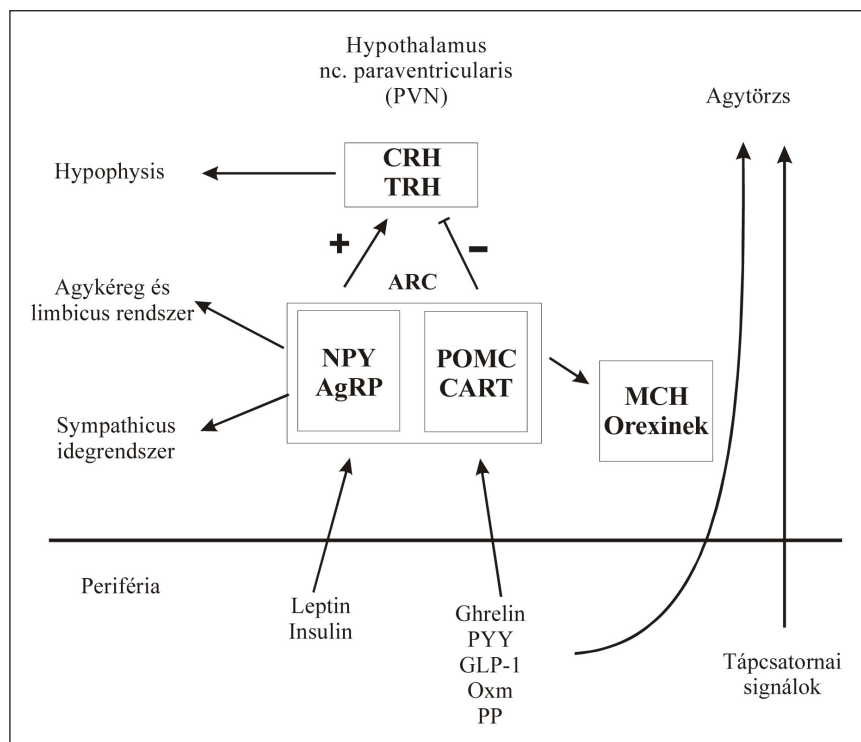
Az étvágy szabályozásban résztvevő hypothalamicus régiók

Nucleus arcuatus

A *nc. arcuatus* központi szerepet tölt be az étvágy szabályozásában. Léziója (pl. egérkísérletekben) elhízást és hyperphagiát okoz. A *nc. arcuatus* szintjén a *vér-agy gát* részben átjárható, ezért képes felfogni a perifériáról érkező jelzéseket, akár peptid-molekulák formájában is. Főleg a *nc. arcuatus* két idegsejt-populációja fontos a táplálkozás szabályozásában. Az egyik populáció a *nc. arcuatus mediálisabb* elhelyezkedésű régiójában található, amely *serkenti a táplálékfelvételt*, *Y-neuropeptidet (NPY)* és *Agouti-related peptidet (AgRP)* koexpresszálva. A laterálisan elhelyezkedő másik neuroncsoport viszont *gátolja a táplálékfelvételt*, *kokain- és amfetamin-szabályozott transcript*-ot (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript – CART*), ill. *proopiomelanocortint (POMC)* koexpresszálva. A két sejtpopulációból induló idegi projekciók kapcsolatban állnak az étvágy szabályozásban résztvevő egyéb hypothalamicus régiókkal, így a *nc. paraventricularis*-szal, a *nc. dorsomedialis*-szal és a *lateralis*



2. ábra. Az étvágy szabályozásban szerepet játszó hypothalamicus magcsoportok rágcsőaggyban (ARC: *nc. arcuatus*; PVN: *nc. paraventricularis*; DMH: *nc. dorsomedialis*; VMH: *nc. ventromedialis*; OC: *chiasma opticum*; A *nc. ARC mediális* helyzetű *orexigen (NPY/AgRP – neuropeptid Y/Agouti gén-related protein)* és *lateralis, anorexigen (POMC/CART – proopiomelanocortin/cocain- és amfetamin-regulated transcript)* koexpresszáló neuronokat tartalmaz. A *nc. ARC*-ból a hypothalamus más magcsoportjaira, a mesolimbicus rendszerre s az agykéregre vetülnek projekciós rostok; a *nc. paraventricularis* átkapcsoló mag. Az *oldalsó hypothalamicus area* *orexigen* jellegű (*melanin-koncentráció hormon – MCH* és *orexinek* révén), míg a *ventro- és dorsomedialis* magvak *anorexigének*



1. ábra. Az étvágy szabályozás vázlatos ábrázolása. A tápcsatorna és a zsírszövet hormonjainak hatása a nc. arcuatus neuronjaira; az orexigén és anorexigén neuronok integrált válasza. (ARC: nc. arcuatus; PVN: nc. paraventricularis; LHA: oldalsó hypothalamicus area; CRH: corticotrop releasing hormone; TRH: thyrotropin releasing hormone (részben az energialeadás integrációjában szerepel); NPY: neuropeptide Y; AgRP: agouti related peptide; POMC: proopiomelanocortin; CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript; MCH: melanin concentrating hormone; CCK: cholecystokinin; GLP-1: glucagon-like peptide-1; PYY: peptide YY; Oxm: oxyntomodulin; PP: pancreatic polypeptide.)

hypothalamicus areával. Az így kialakult neuronális hálózat működésére hatnak a perifériás szignálok, pl. a *leptin* vagy az *insulin*. Előbb a *táplálékfelvételt* fokozó (orexigen) peptideket, az *Y-neuropeptidet* (NPY) és az *Agouti-related peptidet* (AgRP) tárgyaljuk, majd a főleg gátló hatású *kokain- és amfetamin-szabályozott transcript*-ot (CART), és a *proopiomelanocortint* (POMC).

Az NPY-t expresszáló neuronok nagytöbbsége a nc. arcuatusban helyezkedik el, ezek 95%-a AgRP-ot is tartalmaz [4]. Ugyanakkor az NPY/AgRP-neuronok sűrűsége számottevő a nc. paraventricularis, a nc. dorsomedialis és a lateralis hypothalamicus area szintjén is, és úgy tűnik, hogy ezek az NPY kifejezett orexigén hatásának fő célpontjai. Az NPY ismételt napi adagolása chronicus *hyperphagiát* és *testsúlygyarapodást* okoz. Az NPY-nak ötféle receptora van (Y1-5), orexigén hatása elsősorban az Y1- és Y5-receptorokon át valósul meg. Ehhez a hatáshoz hozzáadódik az AgRP antagonista jellegű kötődése az anorexigén MC3- és az MC4-receptorokhoz, a nc. paraventricularis szintjén. Az NPY localis felszabadulása a nc. arcuatusban pedig *gátolja* az ugyancsak anorexigén POMC-neuronokat. Az NPY-szignált közvetítő pályák aktívan résztvesznek az étvágy *noradrenerg* és *serotoniner*g szabályozásában is. Az NPY/AgRP-neuronok *ablációja* felnőtt egerekben *csökkenti a táplálékfelvételt és a testsúlyt*.

A *kokain- és amfetamin-szabályozott transcript*-ot (CART) eredetileg patkányagyból izolálták, expresszióját a kokain és az amfetamin acut adása fokozza

[28]. A nc. arcuatusban levő CART-neuronokat a leptin aktiválja, nagyrésztük POMC mRNS-t is tartalmaz [15]. Állatkísérletek bizonyították, hogy az intracerebroventricularisan (icv) adott CART *gátolja*, míg a CART-antiserum serkenti a *táplálékfelvételt*, s így feltételezték, hogy a CART endogén táplálkozás-gátló peptid. A III. agykamrába fecskendezett CART anorexigén hatása *csökkent*, ha a liquor cerebrospinalis közlekedését lezárták a III. és a IV. agykamra között, amely arra utal, hogy a CART anorexigén hatása *inkább az agy hátsó régiói és kevésbé a hypothalamus szintjén* érvényesül. A CART-hiányos egerek táplálkozása és testsúlya viszont nem változik számottevően normális táplálékbevitel mellett, sőt a nc. arcuatusba vagy a nc. ventromedialisba direkt befecskendezett CART jelentős mértékben fokozza a *táplálékfelvételt*. Mindez arra utal, hogy a hypothalamusban különböző neuronhálózatok léteznek, amelyekben a CART anorexigén vagy orexigén jelzésként viselkedik.

A POMC és a belőle keletkező melanocortinok *gátolják a táplálékfelvételt*. A humán POMC-gén homozygota *mutációi* korán jelentkező elhízást, mellékvesekéreg-elégtelenséget és vörös hajpigmentációt eredményeznek. A heterozygota mutációk szerepet játszhatnak az elhízás egyes öröklött formáiban. A POMC-t a PC₁ és PC₂ prohormon-konvertáz enzimek hasítják, többek között melanocortinokra is. A PC₁ congenitalis hiánya szintén elhízást eredményez. A melanocortinok a G-proteinekhez kötött melanocortin receptorokhoz (MC-R) kapcsolódva fejtik ki hatásukat. Az eddig kimutatott ötféle MC-R

közül az agyszövetben csak az MC3-R és az MC4-R expresszálódik, az MC4-R főleg a hypothalamusban, elsősorban a *nc. paraventricularis*ban. A melanocortinok, így az α -melanocyt-stimuláló hormon (α -MSH), az MC4-receptorokat izgatva gátolják a táplálékfelvételt, míg a receptorok célzott deléciója egerekben hyperphagiát és elhízást eredményez [20]. Mindez az MC4-R étvágycsökkentő szerepére utal. Az MC3-R szerepe kevésbé tisztázott, valószínűleg autoreceptorként működik az agyi melanocortin-hálózat feedback regulációjában. Az MC3-R-knockout egerek elhíznak, izomzatuk csökken.

A humán elhízások terén az MC4-receptor mutációi felelősek a korai életkorokban jelentkező súlyos formák 6%-áért [16]. Eddig kb. 90 különböző mutációt hoztak kapcsolatba az elhízással. Vannak próbálkozások MC4-R agonisták terápiás alkalmazására is. Ugyanakkor az MC3-R mutációját észlelték morbid elhízásban.

Az Agouti-related peptide endogén antagonistaként viselkedik az MC3- és az MC4-receptorokkal szemben [39]. Az icv adott α -MSH patkányokban csökkenti az étvágyat, de ezt a hatást meggátolja az egyidejűleg bevitt AgRP. Az AgRP fokozott expressziója, az MC4-R-hiányos egerekhez hasonlóan, hyperphagiát és elhízást okoz. Ezek a tények arra utalnak, hogy a melanocortin neuronok „tónusosan” gátolják a táplálékfelvételt.

A prokineticin-2 egy hypothalamicus neuropeptid, mely icv a *nc. arcuatus*ba adva, hatékonyan csökkentette a táplálékfelvételt, növelte a c-fos expresszióját a POMC-neuronokban, vagyis részben a melanocortin-rendszeren keresztül hat. Az AgRP icv együttadása megszüntette anorexiát okozó hatását [18].

A melanocortin-rendszernek szerepe lehet a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely működésében is (a melanocortin-receptorokat blokkoló AgRP 83-132 serkenti az LHRH felszabadulást [44], significansan emelve a plasma gonadotropin szintjét) és az étvágy kapcsolatát jelentheti a reproductív funkciókkal. Az AgRP 83-132 gátolja viszont a TRH-TSH-pajzsmirigy tengelyt [17].

Nucleus paraventricularis

A *nc. paraventricularis* a harmadik agykamra tetejének mindkét oldalán található, és az NPY, AgRP és a melanocortin szignálok felfogásában és integrálásában fontos. Szinte minden ismert orexigén peptid (NPY, AgRP) serkenti a táplálkozást, ha a *nc. paraventricularis*ba fecskendezik. A *nc. arcuatus* NPY/AgRP- és POMC-neuronjai kapcsolatba kerülnek a *nc. paraventricularis* CRH- és TRH-tartalmú idegsejtjeivel, míg az α -MSH-rostok a TRH-neuronokon végződnek. A TRH-neuronok a *nc. dorsomedialis*ból is kapnak rostokat [33].

A CRH és a TRH így részt vesz az energiamérleg szabályozásában, befolyásolva a táplálékfelvételt és az

energiafelhasználást. A *nc. paraventricularis* szerepe az energiamérleg regulációjában főleg abban áll, hogy a *nc. arcuatus*ból jövő információkat továbbítja az étvágy szabályozásában szereplő egyéb agyi régiók felé.

Az oldalsó hypothalamus

Magába foglalja az oldalsó hypothalamicus areát (LHA) és a perifornicalis hypothalamust. A lateralis hypothalamicus area a *nc. arcuatus*ból jövő neuronális projekciók fontos célpontja. Orexigen hatású melanin-koncentrálnó hormont (melanin-concentrating hormone – MCH) és orexineket tartalmaz. Az NPY-, az AgRP- és az α -MSH-neuronok a lateralis hypothalamicus areában végződnek [4], és az MCH- és orexin-expresszáló neuronokhoz kapcsolódnak. Az MCH-rostok kivetítődnek az agykéregbe és a gerincvelőbe, az étvágy ellenőrzésében és az energiafelhasználásban betöltött szerepük kapcsán. Az MCH-neuronok egyik subpopulációja CART-ot expresszál és főleg a nyúltvelőre vetül, míg a CART-hiányos MCH-rostok az előagyba jutnak. A lateralis hypothalamicus area laesiója kapcsán csökken a testsúly, tehát ez egy „táplálkozási centrum” amely a *nc. ventromedialis* jelrendszerének gátló ellenőrzése alatt működik.

Két MCH-receptor ismert: MCH-R1 és MCH-R2. Az oldalsó agykamrákba fecskendezett MCH patkányokban fokozza a táplálékfelvételt, és az éhezést serkenti az MCH mRNS-expressziót. Az MCH-t fokozottan expresszáló transzgen egerek elhíznak. Az orexin A és B két receptoron át, az OX-1R és X-2R útján hat, icv adásuk fokozza a táplálékfelvételt. Sajátos helyzetük van az étvágy, az alvás és a neuroendocrin kontroll összekapcsolásában [45].

A két következő magcsoport, a *nc. dorsomedialis* és *ventromedialis* gátolja a táplálékfelvételt, azaz jóllakottságérzést váltanak ki.

Nucleus dorsomedialis

A *nc. dorsomedialis* destructiója hyperphagiára és elhízásra vezet, habár kevésbé kifejezetten mint a *nc. ventromedialis* laesiója. A *nc. dorsomedialis* sok NPY- és α -MSH-végződést tartalmaz, amelyek a *nc. arcuatus*ból erednek. A *nc. dorsomedialis*ban az α -MSH-rostok szorosan az NPY-neuronok mellett helyezkednek el. Az α -MSH supprimálhatja a *nc. dorsomedialis*ban az NPY-gén expresszióját, gátló interneuronok, feltehetően GABA-erg neuronok közvetítésével. Feltételezik, hogy ha a *nc. arcuatus*ból kevesebb POMC-mennyiség jut ide, csökken a jelátvitel az MC4-R-on, ez pedig mérsékli a *nc. dorsomedialis* NPY-neuronjainak GABA-erg gátlását, következésképp fokozódik az NPY mRNS-expressio. Éhezés idején nem emelkedik az NPY-szint a *nc. dorsomedialis*ban, ellentétben a *nc. arcuatus*ban és a *nc. paraventricularis*ban észlelt megnövekedett NPY-szintekkel. Feltételezik, hogy részben az MC4-R

gátlásának tulajdonítható a leptin közvetítette jelátvitel elmaradása a nc. dorsomedialis NPY-neuronjaira, lévén hogy leptin-hiányos ob/ob-egerekben emelkedett NPY mRNS-t mutattak ki a nc. arcuatusban, de ezt nem észlelték a nc. dorsomedialisban.

A *cholecystokinin* (CCK) *modulálja az NPY-jelközvetítést* és következőképp befolyásolja a táplálékfelvételt. Immunhisztokémiai vizsgálatok bizonyították, hogy a nc. dorsomedialis neuronjaiban a CCK-1-receptorok és az NPY kollokalizáltak, és a nc. dorsomedialisba fecskendezett CCK csökkenti az NPY-gén expresszióját és így gátolja a *táplálékfelvételt* patkányokban [2]. Tehát, az NPY különbözőképpen befolyásolhatja az étvágy szabályozást, attól függően, hogy melyik agyi szignálvonalon hat.

Nucleus ventromedialis

A nc. ventromedialis *laesiója* esetén gyorsan kialakul a *hyperphagia* és az *elhízás*, arra utalva, hogy a nc. ventromedialis *jóllakottsági központ*, és visszaszorítja az étkezést. Ez a mag nagyszámú glucose-érzékeny neuront tartalmaz, amelyek a vér glucose-szintjére válaszolnak. Számos *hisztamin-, dopamin-, szerotonin- és GABA-neuron* is található itt, amelyek a táplálkozással kapcsolatos stimulusokra reagálnak. A nc. ventromedialis neuronprojekciókat *kap a nc. arcuatus NPY-, AgRP- és POMC-pályáitól*. A neuronok túlélésében fontos *agyi eredetű neurotrop faktor (brain-derived neurotrophic factor – BDNF)* nagy mennyiségben képződik a nc. ventromedialisban. Ez a neurotrophin család tagja, és a TrkB-receptorhoz kötődik. Receptorának *mutációja* esetén *súlyos elhízásról* számoltak be. Az oldalsó agykamrába adott BDNF csökkenti a táplálékfelvételt és a testsúlyt. Nemrég írták le, hogy a nc. arcuatus POMC-neuronjai, a nc. ventromedialis BDNF-idegsejtjeit stimulálva, csökkentik a táplálékfelvételt.

Újabb adatok szerint a nc. ventromedialis *hypothalamicus étvágy szabályozó régió*, amelyben részt vesz a T_3 is. A perifériásan adott T_3 növeli az étvágyat patkányoknál, anélkül, hogy megzavarná az energiaszabályozást, és aktiválja a neuronokat a nc. ventromedialisban [27]. Az agyban a T_3 elsősorban a thyroxinból származik és a 2 típusú deiodinase (D_2) hatására keletkezik. A nc. ventromedialisba fecskendezett T_3 ugyancsak *stimulálja a táplálékfelvételt*, ezért feltételezik, hogy a D_2 -közvetítette intrahypothalamicus T_3 -termelés modulálhatja az étvágyat. *Hyperthyreosis* esetén a *fokozott étvágyért* ez a mechanizmus lehet felelős [27].

Jutalmazási mechanizmusok és a hypothalamicus étvágy szabályozás

A jutalmazási mechanizmusok nagy szerepet játszanak az étvágy szabályozásban és úgy tartják, hogy ebben főleg az agy *mezolimbicus* rendszere vesz részt. A feltételes íz-aversió (conditioned taste aversion) és

laesionalis kísérletek alapján az *orbitofrontalis cortexet* és az *amygdalát* tartják fontosnak az *élelem felismerésében* és megtapasztalásában, így befolyásolva a táplálékfelvételt. A kellemes és kellemetlen *szagok* különböző régiókat aktiválnak az orbitofrontális cortexben és a gyrus cinguliban, amelyeknek direkt kapcsolatai vannak a hypothalamusszal. A nc. *accumbens* és más jutalmazási hálózatok (a *hippocampus* és a medialis előagyi köteg) nagy mértékben expresszálnak CB1-receptorokat. Az endocannabinoidok gátolják a nc. accumbens kérgi részében levő neuronok excitáló jelmemeneteit.

Endocannabinoidok

Az endocannabinoidok *orexigén* hatást fejtenek ki a CB1-receptorokon át a központi idegrendszerben [9]. A CB1-receptorok *blokkolása gátolja a táplálékfelvételt és súlycsökkenést okoz* rágcsálókban [40]. A CB1-antagonisták (pl. *rimonabant*) *testsúlycsökkentő* hatása kifejezett elhízott állatokban és használják a humán obezitás kezelésében is. A CB1-receptorok a legsűrűbben előforduló G-proteinhez kötött receptorok emlősgagyban, és főleg az étvágy szabályozásban kulcsszerepet betöltő *hypothalamicus areákban* (pl. a nc. ventromedialisban) expresszálnak. Elsősorban a *presynapticus* axonvégződéseken helyezkednek el, és aktiválódásuk a postsynapticus neuronok által termelt és felszabadított endocannabinoidok útján, retrográd módon, történik.

Éhezés idején a hypothalamicus endocannabinoidok *szintje nő*, a táplálékfelvétel után pedig csökken [24]. Direkt a nc. ventromedialisba adott cannabinoidok serkentik a táplálékfelvételt [22], ezt a hatást gátolja az előzetesen befecskendezett CB1-receptorantagonista. A hypothalamicus endocannabinoidok a CB1-receptorokon keresztül fokozzák az étvágyat, szabályozván az anorexiigén és orexiigén neuropeptidek expresszióját és felszabadulását. Az endocannabinoidok-indukálta *hyperphagia* mechanizmusaiban részt vesznek a jutalmazási folyamatok, és a hypothalamus szintjén a jól ismert étvágy modulálók, így a leptin [12], a glucocorticoidok [31] és a melanocortinok [32].

Újabb vizsgálati eredmények érdekes kapcsolatot mutattak ki az *endocannabinoid-rendszer és a CART* közt. Egy *cannabinoid-agonista*, a HU-210 adása egérben *növelte* a nc. arcuatus, a dorsomedialis és az accumbens széli részének *CART-immunoreaktivitását* [40]. Ugyanakkor a CB1-antagonista rimonabant nem képes gátolni a táplálékfelvételt CART-hiányos egérnél [40]. Hasonlóképpen, az endocannabinoid *anandamid in vivo* anyagcserejéért felelős zsírsavamid-hydrolase (FAAH) hiánya esetén egereknél az étvágy-szabályozásban szereplő különböző agyi régiók (pl. nc. arcuatus és dorsomedialis) csökkent CART-immunoreaktivitást mutatnak. Ha FAAH-hiányos

egereket rimonabanttal kezelnek, a CART-szint a kontroll vad-típus irányába emelkedik [40].

A másik érdekes interakció az *endocannabinoid-rendszer* és az *opioidok* között áll fenn. Így, az *endocannabinoidok orexigen hatásait* az opioid-antagonista *naloxon csökkenti* [48]. Ez a kölcsönhatás a *nc. paraventricularis* szintjén valósul meg: a rimonabant csak akkor volt képes a morphin okozta táplálék-fogyasztást csökkenteni, ha az opioidot direkt a *nc. paraventricularis*ba fecskendezték, míg a *nc. accumbens* szintjén hatástalan volt.

A jutalmazó idegpályákat *DA-erg*, *5-HT-erg*, *NA-erg*, *opioiderg* rostok alkotják, melyek a hátsó és a középagyat kötik a *hypothalamusszal*; ezek mindenike befolyásolja az étvágyat, ha a *hypothalamicus* magvakba fecskendezik [19, 30, 46]. Ugyanakkor a *nc. arcuatus orexigen* NPY- és anorexigen POMC-neuronjai vetületi rostokkal rendelkeznek az egész agyban, beleértve a *raphe magvak szerotoninerg* rendszerét, s a jutalmazó mezőket, pl. az *amygdalát*.

Különben a *neurotranszmitterek* szerepét az étvágy-szabályozásban sokkal hamarabb felismerték, mint a peptidekét. Hatásmechanizmusait azonban nehezebben és csak részben sikerült tisztázni, hiszen ezek többféle receptoron hatnak és hatásai a vizsgált területeknek megfelelően is változnak. Így, a *monoaminerg* mediátorok lehetnek serkentő vagy gátló hatásúak. A *hypothalamusban* leggyakrabban előforduló neurotranszmitterek, a *glutamin-sav* és a *GABA*, serkentik a *táplálékfelvételt*, hatásukat peptidek modulálják. Az *5-HT* – bizonyos receptorain keresztül – *csökkenti az étvágyat*, más receptorok útján viszont fokozza. Az *adrenalin*, *noradrenalin* és *dopamin* szerepe komplex, a *táplálékfelvételt* serkenteni és gátolni egyaránt képesek, a körülményektől függően [11, 19, 29, 30, 46]. Több, súlycsökkentésre használt gyógyszer hatásai a felsorolt neurotranszmitterek befolyásolása útján jönnek létre (l. a továbbiakban).

A *nicotin* ugyancsak befolyásolja a *hypothalamus* étvágy-szabályozó mechanizmusait. Újszülött patkányoknak adva megnöveli a *nicotin-receptorok* számát a *nc. ventromedialisban* és a *nc. arcuatusban*. Amellett, hogy gátolja a súlygyarapodást, a *nicotin* növeli a *nc. arcuatus* NPY, AgRP és POMC mRNS expresszióját is, valamint a CART-gén szintjét. E hatásokat meggátolja a *nicotinreceptor-blokkolók*.

Agytörzsi-hypothalamicus interakciók

Noha a *hypothalamus* az étvágy-szabályozásban kulcsfontosságú, az is lényeges, hogy ez nemcsak a magasabb agyi központoktól, hanem a perifériáról is kap jelzéseket. A *nc. arcuatus* vér-agy gátjának sajátos átjárhatósága lehetővé teszi, hogy az étvágy-szabályozásban résztvevő keringő faktorok közvetlenül kifejtsék hatásukat a *hypothalamusra*.

Az agytörzs szintén *étvágy-szabályozó központ* [6] és a perifériás jóllakottsági szignálok az agytörzsi struktúrákra direkt képesek hatni, pl. az *area postrema*, t.i. a vér-agy gát itt is részben permeabilis. Széleskörű kölcsönös idegi projekciók léteznek az agytörzs és a *hypothalamicus* neuronkörök között, lehetővé téve a keringő jóllakottsági tényezők alternatív kommunikációját a *hypothalamusszal*.

A *vagus ideg* képezi a fő neuroanatómiai kapcsolatot a tápcsatorna és az agy között. Az *abdominalis vagus* afferens rostjainak sejtteste a ganglion nodosumban található, axonjai az agytörzsrre vetülnek, így a *dorsalis vagus complexre* (DVC), mely magába foglalja a *dorsalis motoros* magvat, az *area postrema*t, és a *tractus solitarius érző magvát* (NTS), kölcsönhatásba kerülve a *hypothalamicus* és a magasabb központokkal [6]. A NTS-ban POMC-neuronpopuláció található, melynek több mint 50%-a válaszol perifériás leptin-bevitelre a STAT-3 aktiválódásával. Így, a *vagus* rendelkezik még egy idegi úttal, melynek révén a perifériás étvágy-szabályozó faktorok elérhetik a *hypothalamust*.

Az étvágy hypothalamicus kontrollját befolyásoló zsírszöveti szignálok

A zsírszövet *adipokineket* szekretál, többek közt leptint, adiponectint és resistint. Ezek befolyásolják a *hypothalamust* a *táplálékfelvétel* s az *energia-leadás* terén.

A leptin

A leptint az adipocyták termelik, vérszintje a zsírtömeggel arányos. *Anorexián* hatása van: a leptinhiányos rágcsálók (ob/ob egerek) [50] és emberek, ill. a leptinreceptor-hiányos rágcsálók (db/db egerek és fa/fa Zucker patkányok) hyperphagiások és kövérek [43]. Embereknél ritkán áll fenn *leptinhiány*, ez korai kezdetű, *súlyos elhízásra* vezet [35] és jól válaszol perifériás leptin-adagolásra. Ezzel szemben, a nem-leptinhiányos egyéneknél a tartósan emelkedett leptinszint *leptin-rezisztens* állapottal társul, így a *hypothalamicus* neuronkörök érzékenysége csökken a leptin anorexiás hatása iránt. Vitatott, hogy a *leptin-rezisztencia* a magas leptinszint miatt szekundér módon alakul-e ki, vagy a leptinjelzőrendszer primer elváltozása.

A keringő leptin áthatol a vér-agy gáton (saturabilis mechanizmus révén), s a *hypothalamus* leptinreceptoraihoz kötődik. Ezek az I. osztályú *cytokinreceptor-család*hoz tartoznak. A leptin Janus-arcú kinázok (JAK), valamint signal-transductorok és transcriptio-activatorok (STAT) útján hat. A leptin kötődése a receptorához kiváltja a cytokinjelzőrendszer gátlójának (*suppressor of cytokine signaling* – SOCS-3) expresszióját, negatív feed-back mechanizmust indítván be. A *leptin-rezisztencia* felléptét

a SOCS-3 expressio megváltozása (fokozódása) okozná. A leptin aktiválja az insulinreceptor *fosztatidil-inositol-3-OH-kinázt* (PI3K) is, közös mechanizmusra utalva. A PI3K mechanizmus további molekuláris jelzőrendszere magába foglalja az *adenozin-monofoszfát-aktiválta protein-kinázt* (AMPK), és a rapamycin emlős-célpontját (*mTOR*), s feltételezik, hogy mindkettő fontos a leptin hypothalamicus hatásának létrejöttében. Pl. a leptin hatása gátlódik, ha a hypothalamicus AMPK csökkenését [34], vagy az m-TOR emelkedését megakadályozzuk [8].

A leptinreceptor hosszú formája, az Ob-Rb, széles körben, a hypothalamus egész területén expresszált, de különösen a nc. arcuatus, ventromedialis és dorsomedialis, valamint a lateralis hypothalamus szintjén. Az arcuatus, ventromedialis és paraventricularis magvakban fennálló idült leptin superexpressio csökkent táplálékfelvételt eredményez. A nc. arcuatusban az Ob-Rb mRNS az NPY/AgRP és a CART/POMC neuronokban egyaránt expresszált. A leptin közvetlenül aktiválja az *anorexigen POMC-neuronokat*, és gátolja az *orexigen NPY/AgRP-neuronokat*, általános étvágy-csökkenést okozva [41]. Ugyanakkor, magas leptin-szintű állatoknál, egy héttel az ízletes táplálék elfogyasztása után, az MC4-R expressziójának jelentősebb *alulszabályozottságát* észlelték az arcuatus, a dorsomedialis és ventromedialis magvak szintjén.

Az **adiponectin** és **resistin** is szerepet játszhat az energia-homeostasisban, az étvágyat, a zsíreloszlást és az insulin-érzékenységet befolyásolva.

Az étvágy hypothalamicus kontrollját befolyásoló glucostaticus szignálok

Az insulin

A keringő insulin-szint arányos a zsírtömeggel, éppúgy, mint a leptiné; glucose-terhelésre emelkedik. Az insulin a KIR-be a vér-agy gáton át, receptor-mediálta transport útján jut be. Az agy insulin-receptorokban gazdag, főleg a táplálékszabályozásban szereplő *hypothalamicus* magvak szintjén. A neuron-specifikus insulinreceptor-KO (NIRKO) egerek fokozott mértékben táplálkoznak, elhíz-nak, plasma leptin- és insulin-szintjük magas.

Az insulin icv-an adva *anorexiát* okoz: a nc. arcuatus insulin-receptoraira hatva, aktiválja az insulinreceptor-szubsztrátum (IRS) fehérjét és a PI3K-t. Az insulin *étvágy-csökkentő* hatását az IRS-2 közvetítheti, mert az IRS-2-null egerek fokozottan táplálkoznak, és nc. arcuatusukban az IRS-2 mRNS magasan expresszált. A pontos mechanizmus egyelőre nem tisztázott.

Kimutatták, hogy az insulin *gátolja a nc. arcuatusban az NPY/AgRP-neuronokat* [23]. Az insulin-hiányban

(diabetesben) létrejövő hyperphagia főleg e gátlás megszűnésének tulajdonítható.

Ugyanakkor, az insulin kifejtheti anorexiás hatását a *melanocortin*-rendszeren át is, mert insulinreceptorok vannak a nc. arcuatus POMC-neuronjain is, és az insulin icv alkalmazása növeli a nc. arcuatus POMC mRNS expresszióját. Erre utal az is, hogy az insulin étvágycsökkentő hatását a *melanocortin-antagonisták gátolják*.

Az insulin anorexigén hatása akkor is létrejön, ha direkt a *ventromedialis* magba fecskendezzük, míg – hasonló úton adva – az insulin-ellenes antitestek növelik a táplálékfelvételt és a testsúlyt.

A tápcsatorna hormonjai

A tápcsatorna a szervezet legnagyobb endokrin szerve, számos peptidhormont termel, melyek több élettani folyamatot szabályoznak. E hormonok többsége érzékeny a tápcsatorna tápanyag-tartalmára, s a *rövid tartamú éhségérzetet és a jóllakottságérzést* e keringő hormonok töménységének összehangolt változásai közvetítik, legalábbis részben.

Ghrelin

Főleg a gyomorban termelődik, ez váltja ki az *étkezés előtti éhségérzetet*, és hatékonyan fokozza a táplálékfelvételt rágcsálókban és emberben egyaránt. Maximális hatása a perifériás adás első órájában következik be, s a kialakuló plasmaszint a 24 órás éhezés utáni értékhez hasonló. Képes fokozni a táplálékfelvételt még rákos cachexiásoknál [37] és veseelégtelenséggel társuló anorexiában is.

Chronicus ghrelin-adagolás rágcsálókban *elhízást* okoz, míg antighrelin-antitestek injectálása a KIR-be gátolja az éhezést követő táplálékfelvételt. Emberben *éhezés idején magas* szinten található, táplálékfelvétel után csökken, exogén ghrelin infusio pedig fokozza a táplálékfogyasztást. Felmerült, hogy szerepel az emberi elhízásban is. A *ghrelinszintek alacsonyabbak elhízottaknál* (a normális súlyúakhoz képest), s a *fogyás növeli a ghrelinszintet*, ami megnehezítheti a fogyókúra során elért csökkent testsúly megőrzését. A *táplálék nem csökkenti a ghrelinszintet elhízottaknál*, ami ugyancsak hozzájárulhat a túlzott táplálékfogyasztáshoz. Pl. a *Prader-Willi-szindrómában* szenvedők ghrelinszintje jelentősen emelkedett, ez okozhatja *hyperphagiájukat*. A ghrelin magzati metabolismusa arra enged következtetni, hogy az energiamérleg mechanizmusainak programálásában is szerepelhet. Szintje alacsony gyermek- és fiatalkorban, majd ifjúkorban arányossá válik a BMI-vel. Ezek az adatok felvetik a ghrelin lehetséges szerepét a növekedésben és fejlődésben is. A ghrelin endogén ligandként kapcsolódik a *növekedési hormon-secretagóg (GHS) receptorokhoz*, amelyek az agytörzs és a hypothalamicus magvak, így a nc. arcuatus szintjén expresszálódnak [25].

Noha többségében a periférián keletkezik, léteznek *ghrelin-immunreaktív neuronok* is az agytörzsben, a hypothalamusban a III. agykamra közelében, valamint a dorsomedialis, ventromedialis, paraventricularis és főleg az arcuatus magvakban. A *ghrelin-neuronok* axonterminálisai a hypothalamicus *NPY/AgRP*, *POMC* és *CRH-neuronjain*, valamint az oldalsó hypothalamus *orexin-rostjain* végződnek. Perifériás vagy centrális adása növeli a c-fos expresszióját a nc. arcuatus *NPY/AgRP-neuronjaiban*, valamint a hypothalamicus *NPY* mRNS expressziót. Ugyanakkor, az *NPY- és AgRP-antitestek és -antagonisták felfüggesztik a ghrelin okozta táplálékfelvételt*. A *ghrelin* ip adása ugyancsak növeli a c-fos expresszióját a nc. paraventricularisban. Ha a ghrelint direkt a nc. paraventricularisba fecskendezzük be, serkenti a táplálékfelvételt, s ez a hatás kivédhető melanocortin-agonisták előzetes helyi bevitelével.

A *ghrelin* növeli a hypothalamus endocannabinoid-tartalmát egérben [26]. Ez a hatás nem jelentkezik CB-1-receptor-KO egérnél, sem pedig normális, rimonabanttal előkezelt állaton. A *ghrelin* hatásához intact vagusműködés is szükséges, mert vagotomizált rágcsálókban nem jön létre étvágybefolyásoló hatása. Noha a *ghrelin* jelentősen befolyásolja az étvágyat, a standard diétán tartott *ghrelin*-null egér és a *ghrelinreceptor-KO* egér étvágya és testsúlya normális, és ellenáll a diétával kiváltott elhízásnak. Ez feltehetően egyéb étvágyellenőrző rendszerek up-regulációjának tulajdonítható, vagy azzal magyarázható, hogy a *ghrelin*nek csak rövid hatásai vannak a táplálékfelvételre, kisebb a szerepe az étvágy általános szabályozásában.

Az étkezés befejezése és a jóllakottsági tényezők

Az étkezés mértékét nagyban meghatározza a jóllakottság-érzés kialakulása. Ez a szájüregben és a tápcsatorna többi részében elhelyezkedő mechano- és chemoreceptorokból kiinduló ingerületek mellett magába foglal egy sor, a belekben termelődő peptidet is, melyek étkezés hatására kerülnek a vérbe.

A cholecystokinin

Ez volt az első hormon, amelyről kimutatták, hogy hatása van a táplálékfelvételre. A CCK étkezés után szabadul fel, és localis hatásai (epehólyag-kontrakció, pancreas-szekréció és bélmotilitás fokozása) mellett, *gátolja a táplálékfelvételt* rágcsálóknál és embernél. CCK-1-receptor-KO patkányoknál és CCK-1-antagonisták hatására részben hyperphagia okozta elhízás lép fel. Intraperitonealis CCK-adás növeli a c-fos expresszióját a

dorsomedialis és a paraventricularis magvakban. Direkt adagolása a dorsomedialis magba csökkenti a táplálékfelvételt és alulszabályozza az *NPY*-gén expresszióját [7]. Terápiás hatékonyságát rövid felezési ideje korlátozza.

Glucagon-like peptide-1

A pre-proglucagon-gén a *bél, a pancreas és az agytörzs enteroendocrin L-sejtjeiben* kiterjedten expresszált. Az 1. és 2. prohormon-convertáz hasítja, a pancreasban főleg glucagon, míg a KIR-ben s a bélben elsősorban glucagon-like peptide-1 (GLP-1), GLP-2 és oxyntomodulin keletkezik belőle.

A glucagon-like peptide-1 étkezés után jut a keringésbe, az elfogyasztott kalóriák arányában, a *vaguson keresztül gátolva a táplálékfelvételt*. Centralisan adva patkányoknak, a GLP-1 csökkenti a táplálékfogyasztást, és aktiválja a c-fos expressziót a nc. arcuatusban, az amygdalában és a nc. paraventricularisban. A GLP-1-receptor mRNS a nc. arcuatus szintjén sűrűn expresszált, és több mint 60%-a POMC-neuronokkal kollokalizált [42]. GLP-1 adása *fokozza a POMC-neuronok spontán akciós potenciáljának kisülését* a nc. arcuatusban, míg a GLP-1-receptor-antagonista *exendin 9-39* meggátolja ezt.

A GLP-1 étvágycsökkentő hatásában egyéb mechanizmusok is szerepelnek: a szisztémásan adott GLP-1 az *agytörzsben* és a paraventricularis magban c-fos expressziót vált ki, de a nc. arcuatusban nem. Ezzel egybehangzóan, a GLP-1-receptor-antagonista *exendin 9-39* bevitele direkt a nc. arcuatusba nem csökkenti a perifériásan adott GLP-1 anorexiás hatását. Összefoglalva megállítható, hogy a GLP-1 hatása *elsősorban az agytörzsön* keresztül valósul meg, és nem a nc. arcuatus szintjén, ugyanis a a vagotomia vagy az agytörzs-hypothalamus közti kapcsolatok megszüntetése csökkenti a GLP-1 anorexigen hatását.

Oxyntomodulin

A GLP-1-hez hasonlóan, szintén a *bél L-sejtjei* szekretálják étkezés után, a bevitt kalóriák függvényében, *gátolva a táplálékfelvételt* perifériásan vagy ivc adva rágcsálókban [10]. Az oxyntomodulin perifériás adása aktiválja a c-fos expressziót a nc. arcuatusban és *anorexiás hatása blokkolható GLP-1-receptor-antagonistával (exendin 9-39)*. Noha feltételezik, hogy GLP-1-receptorokon hat, hatásmódja és lokalizációja a GLP-1-től különbözik.

Egérkísérletekben speciális MRI-vel kimutatták, hogy az oxyntomodulin ip adása csökkenti a jelátvitel intenzitását az arcuatus, a paraventricularis és a supraopticus magvakban, míg a GLP-1-nek csak a paraventricularis magban van ilyen hatása, viszont a ventromedialis magban egyenesen serkenti a jelátvitelt. Ez arra utal, hogy a *GLP-1 s az oxyntomodulin különböző hypothalamicus pályákon* át hat.

Emberben az oxyntomodulin iv adása significansan csökkentette a táplálékfelvételt szabadon választott buffet

étkezés során. Egy hónapon át alkalmazva a testsúlyt significansan csökkentette 2,3 kg-mal. Noha szerepe élet-tani körülmények között nem tisztázott, az említett eredmények terápiás felhasználhatóságára utalnak.

Peptide YY (PYY)

A PYY a pancreaspolypeptid-család egyik képviselője, mely a *tápcsatorna L-sejtjeiben*, főleg a distalis bélben termelődik és *étkezés után* kerül a keringésbe, az elfogyasztott kalóriák arányában. Ez a család magába foglalja az NPY-t, a PYY-t és a PP-et, melyek mindegyike közös tercier szerkezettel rendelkezik, melyet „PP-fold”-nak neveznek.

Aktív formája, a PYY 3-36, *perifériásan* adagolva *csökkenti a táplálékfelvételt* rágcsálókban [5] és emberekben, míg a PYY-KO egerek elhízhatnak. *Elhízottaknál alacsonyabb* a PYY éhomi alapszintje és *étkezés után* kevésbé emelkedik, de *megtartott az érzékenység exogen PYY-ra*. Így a PYY 3-36 az *elhízás kezelésének* egyik lehetséges útja.

Több vizsgálat arra utal, hogy *direkt étvágycsökkentő* hatást fejt ki a *nc. arcuatusban*. A PYY 3-36 *perifériás* adása c-fos-expressziót vált ki itt, míg *direkt injekciója* e magba gátolja a *táplálékfogyasztást*. A *perifériás* adással ellentétben, az *icv* adott PYY 3-36 *fokozza a táplálékfelvételt*, talán a paraventricularis *nc. Y1- és Y5-receptorainak* serkentésével [43].

A PYY 3-36 *anorexiás hatását* egy presynapticus, gátló jellegű autoreceptoron, az *Y2-receptoron* fejt ki, s ez a hatás megszűnik *Y2-receptor-KO* egérben. Ez a receptor kifejezetten expresszált a *nc. arcuatus NPY-neuronjaiban*. A PYY 3-36 *in vitro* is csökkenti az NPY-felszabadulást (és *növeli az α -MSH-release-t*) hypothalamicus explantumokban. Elektrofiziológiai kísérletek azt mutatták, hogy a PYY 3-36 *direkt gátolja a nc. arcuatus NPY-neuronjait*, s így *felszabadítja a gátlás alól az anorexiás hatású POMC-neuronokat* [43].

Újabb tanulmányok azt bizonyították, hogy a PYY 3-36 *étvágycsökkentő* hatása sokkal összetettebb és nem korlátozódik csupán a *nc. arcuatusra*, hiszen mind a POMC-null, mind az MC4-R-null egereknél létrejön. Nemrég kimutatták, hogy a PYY 3-36 hatásait a *vagus-agytörzs mediálja*, mert a vagotomia, vagy az agytörzsi-hypothalamicus neuronális kapcsolatok laesiója megszünteti a *perifériásan* adott PYY 3-36 *étvágycsökkentő* hatását. Ez a megfigyelés, valamint az *Y2-receptor* expressziójának kimutatása a *nc. tractus solitariiban (NTS)* és a *vagusideg ganglion nodosumában* arra a feltételezésre vezetett, hogy a PYY 3-36 *közvetett, vagalis-agytörzsi úton* szabályozhatja a *nc. arcuatus neuronális aktivitását* [43].

Pancreas polypeptid (PP)

Az *anorexiás* hatású PP a pancreasból és a distalis bélből jut a keringésbe *étkezés után*, és a PYY-hoz hasonlóan, az elfogyasztott kalóriák arányában secretálódik. *Perifériás* injekciója rágcsálóknál és embernél *csökkenti a táplálékfelvételt* [43]. *Perifériásan* adva az *agytörzs area postrema Y4-receptorokban* gazdag *neuronjait* aktiválja, és *csökkenti a hypothalamicus NPY- és orexin-mRNS-expressziót*. Viszont *centrálisan* adva a PP *fokozza az étvágyat* és a hypothalamicus NPY expresszióját. A *táplálkozásra* kifejtett ellentétes hatások, amelyek a *beviteli úttól* függenek, valószínűleg a különböző receptor-eloszlás és -aktiválás következményei. A *perifériásan* adott PP *anorexiás* hatása feltehetően az *Y4-receptorok* aktiválásának tulajdonítható, míg a *centrális* injekció után fellépő *étvágyfokozódás* mechanizmusa még nem tisztázott. *Elhízottaknál szintje alacsonyabb*, alkalmazása *csökkenti a táplálékfelvételt* normális testsúlyúaknál és *Prader-Willi-syndromás* elhízottaknál. Vizsgálják alkalmasságát *elhízás* kezelésére.

Más hormonok és cytokinek az étvágy és az energetikai mérleg szabályozásában

Csak rövid összefoglalásként egyes szteroidok és néhány cytokin szerepe méltó említésre. A szteroidok közül a *glucocorticoidok* jelentősége a legismertebb, ugyanis magas plasmaszintjük esetén Cushing-típusú elhízás, hiányuk során pedig fogyás (pl. Addison-kórban) következik be. Komplex mechanizmusok útján fokozzák az *étvágyat* és a *súlygyarapodást*, így pl. a hypothalamusban, *endocannabinoidok* felszabadításával (ezt gátolja a leptin). Ugyanakkor számos más központi és perifériás hatás révén befolyásolják az említett paramétereket.

A nemi hormonok közül az *oestrogének* nemcsak az *NPY/AgRP- és a POMC-neuronokra* hatnak, de a *vagus* működését is (pl. ennek CCK-érzékenységét) befolyásolják. Hiányuk (pl. ovariectomia) elősegíti az elhízást, fokozván az *étvágyat*. Ugyanakkor a hormonpótlás (tamoxifen) csökkenti a menopauzában fellépő elhízást. Az α -oestrogén-receptor delécioja a *nc. ventromedialis* szintjén elhízásra és metabolicus syndromára vezet. A *testoszteron* fokozza (anabolicus), hiánya (pl. castráció) csökkenti a *táplálékfelvételt*.

A *cytokineket és receptoraikat* részben már említettük (a leptinnél). Főleg az *immunrendszerből* származnak, s az *anorexia* és a *cahexia* létrejöttében van fontos szerepük (glucocorticoid közvetítéssel). Elsősorban a *hypothalamus* s a *circumventricularis szervek (organum vasculosum laminae terminalis)* szintjén hatnak. Ilyenek az interleukinek (IL-1 α és β , IL-6), s a TNF α .

A tápanyagok minőségének érzékelése

Bizonyítékok vannak arra nézve, hogy a hypothalamus képes érzékelni a különböző tápanyagféleségeket és a táplálékfelvételt ennek megfelelően szabályozni. Ha a sejtek energiaraktárai kiürültek, az AMPK (adenosine-monophosphate-protein-kinase) enzim aktiválódik, a szubsztátum-kötés fokozása érdekében. Az AMPK aktiválódása a nc. arcuatusban fokozza a táplálékfelvételt és növeli a testsúlyt. Ezt a folyamatot gátolja az insulin és a leptin [34, 43]. A hypothalamicus AMPK gátlása lényeges a leptin táplálékfelvételre és testsúlyra kifejtett hatásai létrejöttében. Újabb adatok arra utalnak, hogy a ghrelin is az AMPK útján aktiválja az NPY-neuronokat a nc. arcuatusban.

A hypoglycaemia felismerésére és kivédésére a hypothalamus és az agytörzs fontos glucose-érzékeny neuronokkal rendelkezik. Az acut hypoglycaemia serkenti a táplálékfelvételt, fokozván a hypothalamicus NPY- és AgRP-expressiót és csökkentvén a POMC-ét, míg az oldalsó hypothalamusban az orexin-neuronok aktiválódását váltva ki. A ventromedialis mag AMPK-ja kulcsszerepet játszik az acut hypoglycaemia felismerésében és az ellenregulációs mechanizmusok beindításában. A nc. paraventricularis közös mechanizmusaiban szintén szerepe van: leptin ip és melanocortin-agonista oldalkamrai adagolása significansan csökkenti az AMPK-aktivitást itt [34], míg az icv adott AgRP növeli ezt. Jelentős adatok igazolják nemcsak a keringő szénhidrátok, hanem a lipidek és aminosavak hatásait is az étvágy hypothalamicus kontrolljára.

A plasmában keringő hosszú láncú zsírsavak, koncentrációtól függő mennyiségben, áthatolnak a vér-agy gáton, és képesek szabályozni a táplálékfelvételt a hypothalamuson keresztül. A hosszú láncú oleinsav gátolja a táplálékfelvételt, csökkentve a nc. arcuatus NPY és AgRP expressióját.

Az aminosavak szintén befolyásolják a táplálékfelvételt: a leucin icv adagolása pl. csökkenti a patkány táplálékfelvételét. Ez feltehetően úgy jön létre, hogy a leucin fokozza a hypothalamus mTOR aktivitását, mely csökkenti az NPY expressióját a nc. arcuatusban [8]. Új, érdekes kutatási terület a bél chemosensorinak vizsgálata, mely annak megértésében lehet fontos, hogy a táplálék minősége miként jelent előrejelzést az energiafelvétel hypothalamicus szabályozásában.

Irodalom

1. Arbeeney C.M. – Addressing the unmet medical need for safe and effective weight loss therapies, *Obes Res*, 2004, 12(8): 1191-1196.

2. Bi S., Scott K.A., Kopin A.S. et al. – Differential roles for cholecystokinin receptors in energy balance in rats and mice, *Endocrinology*, 2004, 145(8): 3873-3880.
3. Bray G.A. – Risks of obesity, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003, 32(4): 787-804.
4. Broberger C., Johansen J., Johansson C. et al. – The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(25): 15043-15048.
5. Challis B.G., Pinnock S.B., Coll A.P. et al. – Acute effects of PYY(3-36) on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse, *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 311(4): 915-919.
6. Chaudhri O.B., Wynne K., Bloom S.R. – Can gut hormones control appetite and prevent obesity?, *Diabetes Care*, 2008, 31(Suppl. 2): S284-S289.
7. Chen J., Scott K.A., Zhao Z. et al. – Characterization of the feeding inhibition and neural activation produced by dorsomedial hypothalamic cholecystokinin administration, *Neuroscience*, 2008, 152(1): 178-188.
8. Cota D., Proulx K., Smith K.A. et al. – Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake, *Science*, 2006, 312(5775): 927-930.
9. Cota D., Tschöp M.H., Horvath T.L. et al. – Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism?, *Brain Res Rev*, 2006, 51(1): 85-107.
10. Dakin C.L., Small C.J., Batterham R.L. et al. – Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and bodyweight gain in rats, *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2687-2695.
11. DeGroot L.J., Jameson J.L. (szerk.) – *Endocrinology*, Fifth Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006, 839-844.
12. Di Marzio V., Goparaju S. K., Wang L. et al. – Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake, *Nature*, 2001, 410(6830): 822-825.
13. Druce M., Bloom S.R. – The regulation of appetite, *Arch Dis Child*, 2006, 91: 183-187.
14. Eggenhofer J. – A múlt, a jelen és a jövő testsúlycsökkentő gyógyszerei. Hatóanyagok és hatásmechanizmusok, *Magy Belorv Arch*, 2008, 61: 30-35.
15. Elias C.F., Lee C., Kelly J. et al. – Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord, *Neuron*, 1998, 21(6): 1375-1385.
16. Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S. et al. – Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene, *N Engl J Med*, 2003, 348(12): 1085-1095.
17. Fekete C., Sarkar S., Rand W.M. et al. – Agouti-Related Protein (AGRP) Has a Central Inhibitory Action on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis; Comparisons between the Effect of AGRP and and Neuropeptide Y on Energy Homeostasis and the HPT Axis, *Endocrinology*, 2002, 143:3 846-3853.
18. Gardiner J.V., Bataveljic A., Patel N.A. et al. – Prokineticin 2 is a hypothalamic neuropeptide which potently inhibits food intake. *Diabetes*, 2010, 59(2): 397-406.
19. Hernandez L., Hoebel B.G. – Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis, *Life Sci*, 1988, 42(18): 1705-1712.
20. Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V. et al. – Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice, *Cell*, 1997, 88(1): 131-141.
21. International Obesity Task Force – Seeking bold solutions, www.who.int/dietphysicalactivity/iotf_briefing.pdf
22. Jamshidi N., Taylor D.A. – Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats, *Br J Pharmacol*, 2001, 134(6): 1151-1154.

23. Kalra S.P., Dube M.G., Pu S. et al. – *Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight*, *Endocr Rev*, 1999, 20(1): 68-100.
24. Kirkham T.C., Williams C.M., Fezza F. et al. – *Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol*, *Br J Pharmacol*, 2002, 136(4): 550-557.
25. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. – *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach*, *Nature*, 1999, 402: 656-660.
26. Kola B., Farkas I., Christ-Crain M. et al. – *The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system*, *PLoS ONE*, 2008, 3(3): e1797.
27. Kong W.M., Martin N.M., Smith K.L. et al. – *Triiodothyronine stimulates food intake via the hypothalamic ventromedial nucleus independent of changes in energy expenditure*, *Endocrinology*, 2004, 145(11): 5252-5258.
28. Kong W.M., Stanley S., Gardiner J. et al. – *A role for arcuate cocaine and amphetamine-regulated transcript in hyperphagia, thermogenesis, and cold adaptation*. *FASEB J.* 2003, 17(12): 1688-1690.
29. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. et al. (szerk.) – *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Ed. Elsevier Science, 2008, 1535-1547.
30. Leibowitz S.F., Weiss G.F., Shor-Posner G. – *Hypothalamic serotonin: pharmacological, biochemical, and behavioral analyses of its feeding-suppressive action*, *Clin Neuropharmacol*, 1988, 11(Suppl. 1): S51-S71.
31. Malcher-Lopes R., Di S., Marcheselli V.S. et al. – *Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release*, *J Neurosci* 2006, 26(24): 6643-6650.
32. Matias I., Vergoni A.V., Petrosino S. et al. – *Regulation of hypothalamic endocannabinoid levels by neuropeptides and hormones involved in food intake and metabolism: insulin and melanocortins*. *Neuropharmacology*, 2008, 54(1): 206-212.
33. Mihaly E., Fekete C., Legradi G. et al. – *Hypothalamic dorsomedial nucleus neurons innervate thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the paraventricular nucleus*, *Brain Res*, 2001, 891(1-2): 20-31.
34. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N. et al. – *AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus*, *Nature*, 2004, 428(6982): 569-574.
35. Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P. et al. – *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*, *Nature*, 1997, 387(6636): 903-908.
36. Must A., Spadano J., Coakley E.H. et al. – *The disease burden associated with overweight and obesity*, *JAMA*, 1999, 282(16): 1523-1529.
37. Neary N.M., Small C.J., Wren A.M. et al. – *Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2832-2836.
38. Neel J.V. – *Diabetes mellitus: a „thrifty” genotype rendered detrimental by „progress”?*, *Am J Hum Genet*, 1962, 14: 353-362.
39. Ollmann M.M., Wilson B.D., Yang Y.K. et al. – *Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by Agouti-related protein*, *Science*, 1997, 278(5335): 135-138.
40. Osei-Hyiaman D., Depetrillo M., Harvey-White J. et al. – *Cocaine- and amphetamine-related transcript is involved in the orexigenic effect of endogenous anandamide*, *Neuroendocrinology*, 2005, 81(4): 273-282.
41. Roseberry A.G., Liu H., Jackson A.C. et al. – *Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice*, *Neuron*, 2004, 41(5): 711-722.
42. Sandoval D.A., Bagnol D., Woods S.C. et al. – *Arcuate GLP-1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake*, *Diabetes*, 2008, 57(8): 2046-2054.
43. Simpson K.A., Martin N.M., Bloom S.R. – *Hypothalamic regulation of appetite*. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2008, 3(5): 577-592.
44. Small C.J., Kim M.S., Stanley S.A. et al. – *Effects of Chronic Central Nervous System Administration of Agouti-Related Protein in Pair-Fed Animals*, *Diabetes*, 2001, 50(2): 248-254.
45. Taheri S., Zeitzer J.M., Mignot E. – *The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy*, *Annu Rev Neurosci*, 2002, 25: 283-313.
46. Taylor K., Lester E., Hudson B. et al. – *Hypothalamic and hindbrain NPY, AGRP and NE increase consummatory feeding responses*, *Physiol Behav*, 2007, 90(5): 744-750.
47. Turner H.E., Wass J.A.H. – *Oxford handbook of endocrinology and diabetes*, Oxford University Press, Oxford, 2002, 751, 753.
48. Williams C.M., Kirkham T.C. – *Reversal of d 9-THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine*, *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71(1-2): 333-340.
49. World Health Organisation – *Genomics and World Health, Report of the Advisory Committee on Health Research – Summary*. (2002).
50. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. – *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*, *Nature* 1994, 372(6505): 425-432.