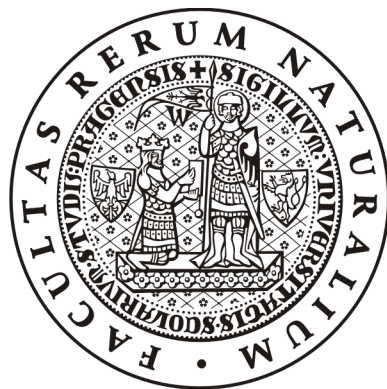


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra fyziologie živočichů



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**Peptidové hormony ovlivňující příjem potravy a jejich
analogy jako potenciální látky pro léčbu obezity**

Vypracovala : Veronika Nagelová

Školitelka : RNDr. Lenka Maletínská, CSc.

Rok : 2010

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitelky RNDr. Lenky Maletínské, CSc., že jsem uvedla veškerou literaturu a ostatní informační zdroje, které jsem použila, a tyto použité prameny jsem řádně citovala.

V Praze, dne

.....

podpis

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| Seznam použitých zkratk | 5 |
| Abstrakt/ Abstract | 6 |
| 1. Úvod | 7 |
| 1.1. Obezita | 7 |
| 1.1.1. Zdravotní komplikace spojené s obezitou | 9 |
| 1.1.2. Současná terapie obezity | 9 |
| 2. Regulace příjmu potravy | 11 |
| 2.1. Poruchy příjmu potravy | 11 |
| 2.2. Centrální regulace příjmu potravy | 13 |
| 2.3. Periferní regulace příjmu potravy | 16 |
| 3. Peptidy ovlivňující příjem potravy | 18 |
| 3.1. Peptidy dlouhodobě působící na energetickou rovnováhu | 18 |
| 3.1.1. Leptin | 18 |
| 3.1.2. Insulin | 21 |
| 3.1.3. Ghrelin | 23 |
| 3.2. Peptidy krátkodobě působící na energetickou rovnováhu | 24 |
| 3.2.1. Periferně působící peptidy | 24 |
| 3.2.1.1. Cholecystokinin | 24 |
| 3.2.1.2. GLP – 1 | 26 |
| 3.2.1.3. PYY | 27 |
| 3.2.2. Centrálně působící peptidy | 29 |

| | |
|---|----|
| 3.2.2.1. Anorexigenní | 29 |
| 3.2.2.1.1. Peptidy CART | 29 |
| 3.2.2.1.2. Melanokortinový systém | 31 |
| 3.2.2.2. Orexigenní | 31 |
| 3.2.2.2.1. NPY | 31 |
| 3.2.2.2.2. MCH | 33 |
| | |
| 4. Perspektivy léčby obezity | 34 |
| | |
| 5. Poděkování | 36 |
| | |
| 6. Seznam použité literatury | 37 |

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

- ACTH – Adrenokortikotropní hormon (Adrenocorticotropic Hormone)
- AgRP – Agouti Related Peptide
- ARC – Nucleus arcuatus
- BMI – Index tělesné hmotnosti (Body Mass Index)
- CART – Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript
- CB – endokanabinoidní látky
- CCK – Cholecystokinin
- CRH – Kortikoliberin (Corticotropin Releasing Hormone)
- CNS – Centrální nervová soustava
- DMN – Nucleus dorsomedialis
- GABA – γ -amino máselná kyselina
- GIT – Gastrointestinální trakt
- GLP-1 – Glukagonu podobný peptid 1 (Glucagon-like Peptide 1)
- ICV – Podání látek do mozkové komory (Intracerebroventricular neboli intracerebroventrikulární podání)
- LHA – Laterální hypotalamus
- MCH – Hormon koncentrující melanin (Melanin Concentrating Hormone)
- NA – noradrenalin
- α -MSH – Hormon stimuluje α -melanocyty (α -Melanocyte Stimulating Hormone)
- NPY – Neuropeptid Y
- NTS – Nucleus tractus solitarius
- POMC – Pro-opiomelanokortin (Pro-opiomelanocortin)
- PFA – Perifornikální hypotalamus
- PP – Pankreatický polypeptid
- PVN – Paraventriculární jádro
- PYY – Peptid YY
- TRH – Tyroliberin (Thyrotropin Releasing Hormone)
- VMN – Ventromediální jádro
- WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Abstrakt

Obezita je v dnešní době významným celosvětovým zdravotním problémem. Každoročně se zvyšuje množství osob s obezitou ($\text{BMI} > 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) a nadváhou ($\text{BMI} > 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$). Obezita není jen kosmetickým nedostatkem, ale vede k mnoha závažným zdravotním komplikacím, především ke kardiovaskulárním chorobám, metabolickým poruchám apod. Můžeme ji definovat jako nadměrné množství tělesné tukové tkáně. Její rozvoj je často ovlivněn energetickým příjmem, který převažuje nad energetickým výdejem. Mnohé studie se v současnosti zabývají vlivem různých látek, které by potenciálně mohly působit jako léky pro snižování hmotnosti. Peptidové hormony, jimiž se tato práce zabývá, můžeme rozdělit na dlouhodobě působící (leptin, inzulin, ghrelin) a krátkodobě působící (např. cholecystokinin, glukagonu podobný peptid 1, peptid YY, peptidy CART, melanokortinový systém, neuropeptid Y a hormon koncentrující melanin). Dále lze peptidy rozdělit podle jejich působení na příjem potravy na anorexigenní a orexigenní. Anorexigenní peptidy snižují příjem potravy, orexigenní působí opačně.

Klíčová slova: Příjem potravy; Peptidy; Obezita; Anorexigenní; Orexigenní

Abstract

Obesity is nowadays a major global health problem. Every year amount of obese ($\text{BMI} > 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) and overweight ($\text{BMI} > 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) people increases. Obesity is not just a cosmetic problem, but it leads to many serious health complications, particularly cardiovascular diseases, metabolic diseases etc. We can define obesity as an excessive amount of body fat. The development of obesity is often influenced by energy intake, which overrides the energy expenditure. Many studies are currently describe the influence of various substances that could potentially act as antiobesity drugs. Peptide hormones, which are engaged in this work, can be divided to the long-term (leptin, insulin, ghrelin) and short-term (e.g. cholecystokinin, glucagon like peptide 1, peptide YY, CART peptides, melanocortin system, neuropeptide Y and melanin concentrating hormone) acting. Peptides can be also divided according to their effect on food intake to the anorexigenic and orexigenic. Anorexigenic peptides reduce food intake, orexigenic do the reverse.

Key words: Food intake; Peptides; Obesity; Anorexigenic; Orexigenic

1. ÚVOD

V současné době se nejen ve vyspělých populacích, ale takřka po celém světě začíná stále častěji vyskytovat tělesná nadváha (obezita). V posledních letech se počet obézních jedinců čím dál tím více zvyšuje a začíná být jedním z nejaktuálnějších psychosociálních, ale především medicínských problémů. Spolu s obezitou se vyskytují další zdravotní komplikace, které výrazně zvyšují mortalitu. Data získaná z informací životního pojištění a epidemiologické studie potvrzují, že zvyšující se procento obézních lidí negativně ovlivňuje průměrnou délku života v populaci. Ze současných studií vyplývá, že riziko smrti se vlivem zvyšující se hmotnosti během posledních 26 let zvýšilo o 1% u lidí mezi 30 a 42 lety a o 2% u lidí od 50 do 62 let. Proto je třeba tomuto důležitému celosvětovému problému věnovat pozornost a snažit se o vývoj možné efektivní léčby [1, 2, 3].

1.1. OBEZITA

Obezitu chápeme jako nadměrné množství tělesného tuku (tukové tkáně) v organismu. Její vznik je zapříčiněn různými faktory [2, 4].

Jedním z hlavních faktorů je vliv prostředí, který způsobuje, že energetický příjem převažuje nad energetickým výdejem. Zvýšený energetický příjem je ovlivněn především snadno dostupnou, energeticky bohatou a také velmi chutnou stravou. Naopak energetický výdej je v dnešní době ovlivněn nedostatkem pohybové aktivity a sedavým způsobem života. Tato energetická nerovnováha vede při dlouhodobém působení k ukládání a hromadění tuku v organismu [2, 5].

Dalším vlivem je genetický faktor, který je dán lidským vývojem. Naši předkové byli přizpůsobeni na období nedostatku potravy tím, že se vyvinuly mechanismy k uchování a šetření energie. Fakt, že jedinci přežívali, byl ovlivněn tzv. „šetřícími“ geny, které umožňují uchování energetických zásob. Ovšem v minulosti nebylo potřebné vytvářet mechanismy potřebné k obraně před nadbytečným příjmem energie. V současné době je tak snaha o snížení obezity v populaci bojem proti dobře vyvinutým mechanismům chránícím lidstvo před hladomorem a vymřením po celé tisíce let [2].

Při určování obezity můžeme narazit na dva základní problémy, a to určení množství tukové tkáně v těle a stanovení „normálních“ hodnot. V průběhu let bylo vypracováno mnoho metodik. Základním orientačním ukazatelem však stále zůstává tělesná hmotnost.

Jako první použil v druhé polovině 19. století Broca tzv. „index normální tělesné hmotnosti“, který porovnává zjištěnou hodnotu s „ideální“ hodnotou. Brocův index (BI) můžeme

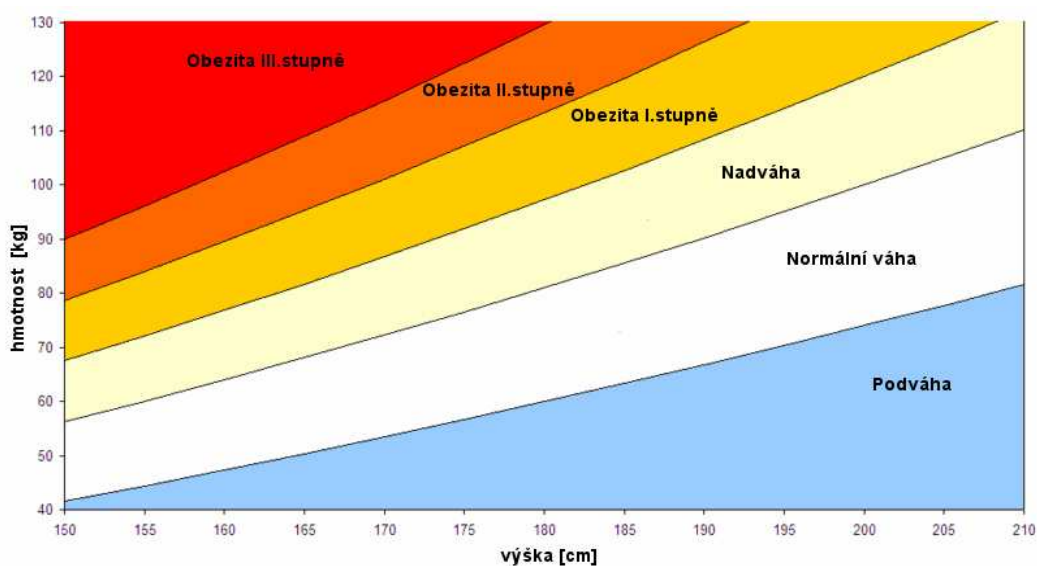
spočítat podle následujícího vzorce : tělesná výška (v cm) mínus 100 se rovná normální hmotnost v kilogramech. Brocův index vyjadřuje relativní hmotnost, neboli míru odchylky od žádoucí, tabulkové hodnoty [2, 6, 7].

Velké populační studie zahájené v 60. letech dvacátého století ve Spojených státech k posouzení rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob si vyžádaly kritické zhodnocení indexů tělesné hmotnosti. Požadavkům nejlépe vyhovoval Queteletův index, též Body Mass Index (BMI) (tab. 1) [4].

$$\text{Queteletův index (BMI)} = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{tělesná výška}^2 (\text{m}^2)}$$

Tabulka 1. Klasifikace obezity podle WHO

| BMI (kg · m ⁻²) | Klasifikace | Riziko komplikací obezity |
|-----------------------------|---------------------|------------------------------|
| < 18,5 | podváha | nízké (riziko jiných chorob) |
| 18,5 - 24,9 | normální váha | průměrné |
| 25,0 - 29,9 | nadváha | mírně zvýšené |
| 30,0 - 34,9 | obezita I. stupně | středně zvýšené |
| 35,0 - 39,9 | obezita II. stupně | velmi zvýšené |
| ≥ 40,0 | obezita III. stupně | vysoké |



Obrázek 1. Grafické znázornění klasifikace tělesné hmotnosti

Dalším z ukazatelů obezity je obvod pasu (tab. 2). Tyto hodnoty jsou nezávislé na výšce i hmotnosti, tudíž mohou být odlišné od výsledků BMI, avšak prezentují reálné rozložení tuku v těle a množství velmi škodlivého břišního tuku.

Tabulka 2. Metabolické riziko podle obvodu pasu

| Obvod pasu | Zvýšené riziko | Vysoké riziko |
|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Ženy | ≥ 80 cm | ≥ 88 cm |
| Muži | ≥ 94 cm | ≥ 102 cm |

Podle nahromaděného tělesného tuku můžeme rozlišovat dva typy obezity. U gynoidního (hruškovitého) typu obezity je tuk nahromaděn především v oblasti hýždí, stehen a tvar těla můžeme připodobnit k hrušce. Tento typ obezity se vyskytuje převážně u žen a není příliš nebezpečný. Oproti tomu androidní (tvar těla připomíná jablko) typ obezity, kdy je tuk nahromaděn především na břicho a na hrudi, je vysoce nebezpečný, neboť množství tuku v břiše výrazně zvyšuje riziko vzniku komplikací vyplývajících z obezity.

1.1.1 Zdravotní komplikace spojené s obezitou

Obezita je spojena s mnoha závažnými zdravotními komplikacemi. Patří mezi ně zvýšená mortalita, kardiovaskulární choroby (hypertenze, ischemická choroba srdeční, arytmie) metabolické poruchy (diabetes mellitus 2. typu), hyperlipidémie, žaludeční a střevní onemocnění, onemocnění žlučníku (žlučové kameny) a jater, ortopedické problémy (degenerativní onemocnění nosných kloubů), mozkové příhody, dýchací (spánková apnoe) a kožní obtíže (ekzémy, celulitida, strie), žilní trombóza, zhoubné nádory, sterilita či komplikace při těhotenství a v neposlední řadě také psychické a sociální problémy [2].

1.1.2 Současná terapie obezity

Při léčbě obezity je především nutné snížit energetický příjem vhodnou dietou, omezit tuky a tučná masa v potravě, častěji konzumovat zeleninu a ovoce. Zároveň by mělo následovat zvýšení pohybové aktivity a celková změna sedavého způsobu života. Rozhodně je potřebná i psychologická podpora, protože toto léčebné omezení je dlouhodobé (ne-li trvalé), vyžaduje

velkou kázeň pacienta a jeho spolupráci s ošetřujícím lékařem. Lékař může ordinovat i farmakologickou podporu, ovšem za podmínky, že pacient dodržuje redukční režim [3, 8, 9].

Farmakologická léčba obezity nabízí určité možnosti, jak nastartovat správný režim obézního jedince. Příkladem některých přípravků, pomáhajících v redukční léčbě, jsou léky, které inhibují pankreatickou lipázu, tedy zabraňují vstřebávání tuků ze střeva – Orlistat (Xenical – Hoffman-La Roche, Alli – GlaxoSmithKline). Orlistat je vhodný pro pacienty, kteří nejsou schopni upravit své stravovací návyky. Blokuje vstřebávání lipidů a tato léčba u pacientů sekundárně vede k omezení lipidů ve stravě. Mezi další léky obezity patří anorektika ovlivňující centrum sytosti v mozku – Phentermin (Adipex retard – Gerot Pharmazeutika GmbH) či Sibutramin (Lindaxa – Zentiva, Meridia – Abbott). Sibutramin ovlivňuje zpětnou absorpci 5-HT (5-hydroxytryptamin – serotonin) a NA (noradrenalin). Sibutramin byl přes své účinky při snižování hmotnosti stažen z celého trhu Evropské Unie, neboť data získaná ze studie „Sibutramine Cardiovascular OUTcomes“ (SCOUT) prokázala, že užívání tohoto léku zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) oproti placebo [10]. Phentermin inhibuje degradaci serotoninu a tlumí tak nadměrnou chuť k jídlu (anorektikum). Z důvodu častého výskytu nežádoucích účinků byl tento přípravek stažen z trhu ve všech státech EU [11, 12]. Jinou možností léčby je Rimonabant (Acomplia – Sanofi-Aventis), kde je účinnou látkou antagonist kanabinoidního receptoru, který blokuje kanabinoidní receptory typu 1 (CB1), nacházející se v nervové soustavě. Tento lék byl primárně určen pro osoby, které chtěly přestat kouřit, ale zároveň pomáhal snižovat hmotnost pacientů s nadváhou či obezitou. V roce 2006 byl uznán v zemích EU (ne v ČR) jako přídatná léčba k redukci hmotnosti, avšak Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) v listopadu 2008 ukončil prodej tohoto přípravku ve všech státech EU. V USA byl Rimonabant stažen z trhu ještě o rok dříve kvůli vedlejším účinkům, převážně pak výraznému zvýšení psychiatrických chorob – deprese, poruchy spánku, úzkost, agrese [3, 8, 9, 13, 14].

Pokud trpí jedinci závažnější formou obezity ($BMI \geq 35$), pak lze po rozvaze odborníků (často po neuspokojivém výsledku předchozí farmakologické léčby) provést chirurgickou operaci – bariatrický zákrok. Laparoskopická bandáž žaludku se provádí v celkové narkóze. Zavedením speciální pásky v obvodu žaludku se z něj vytvoří tvar přesýpacích hodin, tím se redukuje jeho objem a sníží se pocit hladu. Pacient přijímá méně potravy, hmotnostní úbytky jsou 25 - 30 kg za rok. V případě komplikací lze manžetu opět odstranit. Mezi další nejčastěji prováděný chirurgický zákrok patří žaludeční bypass Roux-en-Y, kdy je objem žaludku zmenšen na méně než 50ml a tenké střevo je připojeno těsně za vrátníkem [15, 16].

Všechna tato léčebná opatření ne vždy vedou k patřičnému výsledku, proto je třeba stále hledat nové možnosti léčby obezity. Jednou z možností jsou nově objevené látky a jejich analogy, které regulují příjem potravy. Velmi atraktivním terapeutickým cílem jsou hormony gastrointestinálního traktu, hormony tukové tkáně a také signální molekuly působící na centrální nervový systém [17].

2. REGULACE PŘÍJMU POTRAVY

Příjem potravy je komplexní děj, který je regulován na několika úrovních. Regulaci příjmu potravy zajišťuje centrální nervový systém (CNS) v součinnosti s mnoha periferními regulačními prvky (gastrointestinální trakt (GIT), tuková tkáň), které spolu vzájemně interagují. Roli v regulaci příjmu potravy hraje také štítná žláza, kosterní svalstvo a gonády [18].

Energetická rovnováha je velmi dobře zajištěna krátkodobými a dlouhodobými regulačními mechanismy. Chuť k jídlu a sytost je zprostředkována hormony, neurotransmitery a jejich receptory. Tyto látky můžeme rozdělit na orexigenní a anorexigenní (tab. 3). Skupina orexigenních látek se podílí na signalizaci hladu a způsobuje zvýšení příjmu potravy (hyperfagie). Jejich produkce je zvýšená v době před příjmem potravy a klesá po nasycení. Naopak anorexigenní látky snižují příjem potravy (hypofagie) [9, 18, 19].

Tabulka 3. Orexigenní a anorexigenní hormony a neurotransmitery [9]

| Orexigenní látky | Místo vylučování | Anorexigenní látky | Místo vylučování |
|--|----------------------------------|---|---|
| <i>Ghrelin</i> | Periferní orgány/ hypotalamus | <i>Cholecystokinin</i> (CCK) | GIT |
| <i>Neuropeptid Y</i> (NPY) | Hypotalamus | <i>Glukagonu podobný peptid 1</i> (GLP-1 : glukagon-like peptide 1) | GIT |
| <i>Orexin A/orexin B</i> | Hypotalamus/GIT | <i>Peptid YY</i> (PYY ₃₋₃₆) | GIT |
| <i>Endokannabinoidní látky</i> (CB-1) | Hypotalamus/ periferní buňky | <i>Leptin</i> | Tuková tkáň/ hypotalamu/mozk ový kmen |

| Orexigenní látky | Místo vylučování | Anorexigenní látky | Místo vylučování |
|---|------------------|--|--------------------------|
| <i>Agouti-related peptid</i> (AgRP) | Hypotalamus | <i>Inzulín</i> | Pankreas |
| <i>Hormon koncentrující melanin</i> (MCH : melanin concentrating hormone) | Hypotalamus | <i>Hormon stimuluující α-melanocyty</i> (α -MSH : α -melanocytes stimulating hormone) | Hypotalamus |
| <i>Noradrenalin</i> (NA) | Hypotalamus | <i>Kortikoliberin</i> (CRH : corticotropin releasing hormone) | Hypotalamus |
| <i>γ-aminomáselná kyselina</i> (GABA) | Hypotalamus | <i>Peptidy CART</i> (CART : cocaine- and amphetamine-regulated transcript) | Hypotalamus |
| <i>Galanin</i> | Hypotalamus | <i>Amylin, Bombesin</i> | GIT |
| | | <i>Pro-opiomelanokortin</i> (POMC : pro-opiomelanocortin) | Hypotalamus |
| | | <i>Pankreatický polypeptid</i> (PP) | Periferní buňky/pankreas |

Nepeptidové neurotransmitery jako jsou např. GABA, serotonin, NA a endokanabinoidní látky stejně jako peptidové hormony ovlivňují příjem potravy. Tyto neurotransmitery používané dříve jako léky pro léčbu obezity (často pro vedlejší účinky staženy z trhu), však nejsou předmětem této práce, proto se dále budu věnovat pouze peptidovým hormonům.

2.1. Poruchy příjmu potravy

Nízká hmotnost a tedy i nízké BMI jedince bývá často způsobeno poruchami příjmu potravy, které jsou pro zdraví velmi nebezpečné a nejsou-li léčeny, mohou nakonec způsobit metabolický rozvrat a smrt. U poruchy příjmu potravy i obezity můžeme najít několik společných prvků, jako je pokřivené vnímání a prožívání příjmu potravy, zkreslený náhled na vlastní tělo a k tomu spojená nadměrná kontrola hmotnosti, dále pak nesprávné jídelní zvyklosti [20]. Poruchy příjmu potravy existují ve dvou formách – mentální anorexie a mentální bulimie. Obě tyto poruchy se v drtivé většině případů vyskytují u dívek během období puberty a adolescence.

Pro nemocné mentální anorexií je typický panický strach z nárůstu hmotnosti, snižování porcí i odmítání jídla, které později vede ke ztrátě chuti k jídlu a pocitu hladu. Narušené je také vnímání vlastního tělesného schématu. Typické je vyhýbání se jídlům s vysokou energetickou hodnotou a užívání podpůrných prostředků ke snížení váhy, jako jsou projímadla či nadměrné cvičení. K diagnostice mentální anorexie jsou používány tři znaky: snaha o udržení velmi nízké tělesné hmotnosti, panický strach z tloustnutí, ztráta menstruace u žen [20].

U mentální bulimie je charakteristická rychlá konzumace velkého množství potravy v krátkých časových intervalech a následná snaha potlačit „výkrmný“ účinek jídla některým z následujících způsobů: vyprovokovaným zvracením, zneužíváním projímadel, střídavými obdobími hladovění a přejídání, užíváním anorektik, diuretik [20].

U pacientů s mentální anorexií dochází ke změně hormonálních hladin. Předpokládá se, že tyto endokrinní abnormality jsou reakcí na snížený příjem potravy a nejsou příčinou poruchy příjmu potravy. Ve změnách hormonálních hladin můžeme pozorovat zvýšení sekrece kortikoliberinu (nadměrnou sekrecí se zvyšuje hladina kortizolu), který má anorektické účinky a snižuje tvorbu NPY v hypotalamu. Dále pak dochází ke snížení koncentrace trijodtyroninu a ke zvýšení sekrece růstového hormonu. Výsledky studií sérových koncentrací neuropeptidů jsou rozporuplné, neboť ty jsou produkovány v CNS i v periferních tkáních. Hladina leptinu v séru je u pacientek s mentální anorexií snížena, avšak u pacientek s mentální bulimií nedochází ke změně jeho hladiny oproti kontrolní skupině [4].

Léčba těchto dvou onemocnění je založena na změně špatných návyků, vztahu k sobě samému a na zmírnění vlivů, které tyto postoje zesilují či brání jejich upravení. Řešení by mělo být konkrétní, pacient se učí zmenšovat postupně svůj strach z tloušťky, změnit jídelní režim a upravit náhled na své tělo. U mladších pacientů je velmi důležitá spolupráce se členy rodiny. Možné je také zařazení antidepresiv spolu s psychologickou terapií [20].

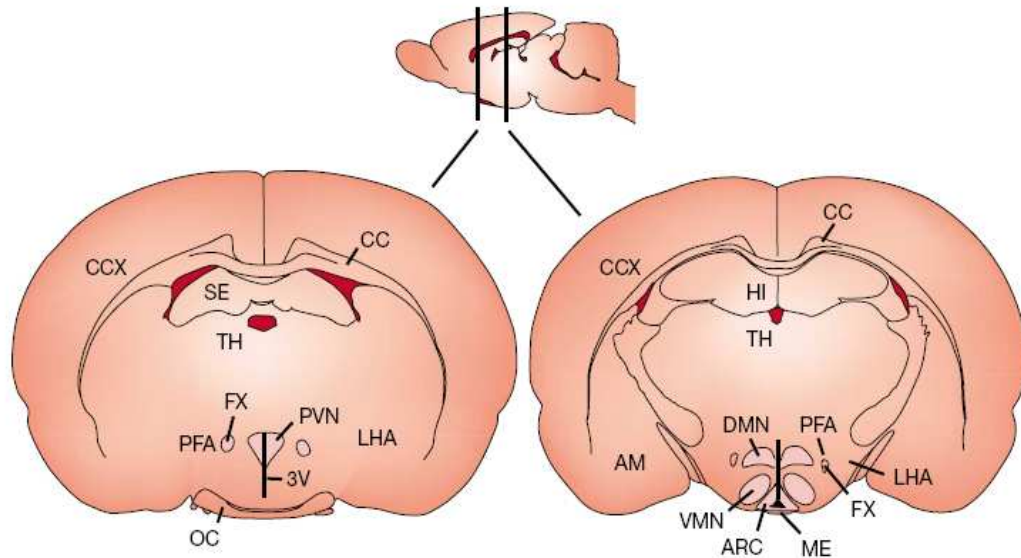
2.2. Centrální regulace příjmu potravy

Hypotalamus je hlavním řídicím centrem příjmu potravy a tělesné hmotnosti, který integruje nervové a hormonální signály z periferie a monitoruje hladiny glukózy a lipidů v krevním séru. Je jednou z částí mezimozku tvořící přední stěnu a dno III. mozkové komory [19].

V hypotalamu existují tzv. jádra, seskupení těl neuronů, nalézající se v dorzální, přední, střední a zadní hypotalamické oblasti. Ta, která jsou nejdůležitější při ovlivňování příjmu potravy a energetické rovnováhy v organismu, se nacházejí především ve střední oblasti hypotalamu.

(obr. 2) Tato jádra produkují jak orexigenní hormony (např. NPY, AgRP, orexiny) tak i anorexigenní hormony (např. α -MSH, peptidy CART). Podle toho, které z jader je aktivováno, může jedinec pociťovat buď nasycení či hlad [18, 19].

Neurony hypotalamu reagují na periferní regulační peptidy, hladinu krevní glukózy a lipidů a podněty z aferentních nervů [18].

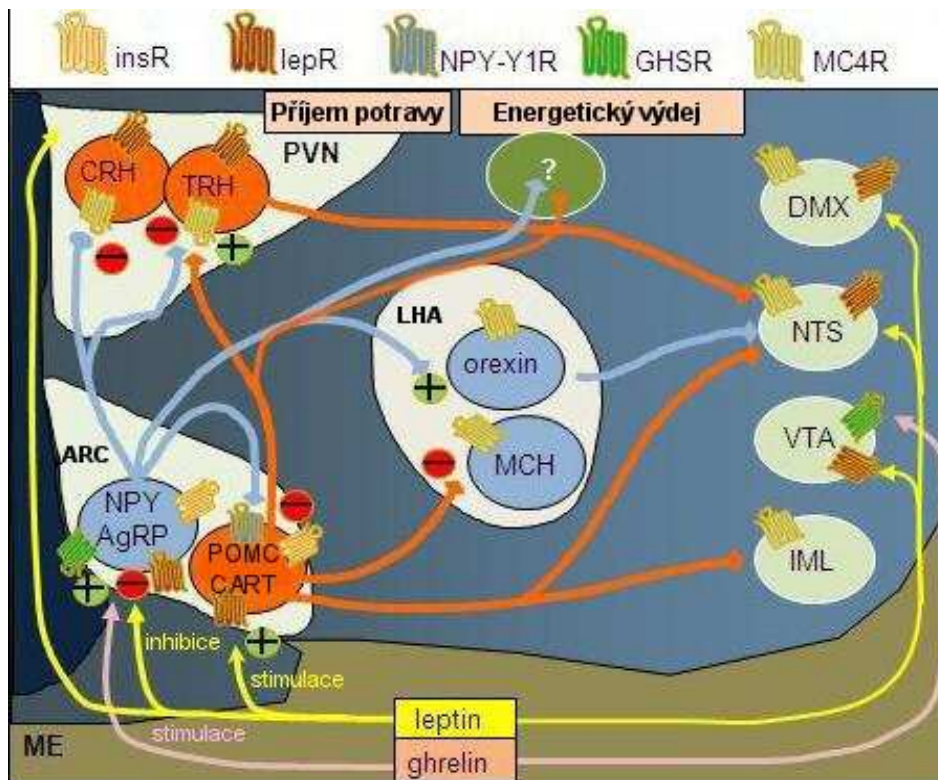


Obrázek 2. Hlavní hypothalamické oblasti zapojené do regulace příjmu potravy

Nejdůležitější hypothalamická jádra ovlivňující příjem potravy jsou nucleus arcuatus (ARC), laterální hypothalamus (LHA), nucleus ventromedialis (VMN), nucleus paraventricularis (PVN), perifornikální hypothalamus (PFA) a nucleus dorsomedialis (DMN) [19].

Velmi důležitým jádrem hypotalamu v regulaci příjmu potravy je **nucleus arcuatus (ARC)**, který se nachází na spodině hypotalamu po obou stranách třetí mozkové komory [4]. Jedna skupina neuronů v nucleu arcuatu vylučuje neuropeptidy NPY a AgRP, které stimulují příjem potravy. V jiné skupině neuronů je produkován POMC, polypeptidový prekursor, ze kterého je odvozen α -MSH (anorexigenní peptid). Dále je v těchto neuronech také vylučován CART (transkript pro peptid CART). Bylo zjištěno, že neurony NPY/AgRP a POMC/CART jsou ovlivňovány leptinem a inzulínem. Jejich vysoká hladina inhibuje sekreci NPY/AgRP (anorexigenní signální dráha) a na POMC/CART působí opačně (orexigenní signální dráha). NPY/AgRP neurony jsou navíc regulovány také ghrelinem, který stimuluje jejich sekreci. Nucleus arcuatus se od jiných jader

hypotalamu odlišuje tím, že není oddělen hematoencefalickou bariérou. V tomto jádře lze také najít řadu receptorů pro peptidy, které mají vliv na dlouhodobou regulaci příjmu potravy jako jsou např. inzulínové, leptinové, ghrelinové a další receptory (obr.3) [4, 19, 21, 22, 23].



Obrázek 3. Centrální regulace příjmu potravy

NPY/AgRP (modře) a POMC/CART neurony (červeně) v ARC patří mezi tzv. primární neurony a jsou regulovány leptinem a inzulínem. NPY/AgRP jsou ovlivňovány navíc ghrelinem. Vybíhají do nucleu paraventricularis (PVN) a laterálního hypotalamu (LHA), kde jsou lokalizovány tzv. sekundární hypotalamické neurony, které regulují příjem potravy a energetickou homeostázu. NPY uvolněné do PVN a LHA zvyšuje příjem potravy, zatímco uvolnění α -MSH nebo CART peptidu do PVN má anorexigenní efekt.

Dalšími významnými oblastmi hypotalamu, které se účastní regulace příjmu potravy, jsou **nucleus ventromedialis (VMN)** a **laterální hypotalamus (LHA)**. Nucleus ventromedialis obsahuje receptory pro orexigenní (NPY, galanin) i pro anorexigenní neuropeptidy (kortikoliberin – urokortin). Je spojen s dalšími hypotalamickými jádry, která ovlivňují příjem potravy. Pokud je VMN („centrum sytosti“) selektivně zničen, ztrácí se cílové buňky, na které působí neuropeptidy, ztrácí se spojení s dalšími jádry a dochází ke zvýšení příjmu potravy (hyperfagii). Laterální

hypotalamus („centrum hladu“) je jednou z mála struktur, při jejímž poškození dochází k hypofagii a k poklesu tělesné hmotnosti, zatímco stimulací LHA dochází ke zvýšení příjmu potravy. Na rozdíl od nucleus ventromedialis laterální hypotalamus přímo syntetizuje neuropeptidy stimulující příjem potravy jako je MCH či orexin [4, 19].

Podáním orexigenních neuropeptidů (např. NPY, galanin a orexin) do **nucleu paraventricularis (PVN)** a **perifornikálního hypotalamu (PFA)** dochází k výraznému zvýšení příjmu potravy. Některé neuropeptidy (CRH, tyrotropin uvolňující hormon (TRH), oxytocin) syntetizované v PVN, pokud jsou podávány centrálně, snižují příjem potravy a tělesnou hmotnost. Stimulací PVN dochází ke snížení příjmu potravy, zatímco stimulací PFA je příjem potravy zvýšen. Nucleus paraventriculus patří mezi nejdůležitější jádra hypotalamu, která ovlivňují příjem potravy [4, 19].

Následujícím z jader je **nucleus dorsomedialis (DMN)**, který po selektivní injekci orexigenních peptidů způsobuje hyperfagii [4].

Pokud je poškozen **nucleus supraiasmaticus** dochází k ztrátě normálního denního příjmu potravy a nárůstu obezity vlivem noční hyperfagie [4].

2.3. Periferní regulace příjmu potravy

Mnohé z peptidů podílejících se na regulaci příjmu potravy v mozku je možné nalézt v periferních systémech. Mezi nejdůležitější periferní prvky regulující krátkodobý příjem potravy patří gastrointestinální trakt (GIT), slinivka břišní a nadledviny. Dlouhodobá regulace příjmu potravy je zajištěna především tukovou tkání (obr. 4) [21].

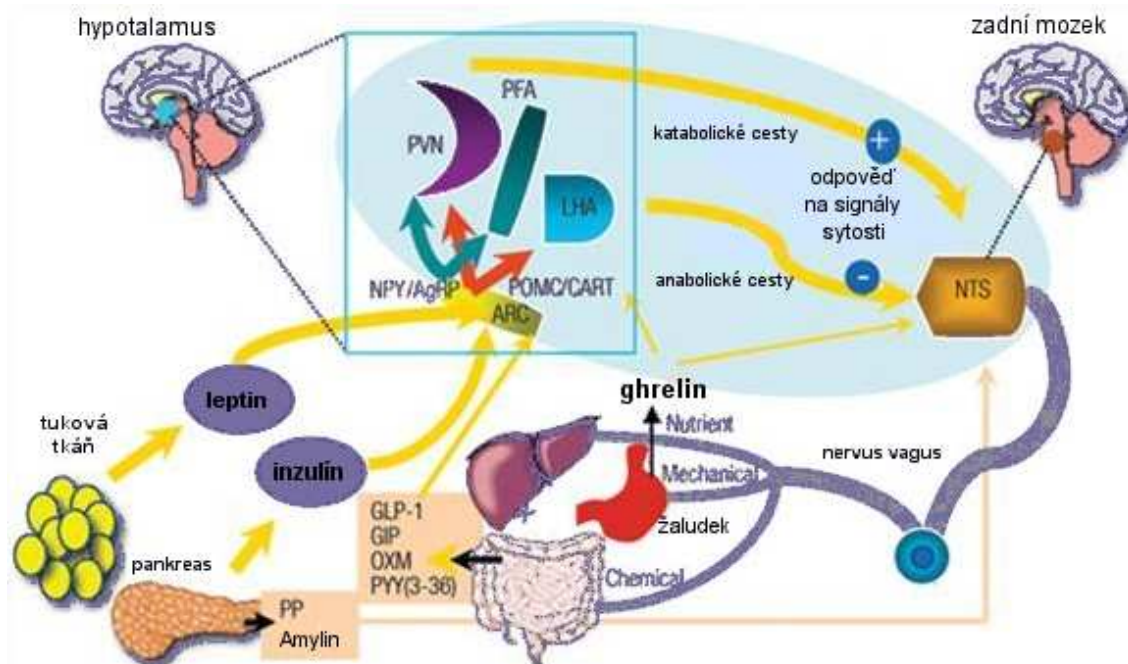
Gastrointestinální hormony, jako je cholecystokinin, oxyntomodulin a další, jsou uvolňovány během jídla či v jeho očekávání a omezují velikost porce (hypofagie). Tyto hormony mají velký význam především při krátkodobé regulaci energetické rovnováhy. Regulace energetické rovnováhy probíhá prostřednictvím enterického nervového systému (ENS), který je spojen s CNS (centra v hypotalamu) přes nervus vagus. Rovnováha je také ovlivněna cirkulujícími regulačními hormony. Unikátním gastrointestinální hormonem způsobujícím hyperfagii je ghrelin, který má jako jediný peptid orexigenní účinek v periférii [18, 21].

Mezi pankreatické hormony patří amylin, inzulín, glukagon a pankreatický polypeptid. Ovlivňují metabolismus glukózy, přičemž ovlivňují také příjem potravy přímým působením na CNS a nepřímo pomocí glykemických hladin [18, 21].

Ostatní hormony, které ovlivňují velikost jídla, jsou PYY, GLP-1 a oxyntomodulin, které jsou produkovány v distálních L-buňkách ve střevě [18, 21].

Tuková tkáň produkuje několik endokrinních a parakrinních mediátorů jako je leptin, adiponektin a rezistin, u kterých je známo, že ovlivňují příjem potravy i tělesnou hmotnost. Adiponektin a rezistin pak také ovlivňují sensitivitu k inzulínu. Leptin produkovaný tukovou tkání signalizuje celkový obsah tuku v těle jedince a má anorexigenní účinek. Deficit leptinu vede často k morbidní obezitě již v raném dětství. Hladiny těchto regulačních hormonů v séru jsou ovlivněny příjmem potravy a velmi rychle reagují na celkový nutriční stav organismu. Při periferním či centrálním podání ovlivňují příjem potravy a některé studie již pracují na vývoji jejich analogů (např. analog GLP-1 exendatid či agonisté leptinu, antagonisté ghrelinu), která by mohla být využita při léčbě metabolických poruch [18, 21, 24].

Během uplynulých šedesáti let výzkumy objasnily, že na regulaci příjmu potravy se podílejí i nervové obvody. Vstup potravy do žaludku a střev a transport živin do jater vytváří nervové signály v mozковém kmeni prostřednictvím bloudivého nervu (nervus vagus), které hrají roli při ukončení příjmu potravy [21].



Obrázek 4. Neuroanatomický model signálních cest regulujících příjem potravy

Leptin (produkovaný adipocyty), inzulin (vylučovaný pankreatem) a ghrelin (produkovaný v žaludku) komunikují s centrální nervovou soustavou a regulují tak příjem potravy. Leptin a inzulin stimuluji katabolické dráhy (POMC/CART neurony) a inhibují anabolické dráhy

(NPY/AgRP neurony), které pochází z ARC. Orexigenní účinek ghrelinu je zprostředkován NPY/AgRP neurony. Anabolické a katabolické dráhy vybíhají do PVN a LHA/PFA, kde se propojují s centrálními autonomními dráhy, které dále pokračují do zadního mozku, který zpracovává signály sytosti. Signály sytosti vznikající v játrech, v GIT a v peptidech jako je CCK jsou přenášeny přes nervus vagus a sympatická vlákna do oblasti nucleus tractus solitarius (NTS). Zde jsou pak informace o sytosti spojeny nervovými dráhami s hypotalamickými jádry (ARC, PVN, LHA) a dochází k regulaci příjmu potravy a výdeje energie [24].

3. PEPTIDY OVLIVŇUJÍCÍ PŘÍJEM POTRAVY

Příjem potravy je ovlivňován různými hormony a neurotransmitery. Peptidové hormony, které regulují příjem potravy, mohou být rozděleny na ty, které účinkují rychle a okamžitě tak regulují množství a frekvenci přijímané potravy. Druhou skupinou jsou pak peptidy, které působí dlouhodobě a ovlivňují ukládání tukových zásob. Dále můžeme peptidy rozdělit na anorexigenní či orexigenní, podle toho, zda-li působí hypo či hyperfagii [25].

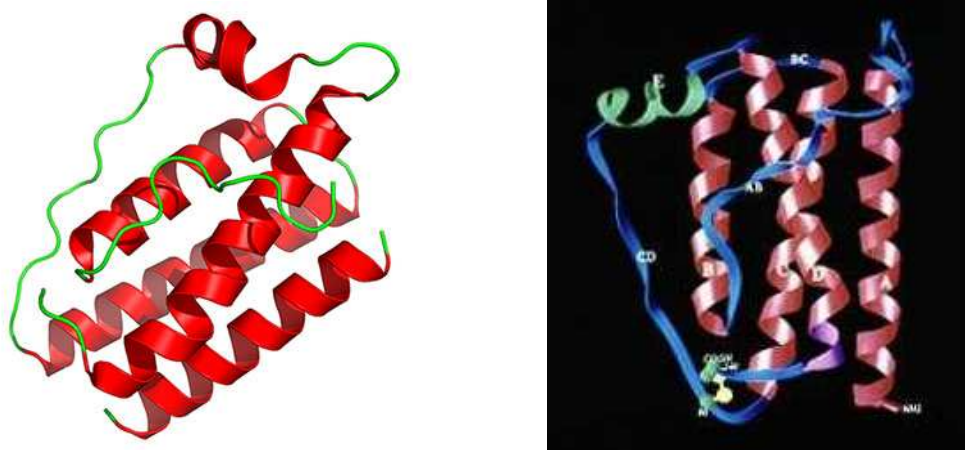
3.1. Peptidy dlouhodobě působící na energetickou rovnováhu

Dlouhodobě působící anorexigenní peptidy jsou leptin a inzulín. Leptin je vylučován do krve v množství úměrném k tělesnému tuku a inhibuje tak příjem potravy, zatímco zvyšuje energetický výdej. Pokud jsou sníženy tukové zásoby, mozek zaznamená jeho snižující se hladinu, což vede k zvýšení příjmu potravy a zefektivnění metabolismu.

Dlouhodobě působícím orexigenním peptidem je ghrelin, který je uvolňován zejména ze žaludku. Hladina tohoto hormonu, který stimuluje chuť k jídlu, se v krvi výrazně zvyšuje před jídlem. Po jídle jeho hladina rychle klesá, proto má ghrelin roli v ukončení jídla [25].

3.1.1. Leptin

Leptin je peptid složený ze 167 aminokyselin, které tvoří 4 α -helixy spojené dvěma dlouhými a jedním krátkým disulfidovým můstkem (obr. 5) [26].



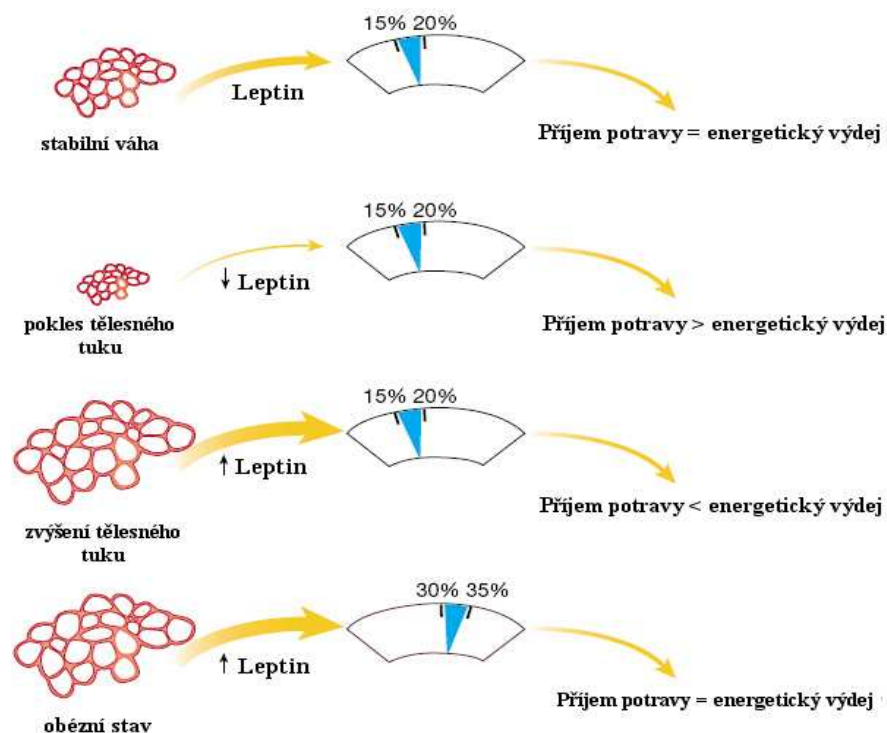
Obrázek 5. Struktura leptinu

Molekula leptinu o hmotnosti 16kD tvořená 4 antiparalelními α -helixy.

Leptin je produktem ob genu (obezitní gen) a je primárně vylučován z adipocytů v tukové tkáni, dále pak v menší míře z placenty a žaludku. Je nazýván hormonem sytosti, jeho produkce je potlačena během jídla a zvýšena během hladovění. Vyskytuje se v krevním oběhu buď ve volné či vázané formě s vazebnými proteiny a je přenášen do hypotalamu, kde působí pomocí leptinových receptorů. Zprostředkovává tak komunikaci mezi tukovou tkání a hypotalamickými centry [4, 27].

Recesivní mutací ob genu vzniká ob/ob (obézní) myší model, u kterého můžeme pozorovat vznik těžké obezity a výraznou rezistenci k inzulínu („inzulinorezistence“) s rozvojem diabetu 2. typu mellitu. Pokud není ob gen vyřazen, působí jeho produkt v hypotalamu a reguluje tělesný tuk ovlivněním příjmu potravy a energetického výdeje. Podáváním leptinu ob/ob myším došlo po několika týdnech k redukci tělesné hmotnosti. Dalším podobným obezitním fenotypem je db/db (diabetes) myš, u které je nefunkční receptor pro leptin a tudíž signalizace leptinu do mozku. Poškozením hypotalamu u myši vzniká jedinec s výraznou nadváhou, podobnou jako je u ob/ob a db/db myši (homozygotní recesivní mutace) [4, 27].

U jedinců s normální tělesnou hmotností leptin potlačuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej. U lidí i hlodavců s nadváhou je hladina leptinu v krevní plazmě vyšší (hyperleptinemie) a ačkoliv nemají chybnou produkci leptinu, dochází k nárůstu tělesného tuku. Tento fakt je zapříčiněn rezistencí k leptinu („leptinorezistence“) – signalizace leptinu do buňky není funkční či nedostatečným transportem leptinu přes hematoencefalickou bariéru (obr. 6) [1, 4, 27].



Obrázek 6. Leptin a regulace tukové tkáně

Leptin je aferentním signálem ve zpětnovazebné regulaci množství tukové tkáně. U jedince se stabilní hmotností cirkulující leptin způsobuje stav, kdy příjem potravy odpovídá energetickému výdeji. Zvyšující se hladina leptinu vede k negativní energetické bilanci (příjem potravy > energetický výdej) zatímco snižující se hladina vede k pozitivní energetické bilanci (příjem potravy < energetický výdej). Citlivost k leptinu se snižuje u obézních a proto je u těchto jedinců hladina leptinu zvýšena [1].

Receptory pro leptin (Ob-R) byly objeveny v roce 1995, patří do tzv. I. třídy cytokinových receptorů a vyskytují se v pěti formách. Dlouhá forma (Ob-Rb), zodpovědná za signalizaci do buňky, se nachází v hypotalamu, krátké formy (Ob-Ra, -Rc, -Rd, -Re) se vyskytují v různých orgánech. V hypotalamu se signalizující leptinové receptory Ob-Rb nachází především v ARC, VMN, PVN a DMN. Hypotalamus je hlavním místem, kde leptin účinkuje a podílí se tak na regulaci příjmu potravy a energetické homeostázy [4, 20].

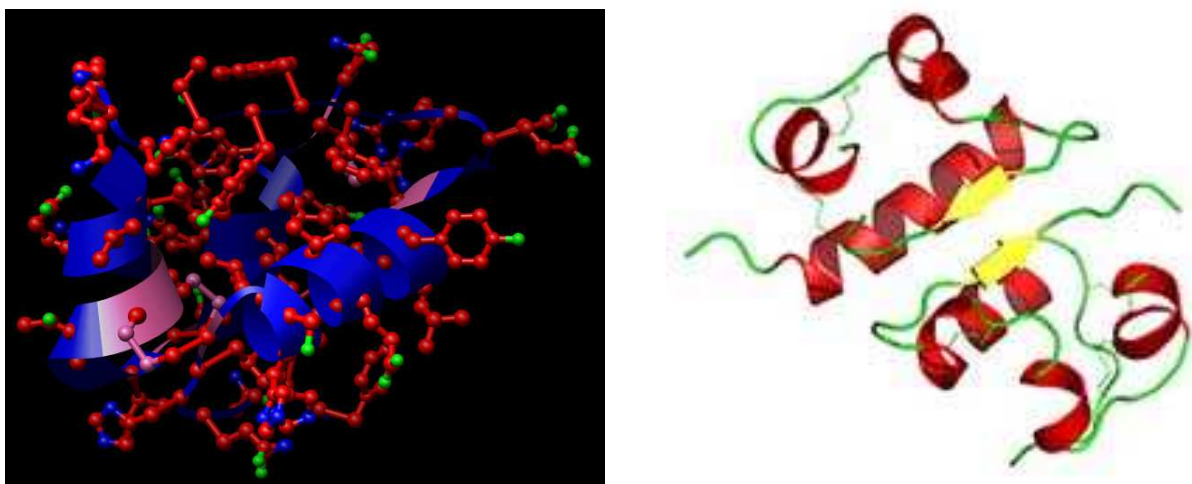
U lidí se nejvíce leptinových receptorů v periférii (převážně krátkých forem) vyskytuje v srdci, játrech, tenkém střevě, prostatě a ovariích. Menší koncentraci těchto receptorů pak lze nalézt v plicích a ledvinách. Význam krátkých izoform leptinových receptorů zatím není zcela jasný, avšak pravděpodobně umožňují transport leptinu přes hematoencefalickou bariéru z periférie do CNS [4].

Dlouhá forma leptinových receptorů umístěných uvnitř hypotalamu v ARC je schopna signalizace do buňky. Aktivací leptinových receptorů v ARC se stimulují POMC neurony a inhibují NPY skupiny neuronů. Když je hladina leptinu vysoká, leptin aktivuje POMC neurony, které potlačí příjem potravy (anorexigenní účinek leptinu). K aktivaci NPY neuronů dochází naopak při nízkých hladinách leptinu (účinkem ghrelinu), kdy je příjem potravy zvýšen (hyperfagie) [28].

Leptin je důležitým signálem tukové tkáně a jeho činnost je integrována s dalšími informacemi, které ovlivňují příjem potravy. Je vylučován do krve v přímé úměře k množství tuku uloženého v bílé tukové tkáni.

3.1.2. Inzulín

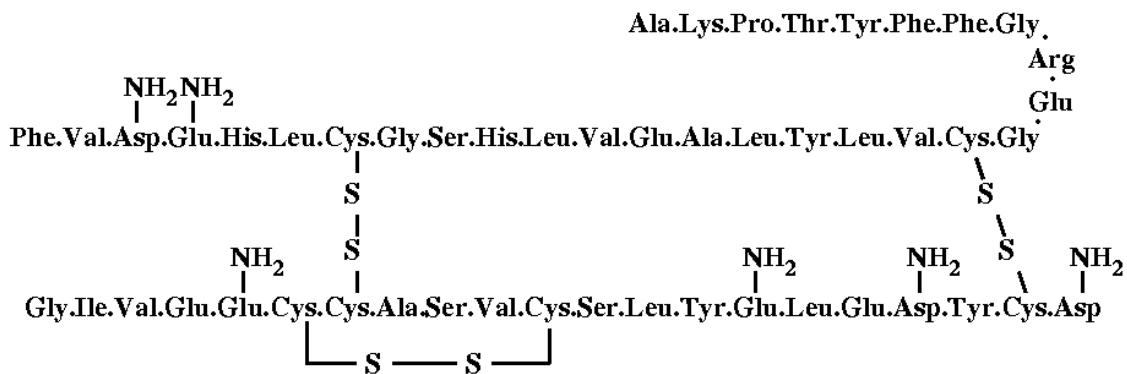
Inzulín je hormon vylučovaný β -buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Je složen z 51 aminokyselin, které tvoří 2 řetězce spojené dvěma disulfidovými můstky. Inzulín se nachází v krevním oběhu a přes inzulínové receptory se může dostat do mozku, kde pak ovlivňuje příjem potravy [29].



Obrázek 7. Struktura inzulínu

Červeně: uhlík, zeleně: kyslík, modře: dusík, růžově: síra, modrorůžová stuha: bílkovinná kostra

Sekvence inzulinu



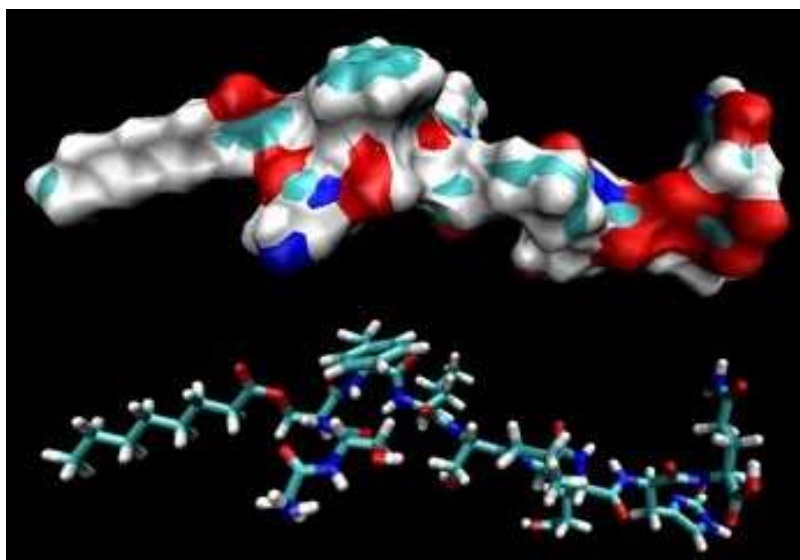
Inzulín zprostředkovává buněčnou signalizaci aktivací tyrosin kinázového inzulinového receptoru (IR). Inzulínový receptor je tvořen dvěma α a dvěma β podjednotkami. Beta podjednotky procházejí buněčnou membránou a jsou spojeny disulfidovými můstky. Aktivace receptorů je zprostředkována kaskádou fosforylací či defosforylací. Mezi proteiny, které se vážou přímo na receptor IR, patří IRS-1 (tzv. „substrát pro inzulinový receptor 1“). Navázáním IRS-1 a jeho fosforylací inzulinovým receptorem dochází ke zvýšení afinity molekul glukózového transportéru (Glut4) nacházejícím se na vnější membráně (glukózový transport závislý na inzulinu) a tím ke zvýšení vychytávání glukózy z krve do těchto tkání (svalové buňky, tuková tkáň). Stručně řečeno glukózový transportér Glut4 je přepraven na povrch buňky, odkud se pak zprostředkovává transport glukózy do buněk. Inzulínové receptory se nacházejí v téměř všech oblastech mozku, zvláště pak v ARC v mediobazálním hypotalamu. Zvýšený inzulinový signál v hypotalamu vyvolává pomocí nervu vagu potlačení tvorby glukózy v játrech a také poskytuje informaci, že v těle je dostatek či přebytek energie a je tedy možné snížit množství přijímané potravy.

I po mnoha letech je stále poměrně těžké objasnit roli inzulinu v energetické homeostáze. Původně byl inzulin považován za peptid s účinkem pouze v periférii, protože je příliš velký na to, aby procházel přes hematoencefalickou bariéru. Inzulín je důležitým prvkem ve svalu a v tuku, kde vychytává glukózu, podporuje její přeměnu na tuk a tím snižuje její hladinu v krvi. Přeměněný tuk dále pomáhá ukládat v tukové tkáni. Snížená hladina glukózy v krvi může způsobit hypoglykémii a následně je nutné zvýšení příjmu potravy, neboť je potřeba dodání glukózy do krve a především do mozku. Při studiích bylo zjištěno, že inzulin může projít přes hematoencefalickou bariéru díky inzulinovým receptorům [29]. Inzulínové receptory jsou v mozku hustě rozmístěny a jejich nejvyšší koncentrace se nachází v předním výběžku čichového laloku (olfactory bulb), hippocampu, mozkové kůře a v ARC uvnitř hypotalamu. Význam inzulinových receptorů, zvláště v hypotalamu, již byla objasněn. Výzkumy zjistily, že pokud je do třetí mozkové komory aplikována protilátka,

kteřá „vychytává“ inzulin v hypotalamu, dochází k výrazné hyperfagii spojené se zvýšenou produkcí NPY a AgRP. Naopak po injekci inzulinu do hypotalamu je příjem potravy snížen, zvyšuje se termogeneze hnědé tukové tkáně (BAT) a dochází k úbytku hmotnosti. Předpokládá se, že inzulin ovlivňuje příjem potravy snížením exprese NPY v hypotalamu. Inzulin má tedy anorexigenní efekt, pokud je podáván do centrální nervové soustavy [9, 22].

3.1.3. Ghrelin

Ghrelin je tvořen 28 aminokyselinami (obr. 8) a je modifikován přidáním oktanoylové skupiny na serinový zbytek v pozici 3. Působením ghrelin-O acyl transferázy (GOAT) tak vzniká aktivní forma ghreluinu acyl-ghrelin (AC-ghrelin). Tato acylace je nutná proto, aby se ghrelin mohl navázat na svůj receptor a procházet přes hematoencefalickou bariéru [30, 31].



Obrázek 8. Struktura ghreluinu

Sekvence ghreluinu [24]



Tento peptid je syntetizován především v žaludku a také v proximálním tenkém střevě a byl objeven jako endogenní ligand receptoru GHS-R (growth hormone secretagogue receptor). GHS-R jsou lokalizovány v hypotalamu v ARC a také v hypofýze, srdci, plicích, pankreatu, ve střevech a v tukové tkáni [30].

Ghrelín ovlivňuje neuronovou aktivitu prostřednictvím svého receptoru v několika oblastech mozku řídící dlouhodobou energetickou homeostázu, zahrnující hypotalamus, konkrétně NPY/AgRP neurony v ARC a mozkový kmen. Působením ghrelínu jsou stimulovány NPY/AgRP neurony, které inhibují POMC/CART neurony. Zároveň je stimulována produkce orexigenního MCH a orexinu v LHA a snížena produkce anorexigenního CRH a TRH v PVN [31, 32].

Ghrelín funguje a je regulován opačně než peptidy sytosti a je nazýván „hormonem hladu“. Je jediným orexigenním hormonem, silně zvyšuje příjem potravy (hyperfagii) u hlodavců i u člověka. Na rozdíl od peptidů sytosti, ghrelín zvyšuje motilitu střev a snižuje sekreci inzulínu. Jeho cirkulující hladina se zvýší krátce před jídlem a rychle se snižuje po požití jídla [15]. Centrální či periferní podání ghrelínu stimuluje příjem potravy a uvolňování růstového hormonu a při dlouhodobé aplikaci dochází k nárůstu hmotnosti [33].

Vyřazením genu pro ghrelín či podáním antagonistů ghrelínu dochází u hlodavců ke snížení příjmu potravy a tělesné hmotnosti. Hlodavci s vyřazeným genem pro GHS-R odolávají obezitě vyvolané vysokotučnou dietou [32].

3.2. Peptidy krátkodobě působící na energetickou rovnováhu

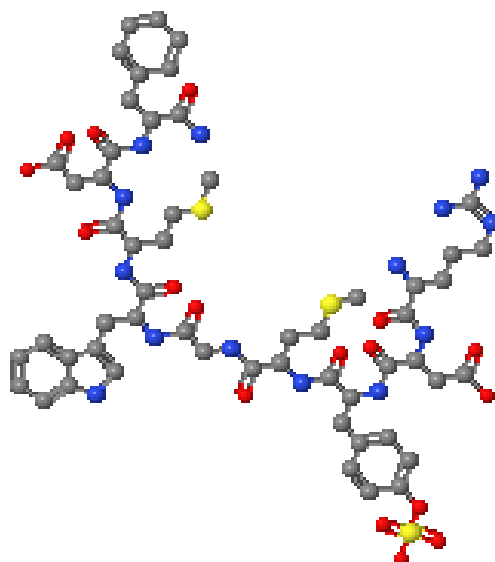
3.2.1. Periferně působící peptidy

Katalytické reakce a jiné buněčné procesy ovlivňují tvorbu leptinu z adipocytů, inzulínu z pankreatu, amylinu z enteroendokrinních buněk a tyto látky pak přes hypotalamická jádra spouštějí signální kaskádu zahrnující CCK, GLP-1 a GLP-2, PYY a další. Tyto molekuly patří mezi periferní peptidy a interagují jak s orexigenním, tak i anorexigenními centrálně působícími dráhami [9].

3.2.1.1. Cholecystokinin

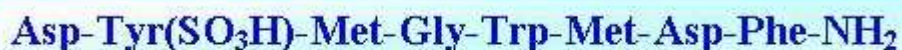
Cholecystokinin (CCK) je prvním objeveným peptidem, který se vylučuje z tenkého střeva a ovlivňuje příjem potravy. Je odvozen z prepropeptidu CCK (pre-CCK), který je složený ze 115

aminokyselin [17]. Pro-CCK je endoproteolyticky rozštěpen na nejméně šest peptidů obsahujících 8 až 83 aminokyselin. Různé bioaktivní formy ovlivňující příjem potravy obsahují společný karboxyterminální oktapeptid se sulfatovaným tyrosinem. Hlavním nejdůležitějšími formami jsou CCK-8, CCK-22, CCK-33 a CCK-58 [32].



Obrázek 9. Struktura cholecystokininu

Primární struktura oktapeptidu cholecystokininu CCK-8 [34]

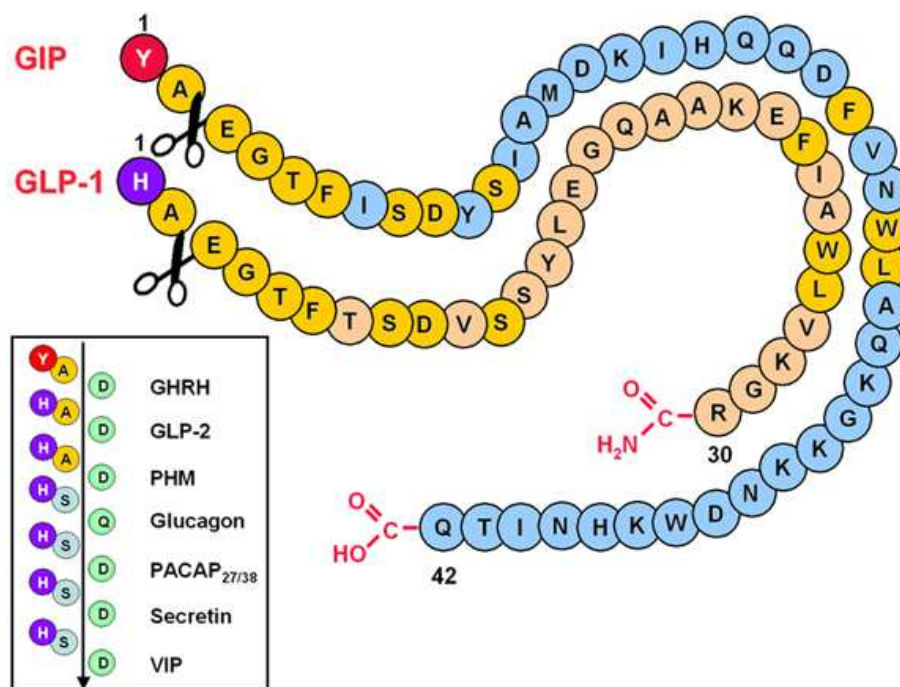


Cholecystokinin je po jídle rychle produkován tzv. I-buňkami v duodenální a jejunální sliznici a také v mozku a střevním nervovém systému [35]. Peptidy CCK působí na dva receptory v mozku a ve střevě. CCK-1 receptor (CCK1R, dříve nazývaný CCK-A jako „alimentární“ – zažívací) převládá v GI traktu, ale byl také nalezen v mozku (např. NTS, hypotalamus, DMN). CCK-2 receptor (CCK2R, dříve CCK-B jako „brain“ – mozek) je dominantní v centrální nervové soustavě, nejvíce se nalézá v mozkové kůře. Přes endokrinní a nervové mechanismy reguluje CCK mnoho funkcí v GI systému, jako je motilita střev, aktivace žlučníku, sekrece pankreatického enzymu a žaludeční kyseliny, vyprazdňování žaludku a také zajišťuje pocit sytosti [15, 32, 34].

CCK je krátkodobě působícím signálem sytosti, způsobuje snížení množství přijaté potravy. Má hlavní roli v ukončení příjmu potravy a navození sytosti, ale v dlouhodobé regulaci není jeho význam tak markantní. Při dlouhodobé a časté aplikaci sice snižuje množství přijaté potravy, ale ta je kompenzována zvýšením frekvence příjmu potravy, proto nedochází ke ztrátě tělesné hmotnosti [32].

3.2.1.2. GLP-1

GLP-1 je vytvářen postranlační modifikací z prekursoru proglukagonu, který je vylučován ze střeva, slinivky břišní a mozku. Další produkty proglukagonu kromě GLP-1 je glukagon, GLP-2 (střevní růstový faktor), glicentin (inhibitor žaludeční kyseliny) a oxyntomodulin. Všechny tyto produkty ovlivňují pocit nasycení a regulují příjem potravy, avšak nejprůkaznější efekt je právě u GLP-1 a oxyntomodulinu. GLP-1 je produkován uvnitř enteroendokrinních L-buněk ve střevech, především v ileu a tračníku. Uvolnění GLP-1 je vyvoláno po požití jídla a také neurohormonální stimulací a jeho hladina klesá s poklesem příjmu potravy. GLP-1 inhibuje motilitu gastrointestinálního traktu a vyprazdňování žaludku [17, 32, 33].



Obrázek 10. Struktura GLP-1

Sekvence aminokyselin a místo, kde je GLP-1 štěpen enzymem dipeptidyl-peptidázou IV.

GLP-1 patří do skupiny inkretinů (přirozeně se vyskytující hormony vytvářené ve střevě jako reakce na příjem potravy), obsahuje 36 či 37 aminokyselin a existuje v tělním oběhu ve více formách, u kterých záleží na poloze C-terminálního glycinu. Některé formy (GLP-1₁₋₃₆ či GLP-1₁₋₃₇) nejsou biologicky aktivní, pouze při velmi vysokých dávkách (obr. 10) [17].

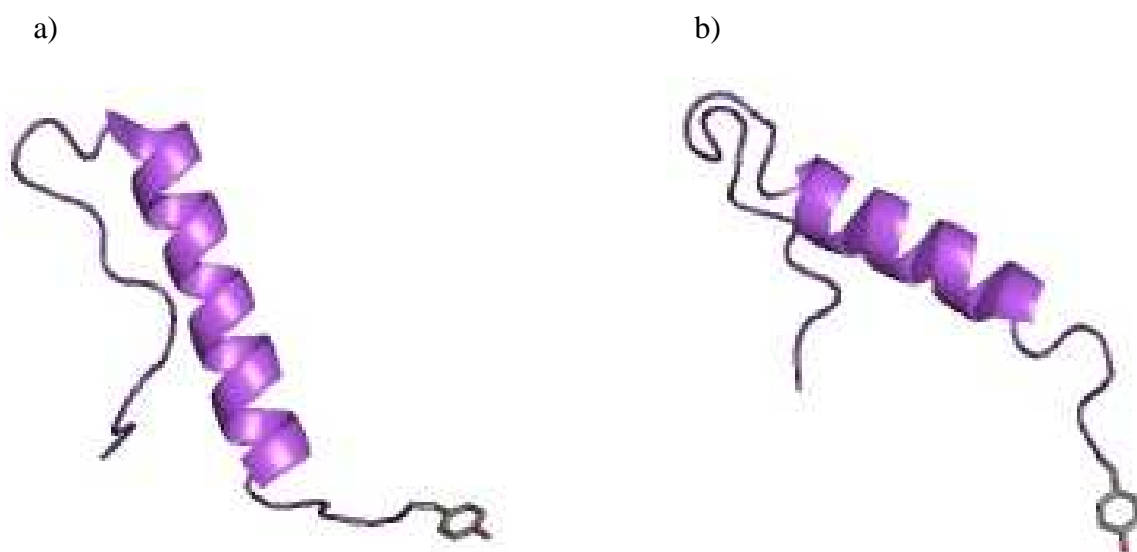
Nejvíce pozornosti přitahuje GLP-1_{7-36amid} a GLP-1_{7-37amid}. GLP-1_{7-36amid} je v tělním oběhu přítomen ve vyšších množstvích. Tento peptid inhibuje sekreci žaludeční kyseliny a vyprazdňování žaludku, stejně jako potlačuje uvolňování glukagonu a zvyšuje počet pankreatických β -buněk; ovlivňuje též kardiovaskulární systém. Avšak GLP-1 přítomný v plazmě je velmi rychle degradován (2min) enzymem dipeptidyl-peptidázou IV (DPP-IV) přičemž vznikají inaktivní analogy GLP-1_{9-36amid} a GLP-1_{9-37amid} (obr. 10) [15]. Plazmatický GLP-1_{7-36amid} je uvolňován do oběhu v závislosti na přijaté potravě. Z výzkumů plyne, že GLP-1 reguluje energetický výdej a stejně jako mnoho dalších peptidů funguje jako neurotransmitter uvnitř CNS. Je zde přítomen v talamu a hypofýze. Neurony GLP-1 jsou také přítomny v oblastech hypotalamu (PVN a DMN) důležitých pro regulaci příjmu potravy. Signalizace energetické rovnováhy v mozku pomocí GLP-1 je zprostředkována GLP-1R (receptory pro GLP-1). Tento typ receptorů se nachází v periférii (střevo, pankreas), stejně jako v CNS [15]. Periferní i centrální podání GLP-1_{7-36amid} inhibuje příjem potravy u různých jedinců. V obou případech se zdá, že místem účinku je osa mozkový kmen – hypotalamus [17, 33].

Studie probíhající u lidí ukazují, že GLP-1₇₋₃₆ snižuje chuť k jídlu a příjem potravy nejen u štíhlých a obézních jedinců, ale také u osob s diabetem. Tento účinek má také jeho analog exendin-4, který je silným agonistou ke GLP-1R, má delší poločas rozpadu a již je užíván jako terapeutikum při léčbě při léčbě obezity, přičemž nezávisle zlepšuje cukrovku [15, 17, 32].

3.2.1.3. Peptid YY

Peptid YY (z anglického peptide tyrosine-tyrosine – PYY) je podle své struktury členem skupiny pankreatických polypeptidů, která dále zahrnuje pankreatický polypeptid (PP) a neuropeptid Y (NPY). Tento peptid obsahuje 36 aminokyselin a aby byl biologicky aktivní, potřebuje C-terminální amidaci (obr.11) [15, 17, 32, 33].

Obrázek 11. Struktura a) lidského PYY a b) PYY₃₋₃₆



Sekvence PYY

Tyr-Pro-Ile-Lys-Pro-Glu-Ala-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Ser-Pro-Glu-Glu-Leu-Asn-Arg-Tyr-Tyr-Ala-Ser-Leu-Arg-His-Tyr-Leu-Asn-Leu-Val-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂

Peptid YY je, stejně jako GLP-1, syntetizován a vylučován L-buňkami v distálním ileu a tračníku. PYY se uvolňuje ve formě PYY₍₁₋₃₆₎ a poté je modifikován na aktivní PYY₍₃₋₃₆₎ [15]. PYY₍₃₋₃₆₎ se v periférii selektivně váže na Y2 receptor a způsobuje snížení příjmu potravy [33].

Sekrece PYY ze střeva je stimulována úměrně ke kalorické hodnotě přijaté potravy, zvláště pak přijatými lipidy a sacharidy. Jeho uvolňování je sníženo během hladovění. Stejně jako GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku a motilitu střev [15].

Periferní podání aktivní formy PYY₍₃₋₃₆₎ snižuje příjem potravy u hlodavců, primátů i u lidí, avšak bez prokázaného snížení žaludečního vyprazdňování. Předpokládá se, že anorexigenní účinky PYY₍₃₋₃₆₎ jsou zprostředkovány pomocí Y2R, neboť účinky jsou sníženy použitím antagonistů Y2R a úplně nepřítomny u myši s vyřazeným genem pro Y2-R. PYY-knock out myši (myši u kterých je vyřazena tvorba PYY) mají velmi narušenou energetickou homeostázu, z čehož vyplývá, že PYY hraje roli při její regulaci. Pozitivním faktem je, že obézní jedinci reagují na anorexigenní účinky PYY₍₃₋₃₆₎ a rovněž hladina PYY není zvýšena oproti hladinám leptinu [15, 17, 33].

Různé studie zjistily, že pokud je PYY₍₁₋₃₆₎ či PYY₍₃₋₃₆₎ podán přímo do mozku, silně zvyšuje příjem potravy a působí orexigenně. PYY₍₃₋₃₆₎ v krevním řečišti má selektivní přístup do

ARC přes Y2R. Receptor Y2 má v hypotalamu roli presynaptického autoinhibičního receptoru na orexigenních neuronech (NPY/AgRP neurony). Cirkulující PYY₍₃₋₃₆₎ tedy pomocí Y2R snižuje příjem potravy tím, že inhibuje NPY/AgRP neurony, přičemž se aktivují sousední buňky produkující melanokortin [17, 32].

Anorektické účinky PYY se zdají být silnější u primátů než u hlodavců, nicméně preklinický výzkum farmaceutického průmyslu pro vývoj intranasálního PYY₍₃₋₃₆₎ byl zastaven v důsledku jeho nedostatečné účinnosti [15].

3.2.2. Centrálně působící peptidy

Mezi centrálně působící peptidy patří signální molekuly jako je α -MSH, CRH, TRH, peptid CART či interleukin-1 β . Tyto peptidy mají katabolický účinek a podporují tak negativní energetickou rovnováhu.

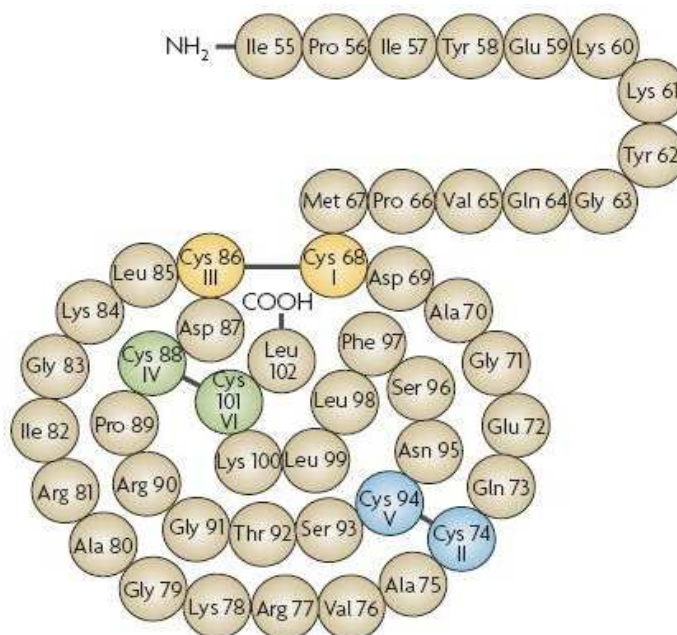
Významným peptidem s anabolickým účinkem je NPY, který zvyšuje příjem potravy a snižuje energetický výdej. Mezi orexigenní látky tohoto typu patří ještě MCH či orexin [19].

3.2.2.1. Anorexigenní

3.2.2.1.1. Peptidy CART

Peptidy CART jsou relativně nedávno objevenými hypotalamickými peptidy a hrají roli při kontrole příjmu potravy právě díky jejich působení v mozku. CART je jedním z nejčastějších transkriptů v hypotalamu a jak CART mRNA, tak i peptidy CART byly nalezeny nejen v hypotalamu a v přední hypofýze, ale rovněž i v periférii v Langerhansových ostrůvcích a v gastrointestinálním traktu. Peptidy CART hrají roli v energetickém výdeji, v endokrinní regulaci, při stresu a v regulaci činnosti sympatických nervů [36].

Prepropeptid CART je u myší tvořen 129 či 116 aminokyselinami, avšak u lidí existují pouze kratší formy. Předpokládaná délka signální sekvence je 27 aminokyselin, prohormon má 102 či 89 aminokyselin. Dvěmi biologicky aktivními formami je peptid CART(55-102) a (62-102), přičemž bioaktivní částí molekuly je C-terminální konec obsahující 48 nebo 42 aminokyselinových zbytků a 3 disulfidové vazby (obr. 12) [37, 38].



Obrázek 12. Peptid CART(55 – 102)

Peptid CART(55-102) obsahuje disulfidové vazby I-III, II-V a IV-VI, které jsou mezi 6 cysteinovými zbytky [39].

V CNS je peptid CART uvolňován z mnoha hypothalamických jader, přičemž některé ovlivňují regulaci příjmu potravy. Exprese mRNA peptidu CART je regulována leptinem a vytvořený CART je jedním z nejhojnějších transkriptů v mozku, který silně inhibuje příjem potravy a zcela blokuje zvýšení příjmu potravy vyvolané neuropeptidem Y. Receptor CART je proto možným terapeutickým cílem pro léčbu obezity [9, 39].

Navzdory velké snaze nebyly zatím objeveny žádné receptory pro tento peptid. Peptidy CART se však specificky vážou na myší nádorové hypofyzární buněčné linie AtT20, dále na hypothalamické buňky a jaterní nádorové buňky HepG2 a na nádorové buňky dřeně nadledvin PC12 [39, 40].

Při akutním centrálním podání peptidu CART hlodavcům dochází k hypofagii. Při dlouhodobém centrálním podávání peptidu CART došlo ke snížení příjmu potravy a k poklesu tělesné hmotnosti u obézních ob/ob myší, myší obézních vlivem vysokoenergetické diety i u kontrolních štíhlých jedinců. Ačkoliv CART peptid inhibuje příjem potravy, myši s vyřazeným genem pro peptidy CART měly normální příjem potravy i hmotnost. Tyto myši však byly více náchylné k obezitě vyvolané vysokoenergetickou dietou než normální myši [39].

Při hladovění je tvorba CART peptidu v ARC snížena, naopak podáním leptinu se jeho tvorba zvyšuje [18].

3.2.2.1.2. Melanokortinový systém

Melanokortinový systém reprezentuje základní složku centrální regulace energetické rovnováhy. Zvýšení hladiny melanokortinů způsobuje potlačení příjmu potravy (hypofagii) a její snížení způsobuje opak [41].

AgRP je melanokortinovým kompetitivním antagonistou. Odlišné populace AgRP/NPY a POMC/CART neurony se nacházejí společně uvnitř hypotalamického ARC. POMC neurony jsou rovněž lokalizovány také v NTS. Hypotalamické POMC a AgRP neurony vybíhají do PVN, DMN, VMN a LHA [41].

Melanokortiny svůj účinek uplatňují pomocí vazby na skupinu pěti melanokortinových receptorů (MC1-MC5R). Syntetické analogy (agonisté) potlačují příjem potravy a antagonisté způsobují opačný efekt. Melanokortiny syntetizované v nervových buňkách uvnitř hypotalamu a mozgovém kmeni ovlivňují energetickou homeostázu pomocí jejich účinku na MC3- a MC4-receptory. Myši, kterým chybí MC4R, jsou velmi obézní, vykazují nerovnováhu energetické regulace, trpí hyperfagií, hyperinzulínemií a mají velmi snížený výdej energie. U myši s vyřazeným MC4-R je zvýšený příjem potravy a tento obézní fenotyp je ještě zvýšený vysokokalorickou dietou. Myši s vyřazeným genem pro POMC dávají přednost vysokoenergetické než normální stravě, toto je způsobeno pravděpodobně tím, že POMC reguluje příjem potravy přes MC4R. Role MC3R ještě není úplně definována. Myši, kterým chybí MC3R, vykazují zvýšené množství tělesného tuku, které je však nezávislé na zvýšeném příjmu potravy. U těchto myši je snížený příjem potravy (hypofagie), pokud přijímají normální potravu.

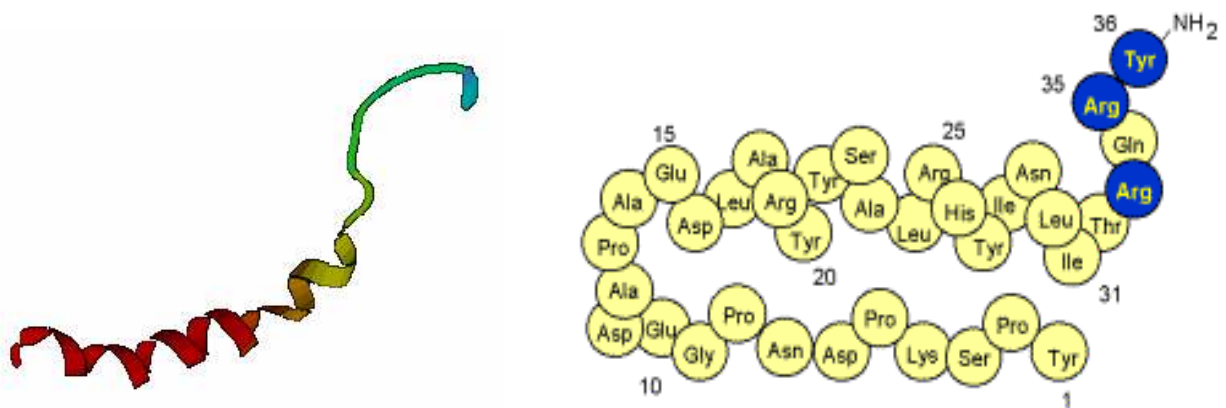
Melanokortinový systém je předmětem zájmu, neboť by mohl být použit jako potenciální cíl v léčbě obezity [19, 41].

3.2.2.2. Orexigenní

3.2.2.2.1. NPY

Neuropeptid Y strukturou patří do skupiny pankreatických polypeptidů a je jedním z význačných hypotalamických orexigenních peptidů. Je stejně jako PYY složen z 36 aminokyselin

a působí jako transmitter v nervovém systému. Jeho jméno je odvozeno z tyrosinu na N- a C- konci (obr. 13). NPY reguluje denní rytmus, sexuální funkce, působí proti stresu a reguluje funkci srdce. Je také zapojen do regulace příjmu potravy, a ovlivňuje vznik obezity a tím i regulaci tělesného tuku [32].



Obrázek 13. Struktura NPY

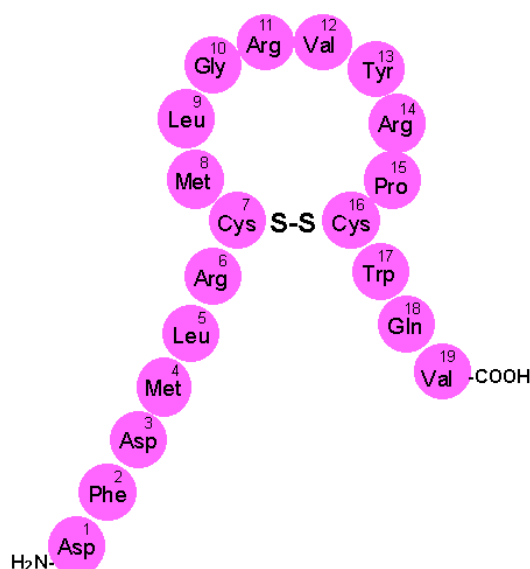
Podání NPY do paraventriculárního nucleu silně stimuluje příjem potravy (hyperfagii) a snižuje energetický výdej inhibicí sympatického nervového systému. Vyvolává produkci lipogenních enzymů v játrech a bílé tukové tkáni. Může tak být označen za anabolickou signální molekulu. Nepřetržitě centrální podávání tohoto neuropeptidu způsobuje rychlý nárůst obezity [9, 19].

Účinek NPY je zprostředkován více receptory (NPY₁₋₆). Studie ukázaly, že podávání NPY stimuluje příjem potravy aktivací NPY₁ a ₅ receptorů v hypothalamu. Selektivní antagonisté NPY zaměřené zejména na NPY₅ receptory, inhibují krmení a snížení tělesné hmotnosti u obézních jedinců.

Genová exprese NPY a sekrece peptidu NPY v hypothalamu je zvýšena během hladovění a/nebo když je snížena leptinová/inzulínová signalizace do mozku. Systematické podávání leptinu inhibuje genovou expresi NPY v ARC a u myší s vyřazením NPY je snížena hyperfagie a obezita u ob/ob myší. Nedostatek leptinu působí uvolňování NPY [19].

3.2.2.2. MCH

Melanin koncentrující hormon je orexigenní cyklický peptid složený z 19 aminokyselin, který obsahuje disulfidový můstek (obr. 14). MCH vzniká jako postranslační produkt z prepro-MCH, který je složen ze 165 aminokyselin.



Obrázek 14. Struktura lidského MCH

Molekula lidského MCH obsahuje disulfidový můstek mezi 7. a 16. cysteinem, který je nezbytný pro správnou biologickou funkci

MCH je v CNS produkován v neuronech v laterálním hypotalamu a v zona incerta [22]. Zjistilo se, že neurony produkující MCH často vylučují také další orexigenní peptid orexin. MCH hraje důležitou roli při kontrole energetické rovnováhy. ICV podání tohoto neuropeptidu zvyšuje příjem potravy (hyperfagie) a při dlouhodobém podávání se zvyšuje hmotnost jedince a vzniká inzulinorezistence. U syntetických analogů MCH je tento orexigenní účinek stejný. Hlodavci, kteří neexprimují MCH (gen je přítomen, avšak genový produkt není funkční) nebo u kterých byly chirurgicky odstraněny MCH neurony jsou štíhlí, hypofagičtí a mají zvýšený energetický výdej.

Biologická funkce MCH je realizována dvěma receptory. MCHR1 se nachází v mozku, zvláště pak v přední kůře mozkové, v čichovém laloku a hippocampu. MCHR1 hraje také roli v periférii při regulaci energetické homeostázy. Pokud je totiž stimulována exprese leptinu, MCH snižuje expresi MCHR1 uvnitř T3-L1 adipocytů. Ztráta MCHR1 způsobuje překvapivě hyperfagii, ale myši zůstávají štíhlé vlivem hyperaktivity a zrychleného metabolismu [22]. Prokázalo se, že

někteří antagonisté se silnou afinitou k MCHR1 snižují příjem potravy a hmotnost u některých zvířecích modelů. Druhým receptorem je MCHR2. V CNS se nachází většinou spolu s MCHR1, přičemž vyšší hladiny exprese MCHR2 mRNA jsou v přední kůře mozkové, hippocampu a amygdale. Avšak fyziologická funkce MCHR2 stále zůstává nejasná [42].

4. PERSPEKTIVY LÉČBY OBEZITY

Na regulaci příjmu potravy se podílí velké množství peptidů, které mají buď orexigenní či anorexigenní účinky. Farmakologické studie zkoumající tyto účinky nabízejí nové možnosti regulace příjmu potravy a tím i případné snižování hmotnost u obézních jedinců. Některé analogy peptidů ovlivňující příjem potravy jistě mají v léčbě obezity budoucnost.

Mezi potenciální terapeutika patří např. selektivní antagonisté NPY, zaměřené zejména na receptory Y_5 , které inhibují příjem potravy a snižují tělesnou hmotnost u zvířecích modelů obezity. Výsledky vedly k závěru, že aktivace Y_5 receptorů se podílí na energetické homeostáze u člověka, avšak selektivní blokáda tohoto receptoru zatím sama o sobě nestačí ke klinicky významnému úbytku tělesné hmotnosti.

Mutace v lidském receptoru MC4 jsou spojeny s obezitou, to podtrhuje význam tohoto receptoru jako cíle pro léčbu obezity. Nicméně nedostatek vhodných agonistů, popřípadě nežádoucí účinky dosud omezují jeho klinické použití.

Myši, kterým chybí receptory MCH jsou hypofagické a štíhlé, se zvýšenou rychlostí metabolismu, zatímco zvířata se zvýšenou expresí MCH mají nadváhu na standardní i na vysokotučné stravě. MCH působí orexigenně aktivací MCH_1 receptorů. Antagonisté MCH_1 receptorů prokázali významný úbytek tělesné hmotnosti u hlodavců snížením velikosti jídla, proto jsou velmi atraktivním cílem pro léčbu obezity. V poslední době byla objevena řada nových antagonistů MCH_1 receptorů, které způsobují výrazný úbytek hmotnosti, aniž by působily změny v kardiovaskulárním systému.

Všechny tyto výzkumy jsou v rané fázi a bude ještě zapotřebí rozsáhlého základního výzkumu, než bude uveden na trh lék, který bude způsobovat významný úbytek hmotnosti, aniž by měl negativní účinek na nervovou soustavu či kardiovaskulární systém [43]. Je možné, že v budoucnu budou objeveny nové léky pro léčbu obezity bez nežádoucích účinků. Tato léčba bude s vysokou pravděpodobností kombinací několika léků. Rovněž bude vyvíjena cílená léčba pro určité

skupiny pacientů s různými zdravotními komplikacemi. Regulace příjmu potravy je velmi komplexní a složitá, proto kromě farmakoterapie bude stále nutná pacientova spolupráce, změna jídelníčku a zvýšení pohybové aktivity [16].

5. PODĚKOVÁNÍ

Především děkuji své školitelce RNDr. Lence Maletínské, CSc. (ÚOCHB AV ČR, Praha) za odbornou pomoc, ochotu a trpělivost.

Dále děkuji Ing. Blance Železné, CSc. (ÚOCHB AV ČR, Praha) za cenné rady a odbornou korekci. Za organizační rady při psaní mé bakalářské práce děkuji RNDr. Jiřímu Novotnému, CSc. (PřF UK, Praha).

V neposlední řadě patří mé díky mým rodičům za jejich podporu při mých studiích.

6. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Friedman J. M. : Obesity in the new millennium. *Nature*, 404, 632 – 634 (2000)
- [2] Kopelman P. G. : Obesity as a medical problem. *Nature*, 404, 635 – 643 (2000)
- [3] Haluzík M. : Chemie obezity. *Vesmír*, 84, 352 (2005)
<http://www.vesmir.cz/clanek/chemie-obezity>, cit. 5.1.2010
- [4] Haluzík M.: Poruchy výživy a leptin. Praha : Grada Publishing (2002)
- [5] Obezita.cz : <http://www.obezita.cz/obezita/priciny-obezity/>, cit. 5.1.2010
- [6] Fried M. : Moderní chirurgické metody léčby obezity. Praha : Grada Publishing (2005)
- [7] Kohout P. – Pavlíčková J : Obezita. Pardubice : Filip Trend (2001)
- [8] Bray G. A. – Tartaglia L. A. : Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature*, 404, 672 – 677 (2000)
- [9] Atkinson T. J. : Appetite Regulatory Peptides – Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation : considerations for obesity pharmacotherapy. *Obesity reviews*, 9, 108 – 120 (2007)
- [10] Státní ústav pro kontrolu léčiv : <http://www.sukl.cz/evropska-lekova-agentura-doporucuje-pozastaveni>, cit. 20.2.2010
- [11] Farmaceutika : <http://www.farmaceutika.info/adipex-retard>, cit. 20.2.2010
- [12] Jak zhubnout : <http://www.zhubnout.info/adipex-retard/>, cit. 20.2.2010
- [13] Státní ústav pro kontrolu léčiv : <http://www.sukl.cz/pozastaveni-registrace-acomplia?highlightWords=rimonabant>, cit. 20.2.2010
- [14] Sanofi Aventis : <http://www.sanofi-aventis.cz/live/cz/medias/3C35C394-C227-4406-8ED7-3B2FDAFD7D97.pdf>, cit. 20.2.2010
- [15] Strader A. D. – Woods S. C. : Gastrointestinal Hormones and food intake. *Gastroenterology*, 128, 175 – 191 (2005)
- [16] Matyšková R. – Maixnerová J. – Maletínská L. : Epidemie obezity a regulace příjmu potravy. *Vesmír*, 87, 410 – 413 (2008)
- [17] Chaudri O. – Small C. – Bloom S. : Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 361, 1187 – 1209 (2006)
- [18] Bronský J. – Průša R. : Biochemické markery v regulaci nutričního stavu. *Klin. Biochem. Metab.*, 16, 6 – 13 (2008)
- [19] Schwartz M. W. – Woods S. C. – Porte D. Jr a kol. : Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661 – 671 (2000)

- [20] Hainer V. a kolektiv : *Základy klinické obezitologie*. Praha : Grada Publishing (2004)
- [21] Adan R. – Vanderschuren L. – E. la Fleur S. : Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Cell*, 29, 208 – 217 (2008)
- [22] Coll A. P. – Farooqi S. – O’Rahilly S. : The hormonal control of food intake. *Cell*, 129, 251 – 259 (2007)
- [23] Morton G. J. – Cummings D. E. – Baskin D. G. a kol. : Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443, 289 – 295 (2006)
- [24] Maletínská L. : Epidemie obezity a regulace příjmu potravy. přednáška na Týdnu vědy a techniky AV ČR (2009)
- [25] Schwartz M. W. – Morton G. J. : Keeping hunger at bay. *Nature*, 418, 595 – 597 (2002)
- [26] Sucharda P. : Leptin – hormon tukových buněk. *Vesmír*, 76, 133 – 134 (1997)
- [27] Scott J. : New chapter for the fat controller. *Nature*, 379, 113 – 114 (1996)
- [28] Aronne L. J. – Thornton-Jones Z. D. : New targets for obesity pharmacotherapy. *Clin. Pharm. & Therap.*, 81, 748 – 752 (2007)
- [29] Woods S. C. – Lutz T. A. – Geary N. a kol. : Pancreatic signals controlling food intake ; insulin, glucagon and amylin. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 361, 1219 – 1235 (2006)
- [30] Kojima M. – Hosoda H. – Date Y. a kol. : Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656 – 660 (1999)
- [31] Nakazato M. – Murakami N. – Date Y. a kol. : A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 402, 194 – 198 (1999)
- [32] Cummings D. E. – Overduin J. : Gastrointestinal regulation of food intake. *J. Clin. Invest.*, 117, 13 – 23 (2007)
- [33] Murphy K. G – Bloom S. R. : Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, 444, 854 – 859 (2006)
- [34] Matyšková R. : Účinky peptidu CART (cocaine and amphetamine regulated transcript), cholecystokininu a neuropeptidu Y na příjem potravy v modelech myší obezity. diplomová práce PřF UK v Praze (2007)
- [35] Näslund E. – Hellström P. M. : Appetite signaling : From gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol. Behav.*, 92, 256 – 262 (2007)
- [36] Kristensen P. – Judge M. E. – Thim L. a kol. : Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 393, 72 – 76 (1998)
- [37] Maixnerová J. – Hlaváček J. – Blokešová D. a kol. : Structure-activity relationship of CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) peptide fragments, *Peptides*, 28, 1945 – 1953 (2007)

- [38] Thim L. – Nielsen P. F. – Judge M. E. a kol. : Purification and characterisation of a new hypothalamic satiety peptide, cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), produced in yeast. FEBS letters, 428, 263 – 268 (1998)
- [39] Rogge G. – Jones D. – Hubert G. W. a kol. : CART peptides : regulators of body weight, reward and other functions. Nature, 9, 747 – 758 (2008)
- [40] Maletínská L. – Maixnerová J. – Matyšková R. a kol. : Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide specific binding in pheochromocytoma cells PC12. Europ. Journal of Pharm. , 559, 109 – 114 (2007)
- [41] Garfield A. S. – Lam D. D. – Marston O. J. a kol. : Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. Cell, 20 , 203 – 215 (2009)
- [42] Antal-Zimanyi I. – Khawaja X. : The role of melanin-concentrating hormone in energy homeostasis and mood disorders. J Mol Neurosci, 39, 86 – 98 (2009)
- [43] Sargent B. J. – Moore N. A. : New central targets for the treatment of obesity. BJPC, 68, 852 – 860 (2009)