

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta



**VLIV CENTRÁLNÍ SEROTONINERGNÍ
A DOPAMINERGNÍ AKTIVITY
NA NUTRIČNÍ A METABOLICKÉ
PARAMETRY**

MUDr. Ludmila Brunerová

Praha 2013

MUDr. Ludmila Brunerová

II. interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Školitel: Prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Zvláštní poděkování patří prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D. z Psychiatrického centra Praha za cenné rady a odborné konzultace.

Vlastní práce k tématu:

Impaktované publikace

1. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Kopřivová H, Řehula M Anděl M. Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. *Psychiatry Res.* 2012, 198, 297-299
2. **Brunerová L**, Potockova J, Horacek J, Suchy J, Andel M. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. *Neuroendocrinology.* 2013; 97: 132-138.
3. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M. Comparison of the influence of high fat diet enriched in MUFA and diabetic diet on metabolic parametres in type 2 diabetic patients and obese nondiabetic subjects. *Diabet Med.* 2007; 24(5): 533-540.

Recenzované publikace

1. **Brunerová L**, Anděl M. Regulace příjmu potravy I. *DMEV.* 2013; 16(1): 15-23.
2. **Brunerová L**, Anděl M. Regulace příjmu potravy II. *DMEV.* 2013; 16(2): 93-105.
3. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Anděl M. Dietní léčba pacientů s diabetem. *Remedia.* 2011; 21(1): 54-58.

Kapitoly v monografii

1. **Brunerová L**. Diabetes a poruchy příjmu potravy. Kapitola v monografii *Spektrum poruch příjmu potravy*, Papežová H. ed., Grada, 2010, str. 267-275.

PŘEDMLUVA

Téma „Vliv centrální serotoninergní a dopaminergní aktivity na nutriční a metabolické parametry“ v sobě integruje fyziologické a patofyziologické principy pro mne velmi zajímavé a klinicky vysoce relevantní oblasti regulace příjmu potravy s praktickými implikacemi v oblasti endokrinologie, diabetologie a metabolismu, kterým se věnuji i ve své klinické praxi. Vlastní výzkumná práce spočívala v propojení výsledků neuroendokrinních funkčních testů a sofistikované clampové metody hodnotící inzulinovou rezistenci. Neuroendokrinní funkční testy, na fyziologických principech založené miniinvazivní metody, reprezentují jeden z přístupů možné kvantifikace aktivity neuromediátorů v mozku. V České republice se výzkumně prováděly na některých psychiatrických pracovištích testy hodnotící centrální serotoninergní tonus (fenfluraminové). V metabolickém výzkumu jsme zde však byli první, kteří provedli a publikovali apomorfinový funkční test, kvantifikující centrální dopaminergní tonus, a jako vůbec první, kteří tento test publikovali v sublinguální modifikaci.

Předkládané výsledky jsou výstupem dlouholeté práce celého týmu, jehož jednotlivým členům patří můj velký dík – „duchovním otcům“ projektu, mému školiteli profesoru Michalu Andělovi a mému konzultantu profesoru Jiřímu Horáčkovi za pomoc při tvorbě studie, poskytnutí potřebných materiálů, podporu v průběhu její realizace a cené rady při publikování výsledků. Profesoru Andělovi také za zprostředkování financování projektu z Výzkumného záměru MSM 0021620814. Janě Potočkové vděčím za skvělou praktickou organizaci pokusů, precizní vedení databází, statistické zpracování výsledků a v neposlední řadě za provedení obrazové dokumentace k této práci. Vladěce Šmejkalové děkuji za intelektuální podněty a praktické provedení dietní studie, Dianě Mžýkové za pomoc v laboratoři. Projekt byl realizován v prostorách II. interní kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady na půdě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, kterým tímto děkuji za poskytnuté zázemí. Poděkování patří v neposlední řadě mému partnerovi a rodině za trpělivou podporu, která mě stimulovala v dokončení projektu.

V Praze, dne 1. 4. 2013

OBSAH:

Summary	6
1. Úvod	9
2. Teoretická část – Regulace příjmu potravy	10
2.1. Historie	10
2.2. Homeostatická regulace příjmu potravy	11
2.2.1. Periferní krátkodobá regulace příjmu potravy	11
2.2.2. Periferní dlouhodobá regulace příjmu potravy	14
2.2.3. Centrální regulace příjmu potravy	19
2.2.4. Integrace periferní a centrální regulace příjmu potravy	24
2.3. Hédonická regulace příjmu potravy	25
2.3.1. Okruhy odměny	25
2.3.2. Teorie senzitivace vůči podnětu	27
2.3.3. Mediátory hédonické regulace	31
2.4. Centrální dopaminergní aktivita a její vliv na regulaci příjmu potravy, preferenci živin a metabolismus. Metody zkoumání centrální dopaminergní aktivity	34
2.4.1. Centrální dopaminergní systém	34
2.4.2. Vliv centrální dopaminergní aktivity na regulaci příjmu potravy, preferenci živin a metabolismus	36
2.4.3. Vztah dopaminergního systému a ostatních systémů zapojených do hédonické regulace	37
2.4.4. Vztah dopaminu a ostatních hormonů regulujících příjem potravy	38
2.4.5. Metody měření centrální dopaminergní aktivity	40
2.5. Centrální serotoninergní aktivita a její vliv na regulaci příjmu potravy, preferenci živin a metabolismus. Metody měření centrální serotoninergní aktivity	40
2.5.1. Centrální serotoninergní systém	40
2.5.2. Serotonin a poruchy příjmu potravy	43
2.5.3. Způsoby měření centrální serotoninergní aktivity	44
2.6. Integrace homeostatické a hédonické regulace příjmu potravy	45
3. Závěr teoretické části	48
4. Vlastní experimentální práce: Vliv centrální serotoninergní a dopaminergní aktivity na nutriční a metabolické parametry	49
4.1. Úvod	49
4.2. Hypotézy, cíle práce	50
4.3. Metodika	51
4.3.1. Design studie	51
4.3.2. Soubor studijních subjektů	51

4.3.3.	Protokol studie	52
4.3.3.1.	Den 0 – základní fyzikální a laboratorní vyšetření, psychologické dotazníky	52
4.3.3.2.	Den 7 – Hyperinzulinemický euglykemický clamp	53
4.3.3.3.	Den 14 – Citalopramový test	54
4.3.3.4.	Den 21 – Apomorfínový test	54
4.3.4.	Statistické zpracování	55
4.4.	Výsledky	56
4.4.1.	Hypotéza 1. Snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostností/depresivitou je spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě	56
4.4.2.	Hypotéza 2: Sublinguální apomorfínový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfínového testu	63
4.4.3.	Hypotéza 3: Centrální dopaminergní tonus	67
4.5.	Diskuze	72
4.5.1.	Hypotéza 1	72
4.5.2.	Hypotéza 2	77
4.5.3.	Hypotéza 3	78
4.6.	Praktické implikace k dietologii	79
4.7.	Závěr	81
5.	Literatura	83
6.	Seznam zkratk	96
7.	Přílohy	99

THE INFLUENCE OF CENTRAL SEROTONINERGIC AND DOPAMINERGIC ACTIVITY ON NUTRITIONAL AND METABOLIC PARAMETERS

Summary

The theoretical part of the dissertation work is focused on the principles of regulation of food intake which is a very complex process including many central and peripheral inputs. Homeostatic and hedonic pathways are included in the regulation of food intake. The aim of homeostatic regulation is to achieve energy balance, stable weight and optimal nutrient intake, in contrast to hedonic regulation in which emotional and motivational factors are involved. Homeostatic regulation could be divided into short-term and long-term regulation and comprises mainly gastrointestinal peptides, fat tissue hormones and central mechanisms localized in hypothalamus. It is a resultant of the action of orexigenic factors (increasing appetite and food intake) and anorexigenic factors (decreasing appetite and thus food intake), respectively. The anorexigenic factors include gastrointestinal peptides (e.g. cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, bombesin, peptide YY and others), hormone of fat tissue leptin and centrally acting melanocortin system. On the contrary, orexigenic factors comprise of gastric ghrelin and centrally acting system of neuropeptide Y/Agouti-related peptide.

Hedonic regulation, however, represents the food intake independent on the maintenance of homeostasis. The theory of hedonic regulation, so called Incentive Salience Theory, describes three major processes: liking (positive attribution to food stimulus), wanting (motivation to gain it) and learning (identification of these stimuli and distinguishing them from those connected with aversive reaction). Neuronal reward circuits are the anatomical and functional substrates of hedonic regulation. They react to gustatory and olfactory (or visual) stimuli associated with food intake. A food item is preferred in case its consumption is connected with a pleasant feeling thus promoting the behavioural reaction. The probability of this reaction after repetitive exposure to such a stimulus is increased (learned preference). On the contrary, learned aversion after repetitive exposure is connected with avoidance of a food item associated with a negative feeling. Main mediators of hedonic regulation are endocannabinoids, opioids and monoamines (dopamine, serotonin). Dopamine in dorsal striatum via D2 receptors generates food motivation as a key means of survival, however in ventral striatum (nucleus accumbens) is responsible for motivation to food bringing pleasure. Serotonin via its receptors 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} decreases intake of palatable food. It plays a significant role in the pathogenesis of eating disorders and obesity, particularly mental anorexia. There, a food restriction represents a mean of automedication to constitutionally pathologically increased serotonin levels. Detailed understanding of processes regulating food intake is a key to new pharmacological interventions in eating disorders.

Neuromediators dopamine and serotonin, as was mentioned above, play a significant role in homeostatic and hedonic regulation of food intake, may exert direct metabolic

effects and particularly serotonin influences affectivity. Their central activity could be quantified by functional tests. Common regulatory mediators of metabolism and affectivity represent an interesting research goal. Thus, we designed the study divided in two major parts and three partial aims. The first aim was to describe the relationship between central serotonergic activity measured by citalopram challenge test, affectivity, preference of macronutrients in food and metabolic profile. The second aim was to confirm the use of sublingual apomorphine test as a functional test for assessment of central dopaminergic activity and the third aim was to reveal the relationship between central dopaminergic activity measured by sublingual apomorphine test, preference of macronutrients and metabolic profile.

The study was performed on 42 healthy men (average age 43.5 ± 7.4 years and average BMI 27.4 ± 5.7 kg/m²) within 4 days with a week interval in between them. Anthropometric and biochemical examinations were performed on day 0 when the psychological test (self-assessment of anxiety /SAS/ and depression /SDS/) and three-day diet records were filled in. Hyperinsulinemic euglycemic clamp was done on day 7 (for evaluation of insulin resistance measured by e.g. metabolic clearance rate for glucose, MCR). On day 14, citalopram test was performed with intravenous administration of citalopram in the dose 0.3 mg/kg for assessment of central serotonergic activity. Area under the curve (AUC) for prolactin was calculated from prolactin levels measured during the test. On day 21, apomorphine test was performed with sublingual administration of apomorphine (0.033 mg/kg) and subsequent measurement of prolactin (PRL) a growth hormone (GH) concentrations forming AUC for assessment of central dopaminergic activity. Student t-test and Pearson coefficients were used for statistical analyses.

Anxiety and depression were connected with food preference of carbohydrates (correlation between SAS/SDS and percentage of food carbohydrates: $r = 0.455$, $P = 0.003$; resp. $r = 0.402$, $P = 0.009$) and higher insulin resistance (e.g. correlation between SAS /SDS and MCR: $r = -0.34$, $P = 0.034$; resp. $r = -0.373$, $P = 0.019$). Positive association was observed between insulin resistance and preference of carbohydrates and their greater real intake (correlation between MCR and carbohydrate craving questionnaire and mono-/dicarbohydrate intake, respectively: $r = -0.404$, $P = 0.011$; resp. $r = -0.396$, $P = 0.013$).

Sublingual administration of apomorphine was followed up by similar response of prolactin and growth hormone, respectively, as its subcutaneous administration (literal data were compared).

Central dopaminergic activity declines with age (correlation with AUC/GH: $r = -0.33$, $P = 0.031$) and BMI (correlation with AUC/GH: $r = -0.41$, $P = 0.007$). Lower central dopaminergic activity is connected to higher total cholesterol (correlation with AUC/PRL: $r = -0.41$, $P = 0.007$), higher food preference of carbohydrates (correlation with AUC/PRL: $r = -0.345$, $P = 0.025$), higher glycated hemoglobin (correlation with AUC/GH: $r = -0.37$, $P = 0.016$) and insulin resistance measured by HOMA index (correlation with AUC/GH: $r = -0.345$, $P = 0.025$).

There can be several different outputs of these results, one of them being the constitution of optimal diet for type 2 diabetic patients. Thus, we formed up the experimental high fat diet (45 %) with high content of monounsaturated fatty acids (22.5 %) which in our study was effective in improving weight and metabolic parameters in diabetic patients and revealed very good tolerance.

In conclusion, anxiety and depression are connected with food preference of carbohydrates and higher insulin resistance in healthy men. Sublingual apomorphine can be used as a good alternative to subcutaneous apomorphine for assessment of central dopaminergic activity during apomorphine test. And finally, central dopaminergic activity declines with age and BMI and correlates negatively with metabolic parameters. The principles of food intake regulation could be implemented to clinical practice by evolving an experimental diet of optimal macronutrient compound complying with the criteria of attraction for consumers, safety and metabolic effectiveness as our high fat diet enriched in monounsaturated fatty acids seems to be.

1. ÚVOD

Vztahy mezi vybranými osobnostními rysy, preferencí některých makronutrientů a metabolickými konsekvencemi jsou zkoumány od 80. let 20. století. Profesorka Wurtmanová jako první popsala fenomén „*carbohydrate craving*“¹ (sacharidové bažení) u amerických žen v domácnosti, trpících sezónní úzkostně-depresivní poruchou, kterou kompenzovaly právě zvýšeným příjmem sacharidů (Wurtman a Wurtman, 1986).

Intuitivní kompenzační jídelní chování má fyziologický podklad. Zvýšený příjem sacharidů zvyšuje sekreci inzulínu, jenž mění nabídku spektra aminokyselin na hematoencefalické bariéře ve prospěch serotoninového prekursoru tryptofanu na úkor rozvětvených aminokyselin. Vyšší nabídka substrátu zvyšuje aktivitu tryptofan hydroxylázy s následnou vyšší produkcí antidepresivně a antianxiózně působícího serotoninu (Cangiano a kol., 1983).

Epidemiologické studie přinášejí informace o úzkém vztahu mezi poruchou metabolismu glukózy a klinickými konsekvencemi sníženého centrálního serotoninergního tonu. Prevalence úzkostných a depresivních poruch je v populaci diabetiků 2 až 4x vyšší ve srovnání s nediabetickou populací (Tovilla-Zárate a kol., 2012), naopak depresivní syndrom je spojen s vyšším rizikem vzniku diabetes mellitus (Akbaraly a kol., 2009), což naznačuje, že vztah mezi poruchou metabolismu glukózy a centrálním serotoninergním tonem je velmi pravděpodobně reciproční.

Velmi intenzivně se také zkoumá možný vztah centrálního dopaminu, preference „chutných“ (*palatable*) potravin a parametrů sacharidového, respektive lipidového metabolismu. Výsledky dosud publikovaných prací naznačují, že snížený dopaminergní tonus může být spojen s negativním metabolickým profilem (Pijl, 2003).

V současné době epidemického nárůstu obezity na jedné straně (např. Flegal a kol., 2010) a poruch příjmu potravy jako mentální anorexie či bulimie na straně druhé (např. Smink a kol., 2012), může objasnění regulačních dějů uplatňujících se při příjmu potravy či při energetickém výdeji pomoci vysvětlit etiopatogenezi těchto poruch. Jeho význam podtrhuje množství publikovaných studií, odhalujících dílčí patologie regulačního systému, přítomné u poruch příjmu potravy. Farmaceutické společnosti vynakládají značné úsilí využít těchto poznatků k farmakologickým intervencím (např. Sargent a Moore, 2009; Steffen a kol., 2006). Nicméně i přes značnou motivaci a finanční podporu jsou v současné době reálně využitelné farmakologické možnosti léčby obezity velmi omezené a v případě mentální anorexie možné, jejich působení je ovšem spíše podpůrné k dalším léčebným modalitám, zvláště psychoterapii.

Metabolickými konsekvencemi poruch příjmu potravy se prakticky v rámci svých odborných ambulancí zabývám již více než deset let, proto jsem se pokusila experimentálně objasnit dílčí oblasti složitých mechanismů regulace příjmu potravy a metabolismu – liv centrální serotoninergní a dopaminergní aktivity na metabolismus a preferenci živin.

¹ Původní anglické termíny jsou uvedeny kurzivou.

2. TEORETICKÁ ČÁST – REGULACE PŘÍJMU POTRAVY

Regulace příjmu potravy je velmi složitý proces s mnoha periferními a centrálními vstupy, jejímž cílem je zajistit rovnováhu mezi energetickým příjmem a energetickým výdejem za účelem udržení energetické bilance, stálé hmotnosti a optimálního příjmu živin. Právě podle uplatnění fyziologických regulačních mechanismů můžeme regulaci příjmu potravy rozdělit na homeostatickou, která je fyziologickými mechanismy řízena, a na hédonickou (*hédoné* = řecky *potěšení, radost*), homeostatické regulaci do určité míry nadřazenou, při které se uplatňují motivační a emoční složky řízené centry odměny.

2.1. Historie

První seriózní hypotézu o příjmu potravy formuloval koncem 40. let 20. století Brobeck (1948). Tzv. „termostatická hypotéza“ příjmu potravy vycházela z fyziologického konceptu, že jedním ze základních homeostatických mechanismů je udržování stálé tělesné teploty, k němuž příjem potravy významně přispívá. Brobeck uváděl, že nikoli vlastní energetická hodnota potravy, ale spíše množství tepla, které se po její konzumaci uvolní, je důležitým faktorem v regulaci příjmu potravy. Hlavním regulujícím mechanismem je tedy přímý tepelný efekt příjmu potravy. Podle této teorie jsou v chladném prostředí aktivovány kompenzatorní mechanismy, které zahrnují i příjem potravy pro její termický účinek, naopak při zvýšení okolní teploty dochází k útlumu příjmu potravy (Brobeck, 1948).

Další teorie regulace příjmu potravy byly postulovány v 50. letech 20. století. „Lipostatická teorie“ G. Kennedyho (1953) pracovala s množstvím tukových zásob, které prostřednictvím hypotetického lipostatického faktoru regulovaly v mozku příjem potravy. V dalších letech se existence tohoto faktoru potvrdila (leptin), ale zároveň se ukázalo, že se jedná pouze o dílčí faktor ve složité síti signálů regulujících příjem potravy.

Jiná teorie, tzv. „glukostatická“, formulovaná autorskou dvojicí J. Mayerem a D. Thomašem (1967) přibližně o 10 let později, předpokládala, že příjem potravy je stimulován poklesem glykémie, detekovaném v mozku a játrech, zatímco vzestup glykémie příjem potravy inhibuje. Také prizmatem současného chápání principů regulace příjmu potravy působí glukóza jako regulátor příjmu potravy. Uplatňuje se však pouze v krátkodobé regulaci a pouhým kolísáním glykémie není možné vysvětlit dlouhodobé řízení příjmu potravy ani udržování energetických zásob, respektive stálé hmotnosti (Bray, 2000).

Prudký rozvoj experimentálních technik (imunochemie, genové manipulace, zobrazovací metody, mikrodialýza, atp.), nastartovaný od 80. let 20. století, vedl k objasnění mechanismů regulace příjmu potravy, stejně jako k odhalení centra regulace příjmu potravy – hypotalamu.

2.2. Homeostatická regulace příjmu potravy

Homeostatická regulace je výslednicí působení faktorů orexigenních, zvyšujících chuť k jídlu a příjem potravy, a anorexigenních, jejichž působení na chuť k jídlu a příjem potravy je inhibiční.

Podle původu faktorů uplatňujících se v regulačním procesu ji lze dělit na periferní a centrální. Periferní regulaci zprostředkovávají na periférii produkované látky, výsledkem jejichž působení je zvýšení či snížení pocitu hladu a následné zvýšení či snížení příjmu potravy. Periferní regulaci můžeme podle časového působení a smyslu regulace dále rozdělit na krátkodobou a dlouhodobou; každá z nich je pak mediována různými signály, z nichž některé figurují v obou typech regulace. Centrální regulace je lokalizována do oblasti hypotalamu a je výslednicí působení antagonisticky (orexigenně resp. anorexigenně) působících neuromediátorů.

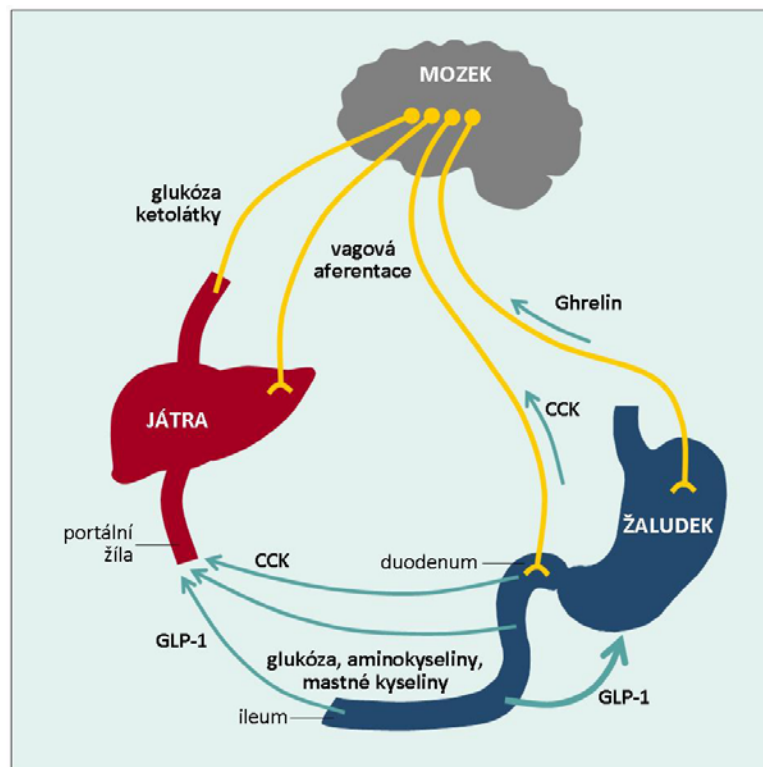
2.2.1. Periferní krátkodobá regulace příjmu potravy

Krátkodobá regulace příjmu potravy představuje komplex dějů, které jsou zodpovědné za to, že v určitém okamžiku již dále nepokračujeme v příjmu jídla. Jejím smyslem je pomocí pocitu nasycení (v angličtině *satiatio*) regulovat velikost jednotlivé konzumované porce. Krátkodobá regulace zahrnuje regulační vliv nutrientů z potravy, dále mechanoreceptorů a chemoreceptorů gastrointestinálního traktu a celou širokou škálu gastrointestinálních hormonů (obrázek 1). Nutrienty přijaté v potravě po resorpci v tenkém střevě inhibují příjem potravy jak přímým působením v hypotalamu, tak nepřímo prostřednictvím ovlivnění sekrece gastrointestinálních hormonů. K nutričně-metabolickým signálům krom výše zmíněné glukózy a mastných kyselin, patří aminokyseliny, ale i laktát a beta-hydroxybutyrát (Bray, 2000). Chemoreceptory a mechanoreceptory gastrointestinálního traktu po stimulaci mechanickou distenzí či působením nutrientů aferentují vagovými vlákny do *nucleus tractus solitarii*², jádra vagového nervu lokalizovaného v prodloužené míše, který má přímé spoje do hypotalamických jader regulujících příjem potravy (Considine, 2002).

Také monoaminy a agonisté adrenergických receptorů vykazují anorexigenní působení. Agonisté na β_2 - či β_3 -adrenergických receptorech výrazně snižují příjem potravy. Během váhového úbytku indukovaného dietou či podáním fenfluraminu byla prokázána zvýšená vazebná kapacita α -adrenergických receptorů a naopak u obézních je významně snížena (Bray, 2000).

² Progresivní pravopis u anatomických názvů byl použit vždy, je-li termín běžně používán, v opačném případě byl termín ponechán v původní (většinou latinské či anglické) transkripci a napsán kurzivou.

Obrázek 1. Krátkodobá regulace příjmu potravy zahrnující nutrienty, vagovou aferentaci z gastrointestinálních mechanoreceptorů a chemoreceptorů a gastrointestinální peptidy (upraveno podle Considine, 2002)



CCK – cholecystokinin; GLP-1 – glukagon-like peptid 1

Nejvýznamnějšími periferními regulátory příjmu potravy jsou však hormonální působky produkované v gastrointestinálním traktu či tukové tkáni (tabulka 1, obrázek 2). Naproti většina těchto látek vykazuje anorexigenní působení, vede tedy ke snížení příjmu potravy. K těmto hormonům patří hormony produkované v tenkém, resp. tlustém střevě či žaludku jako cholecystokinin, oxyntomodulin, apolipoprotein AIV. (apo AIV.), peptid YY (PYY), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), apelin, obestatin, skupina neuromedinů zahrnujících *gastrin-releasing peptide* (GRP), neuromedin B a C, bombesin a dále pankreatické hormony glukagon, amylin, pankreatický polypeptid (PP), somatostatin a inzulin (Cummings a Overduin, 2007; O'Shea a kol., 2003, Green a kol., 2007).

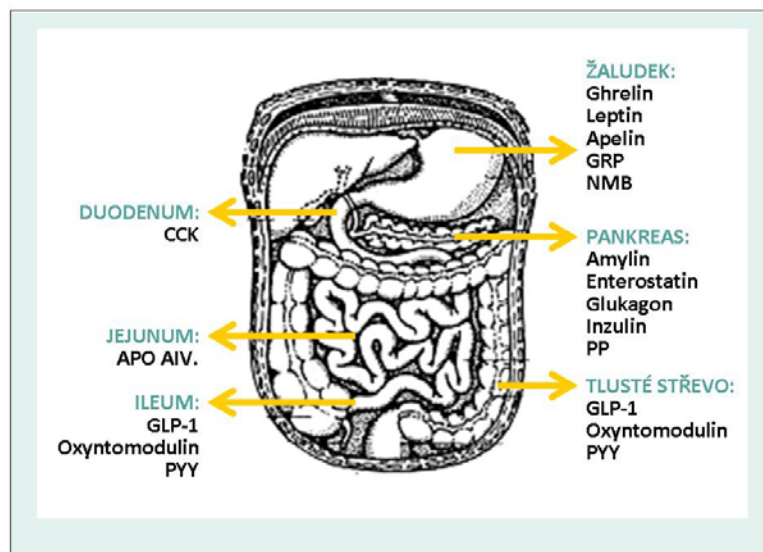
Mechanismus působení těchto gastrointestinálních hormonů je celkem uniformní. Po potravním stimulu dochází v příslušné části gastrointestinálního traktu k produkci hormonu peptidové či proteinové povahy, který působí periferně, tj. přímo v gastrointestinálním traktu (ve smyslu regulace motility či sekrečních funkcí) a po průchodu hematoencefalickou bariérou (obvykle v místech s fenestracemi v bariéře, např. v *eminencia mediana*) také centrálně v hypotalamu, kde inhibuje sekreci orexigenních neuromediátorů a zvyšuje sekreci anorexigenních neuromediátorů (Cummings a Overduin, 2007).

Tabulka 1. Přehled hlavních gastrointestinálních hormonů uplatňujících se v regulaci příjmu potravy (upraveno podle Cummings a Overduin, 2007)

Hormon	Struktura, molekulární hmotnost, koncentrace v plazmě	Hlavní místo produkce	Regulace sekrece	Periferní působení	Centrální působení
CCK	peptid cca 1,1 kDa 5-15 pmol/l	Duodenum, I-buňky	Potrava – tuky, bílkoviny	Inhibice vyprazdňování žaludku. Stimulace pankreatické sekrece. Choleretikum.	anorexigenní
GLP-1	peptid cca 4,1 kDa 10-15 pmol/l	Ileum, L-buňky	Potrava – tuky, sacharidy	Zvyšuje sekreci inzulínu. Snižuje sekreci glukagonu. Inhibuje motoriku a sekreční funkce žaludku.	anorexigenní
Oxyntomodulin	peptid cca 4,4 kDa 100-150 pmol/l	Ileum, L-buňky	Potrava – energie	-	anorexigenní
PYY	peptid cca 11 kDa 20-25 pmol/l	Ileum, L-buňky	Potrava – tuky	Zpomaluje vyprazdňování žaludku	anorexigenní
Enterostatin	peptid cca 0,5 kDa 25-30 nmol/l	Exokrinní pankreas	Potrava – tuky	-	anorexigenní
Apo AIV.	glykoprotein 46 kDa 140-150 mg/l	Tenké střevo, játra	Potrava – tuky	-	anorexigenní
Ghrelin	acylovaný peptid cca 3,4 kDa 500-700 pg/ml	Žaludek	Hladovění	Zvyšuje motilitu GIT. Inhibuje sekreci inzulínu.	orexigenní
Bombesin, GRP, NM, B, C	peptid cca 1,7 kDa 20-25 pg/ml	Střevo, žaludek	Potrava?	Stimuluje sekreci gastrinu. Cholagogum.	anorexigenní
Amylin	peptid cca 3,2 kDa 1,3-1,8 pmol/l	Pankreas, β-buňky	Potrava – sacharidy	Inhibuje vyprazdňování žaludku. Inhibuje sekreci žaludeční kyseliny. Inhibuje sekreci glukagonu.	anorexigenní
PP	peptid cca 4,2 kDa 50-70 pg/ml	Pankreas	Potrava – energie	Ovlivňuje motorické a sekreční funkce žaludku, exokrinní sekreci pankreatu.	anorexigenní při periferním podání, orexigenní při centrálním podání
Inzulin	peptid cca 5,8 kDa 20-50 pmol/l	Pankreas, β-buňky	Potrava – sacharidy, aminokyseliny	Zvyšuje odsun glukózy do buněk. Inhibuje lipolýzu. Inhibuje sekreci glukagonu.	anorexigenní
Glukagon	peptid cca 3,5 kDa cca 0,5 ug/ml	Pankreas, α-buňky	Hypoglykémie	Zvyšuje glykogenolýzu a glukoneogenezi. Zvyšuje lipolýzu.	anorexigenní
Apelin	peptid cca 1,5 kDa 1-5 ng/ml	Žaludek, tuková tkáň, mozek, srdce, endotel, ad.		Zvyšuje diurézu poklesem sekrece vasopresinu. Snižuje sekreci inzulínu. Snižuje příjem potravy.	anorexigenní

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

Obrázek 2. Hlavní oblasti sekrece gastrointestinálních peptidů uplatňujících se v regulaci příjmu potravy (upraveno podle Cummings a Overduin, 2007).



Apo AIV. – apolipoprotein AIV.; CCK – cholecystokinin;
GLP-1 – glucagon-like peptid-1; GRP – gastrin-releasing peptide; NMB – neuromedin B;
PP – pankreatický polypeptid; PYY – peptid YY

Orexigenně (tj. stimulačně na příjem potravy) působí pouze ghrelin a také částečně inzulín. Ghrelin je secernovaný v žaludku (ale také např. v duodenu, tlustém střevě či hypotalamu). Sekrece ghreluinu je nejvyšší v ranních hodinách a v období lačnění, naopak po příjmu potravy jeho produkce prudce klesá (Stanley a kol., 2005). Cirkulující ghrelin inverzně koreluje s množstvím tukové hmoty, jeho hladiny jsou vysoké u anorektiků, nízké u obézních osob, u kterých ovšem byla prokázána porušená regulace syntézy ghreluinu s absencí postprandiálního poklesu hladin. Tato abnormalita může být zodpovědná za pokračující příjem potravy (English a kol., 2002). Ghrelin působí přes receptor GHS-R1A (*growth hormone secretagogue*) převážně v hypotalamickém *nucleus arcuatus*, kde zvyšuje expresi orexigenně působícího neuropeptidu Y (Wang L a kol., 2002). Krom centrálního orexigenního působení je ghrelin sekretagogem růstového hormonu, jehož prostřednictvím může také ovlivňovat metabolismus (Date a kol., 2000).

2.2.2. Periferní dlouhodobá regulace příjmu potravy

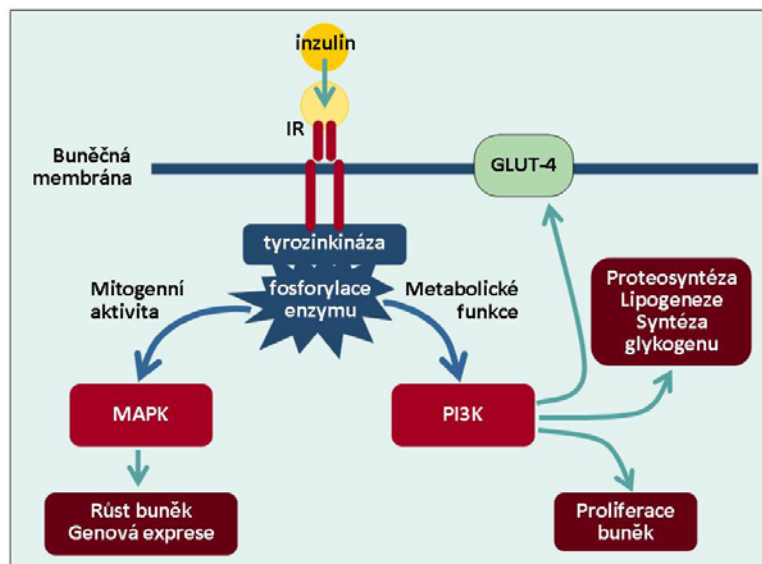
Dlouhodobá regulace příjmu potravy spočívá v navození pocitu sytosti (*satiety*) a snížení pocitu hladu; ovlivňuje tak frekvenci jednotlivých jídel.

Na pomezí mezi krátkodobou a dlouhodobou regulací příjmu potravy stojí hormon inzulín. Inzulín je produkován nejen periferně v pankreatu, ale také v centrálním nervovém systému, zvláště v hipokampu, hypotalamu a piriformní kůře (Gerozissis, 2003). Stimulem pro syntézu centrálního inzulínu je, stejně jako u pankreatického inzulínu, příjem sacharidů, ale také serotonin; naopak příjem tuků jeho produkci snižuje (Gerozissis a kol., 1999).

Přímé působení centrálního inzulínu je pouze lokální, nepřímo prostřednictvím autonomního nervového systému ovšem působí centrální inzulín také periferně. Naopak pankreatický inzulín krom svého periferního působení vykazuje také působení centrální. Cirkulující inzulín přechází do mozku v cirkumventrikulárních oblastech postrádajících hematoencefalickou bariéru (Wallum a kol., 1987) či přestupuje přes hematoencefalickou bariéru aktivním saturabilním transportním systémem (Frank a Pardridge, 1983). Endotelie tvořící hematoencefalickou bariéru jsou ovšem inzulínem také ovlivňovány – při hyperglykémii dochází ke změně struktury a funkce inzulínového transportéru a může dojít k poškození hematoencefalické bariéry (Frank a Pardridge, 1983).

Inzulínové receptory jsou v mozku exprimovány v různých oblastech: nejvyšší koncentrace dosahují v hypotalamu, zvláště *nucleus arcuatus*, dále v *bulbus olfactorius*, hipokampu a mozečku. Existují dva typy centrálních inzulínových receptorů – periferní typ, exprimovaný na gliích, a neuronální typ, vyskytující se na neuronech (Baskin a kol., 1983). Inzulínový receptor patří do rodiny tyrozinkinázových receptorů, skládajících se z α - a β - podjednotek, které po vazbě ligandu dimerizují a fosforylují krom sebe navzájem také další nitrobuněčné struktury, například *insulin receptor substrate* (IRS). Následně dochází k aktivaci dvou základních signálních kaskád – kaskády zahrnující fosfatidylinozitol-3-kinázu (PI3K) a mitogenem aktivovanou proteinkinázu (MAPK) (Johnstone a kol., 2003, obrázek 3).

Obrázek 3. Schéma kaskády inzulínového receptoru. Po vazbě ligandu dochází k autofosforylaci tyrozinkinázových podjednotek inzulínového receptoru, s následnou aktivací dvou signálních drah – signální dráhy fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K), zodpovědné za metabolické účinky inzulínu, a signální kaskády mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK), ovlivňující genovou expresi, mitogenní aktivitu a růst buněk.



IR – inzulínový receptor; MAPK – mitogenem aktivovaná proteinkináza;
PI3K – fosfatidylinozitol-3-kináza

Signální kaskáda PI3K je zodpovědná převážně za metabolické účinky inzulínu. Velmi dobře jsou popsány periferní metabolické účinky inzulínu zprostředkované touto kaskádou: aktivací translokace glukózových transportérů, (např. GLUT4) ovlivňuje vstup glukózy do svalových a tukových buněk, zvýšením transkripce klíčových enzymů reguluje lipogenezi, syntézu glykogenu a proteosyntézu. Také centrální inzulín je ovšem schopen zasahovat do intermediárního metabolismu: kaskádou PI3K aktivované hypotalamické kaliové ATP-dependentní kanály ovlivňují periferní využití glukózy snížením exprese klíčových glukoneogenetických enzymů jako glukózo-6-fosfatázy či fosfoenolpyruvátkinázy v játrech. Tento efekt je pravděpodobně zprostředkován nejen autonomním nervovým systémem (*nervus vagus*), neboť jeho přetětí účinek ruší, ale zřejmě také prostřednictvím interleukinu-6 (IL-6), který inhibuje jaterní glukoneogenezi a jehož hepatální produkce je dosud ne zcela jasným mechanismem řízena centrálním inzulínem (Plum a kol., 2006).

V oblasti mozkové kůry ovlivňuje inzulín cestou PI3K kaskády ovšem také kognitivní funkce, proces učení a tvorbu paměti (Park, 2001). Funkční PI3K inzulínová kaskáda inhibuje fosforylaci integrálních mikrotubulárních τ -proteinů a β -amyloidních prekurzorů, čímž zabraňuje jejich akumulaci. Při relativní centrální inzulínopenii, která je typickým znakem centrální inzulínové rezistence, dochází k akumulaci těchto patologicky fosforylovaných proteinů extracelulárně i intraneuronálně ve formě amyloidních plaků či neurofibrilárních klubíček. Tyto formace jsou patogenetickým podkladem neurodegenerativních chorob – včetně Alzheimerovy choroby (Banks a kol., 2012). Vzhledem k analogii patogeneze mezi diabetem 2. typu (periferní inzulínová rezistence) a Alzheimerovou chorobou (centrální inzulínová rezistence) byla postulována hypotéza, že rozvoj toho či onoho onemocnění závisí na cílovém orgánu, kde se inzulínová rezistence projevuje. Porucha metabolismu glukózy v mozku, snížené množství centrálního inzulínu a jeho dysfunkční kaskáda byla popsána jak u diabetes mellitus, tak u Alzheimerovy choroby a epidemiologické studie pozorovaly vyšší riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu u pacientů s Alzheimerovou chorobou, stejně jako vyšší riziko vzniku demence u diabetiků 2. typu (Carro a Torres-Aleman, 2004).

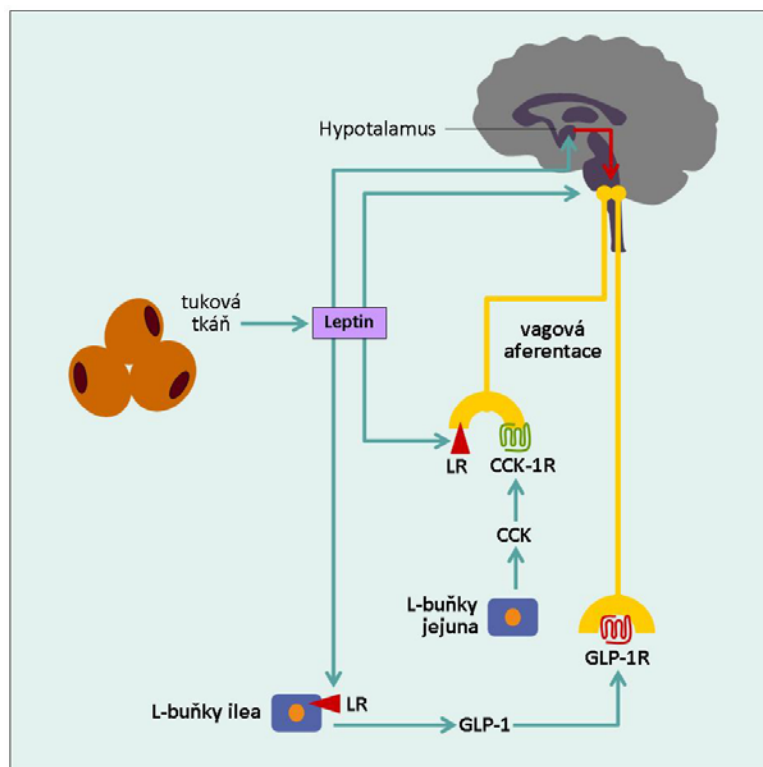
Naopak prostřednictvím MAPK vykazuje inzulín mitogenní účinky, ovlivňuje genovou expresi a růst buněk. Tato kaskáda je mimo jiné zodpovědná za regulační působení centrálního inzulínu na příjem potravy, neboť transkripční faktor *Forkhead box O1* (FoxO1), jehož syntéza je řízená touto kaskádou, zvyšuje transkripci centrálního anorexigenního mediátoru proopiomelanokortinu a naopak snižuje syntézu centrálních orexigenních působků – neuropeptidu Y a *Agouti-related peptide* (Mayer a Belsham, 2009). Centrální působení inzulínu je tedy anorexigenní.

Periferní inzulín vykazuje v závislosti na délce působení účinky jak orexigenní, tak anorexigenní. Pokles glykémie, akutně navozený inzulínem, aktivuje podle glukostatické teorie hypotalamická jádra s následným zvýšením příjmu zvláště sacharidové potravy. Akutní působení periferního inzulínu je tedy orexigenní.

Naopak prizmatem dlouhodobé regulace je působení pankreatického inzulínu spíše anorexigenní. Inzulín lze chápat jako ukazatel množství energetických zásob v tukové tkáni, jeho bazální i stimulovaná sekrece při zvyšování tukových zásob roste, aby v terénu inzulínové rezistence udržela glukózovou homeostázu. Následná vyšší nabídka inzulínu v mozku aktivací anorexigenních mediátorů (proopiomelanokortinu) vede ke snížení chuti k jídlu a příjmu potravy (Considine, 2002; Plum a kol., 2006).

Hlavním mediátorem dlouhodobé regulace příjmu potravy je ovšem leptin, produkt *ob* genu, hormon tvořený v tukové tkáni za fyziologických podmínek úměrně k množství tukové tkáně (obrázek 4). Akutní podání leptinu snižuje spontánní i hladověním navozenou hyperfágií (Ahima a kol., 1996), dlouhodobé podávání vede prostřednictvím snížení příjmu potravy k úbytku tukové hmoty a poklesu hmotnosti (Halaas a kol., 1995).

Obrázek 4. Schéma působení leptinu. Leptin produkovaný v tukové tkáni úměrně množství tukové tkáně působí anorexigenně prostřednictvím různých mechanismů. Kromě přímého ovlivnění exprese hypotalamického neuropeptidu Y, resp. melanokortinů, zvyšuje leptin sekreci některých anorexigenních gastrointestinálních hormonů (např. GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), nepřímo také posiluje anorexigenní působení cholecystokininu či GLP-1 v hypotalamu a vagovou aferentaci z gastrointestinálního traktu aktivovanou těmito hormony (upraveno podle Cummings a Overduin, 2007).

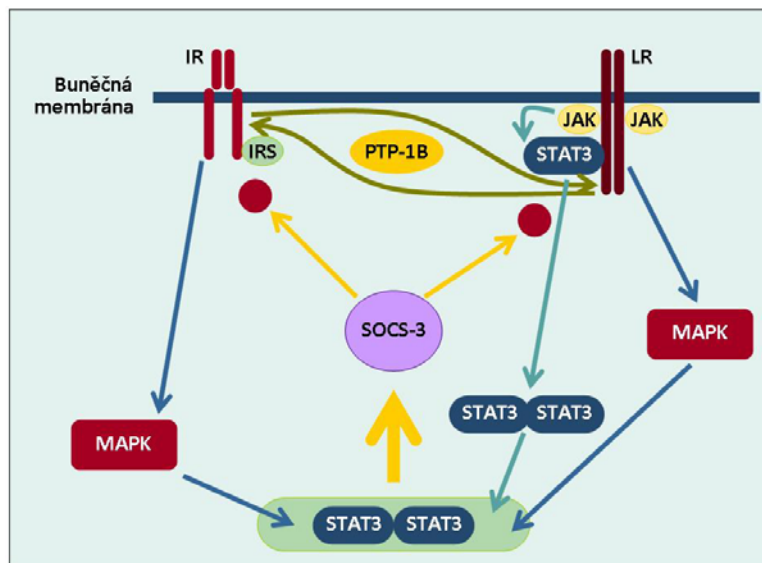


CCK – cholecystokinin; *CCK-1R* – receptor pro *CCK* ;
GLP-1 – glucagon-like peptid 1; *GLP-1R* – receptor pro *GLP-1*; *LR* – leptinový receptor

Pouze malé procento animálních i humánních obezit je ovšem způsobeno nedostatkem leptinu či mutací jeho receptoru, většina obézních má hladiny leptinu naopak zvýšené. Dochází u nich k rozvoji leptinové rezistence, na které se podílí jak zhoršený transport leptinu přes hematoencefalickou bariéru, tak porušená kaskáda leptinového receptoru (Sahu, 2003).

Leptin se po přestupu hematoencefalickou bariérou aktivním saturabilním transportem váže na leptinový receptor a aktivuje kaskádu transkripčního faktoru *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT 3), stimulující transkripci anorexigenních mediátorů proopiomelanokortinu a *Agouti-related peptide* a naopak inhibující expresi neuropeptidu Y. Leptin také aktivuje inzulinovou kaskádu PI3K (Zhao a kol., 2002), což vysvětluje některé „inzulinové“ účinky leptinu (např. zlepšení utilizace glukózy v kosterním svalu a tukové tkáni). Konečná kaskáda inzulinového a leptinového receptoru je tedy společná (obrázek 5).

Obrázek 5. Vzájemné ovlivnění signální kaskády leptinového a inzulinového receptoru. Leptin aktivuje kaskádu transkripčního faktoru *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT 3) a také aktivuje inzulinovou kaskádu fosfatidylinozitol-3-kinázy. Negativními regulátory jak leptinové tak inzulinové receptorové signalizační kaskády jsou *Suppressor of cytokine signalling-3* (SOCS-3) a proteinová tyrozinová fosfatáza 1B (PTP-1B), jejichž zvýšená aktivita provází stavy inzulinové a leptinové rezistence.



IR – inzulinový receptor; IRS – insulin receptor substrate; JAK – Janus kináza; LR – leptinový receptor; MAPK – mitogenem aktivovaná proteinkináza; PTP-1B – proteinová tyrozinová fosfatáza 1B; SOCS-3 – Suppressor of cytokine signalling-3; STAT3 – Signal Transducer and Activator of Transcription 3;

Existuje společný negativní regulátor leptinové a inzulinové receptorové signalizační kaskády – proteinová tyrozinová fosfatáza 1B (PTP-1B), která je prostřednictvím defosforylace schopná obě dráhy desenzitizovat. PTP-1B je enzym katalyzující defosforylaci tyrozinů. Je exprimován v metabolicky aktivních tkáních (např. v játrech, tukové tkáni či svalu), kde defosforyluje inzulinový receptor a blokuje tak postreceptorovou inzulinovou kaskádu s následným snížením vstupu glukózy do buněk těchto tkání. V mozku de-

fosforylací snižuje leptinovou signalizaci. Podání inzulínu na modelu lidských neuronálních buněčných linií snížilo vazbu leptínu na receptor o 60 %, zatímco po přidání leptínu se snížila o 40 % exprese inzulínového receptoru (Benomar a kol., 2005). Tato data ukazují, že hyperleptinémie může indukovat inzulínovou rezistenci, zatímco hyperinzulinémie recipročně zhoršuje leptinovou rezistenci. Inhibitory této fosfatázy se proto zdají být slibnou možností v léčbě diabetes mellitus (Picardi a kol., 2008).

Leptin kromě působení v energetické homeostáze vykazuje také neuroprotektivní účinky ovlivňující neurogenезi a tvorbu synapsí. Bylo prokázáno, že nejen inzulín, ale také leptin prostřednictvím kaskády PI3K a adenosin monofosfát kinázy (AMPK) inhibuje fosforylaci τ -proteinu. Absolutně nebo relativně snížené hladiny leptínu (např. při leptinové rezistenci), obdobně jako u inzulínu, vedou k hyperfosforylaci τ -proteinu a jeho následné akumulaci, tedy základnímu patogenetickému mechanismu rozvoje Alzheimerovy choroby (Greco a kol., 2011).

Také další hormon adiponektin, produkováný v téměř o řád vyšších koncentracích než ostatní hormony tukové tkáně či gastrointestinální peptidy, ovlivňuje nejen inzulínovou senzitivitu, ale také do určité míry příjem potravy. S rostoucím množstvím tukové tkáně produkce adiponektinu (na rozdíl od leptínu) klesá, jeho hladiny jsou u osob s diabetes mellitus 2. typu, inzulínovou rezistencí a obezitou sniženy a v experimentu zvyšuje jeho podání inzulínovou senzitivitu a snižuje příjem potravy i tělesnou hmotnost (Haluzík, 2005).

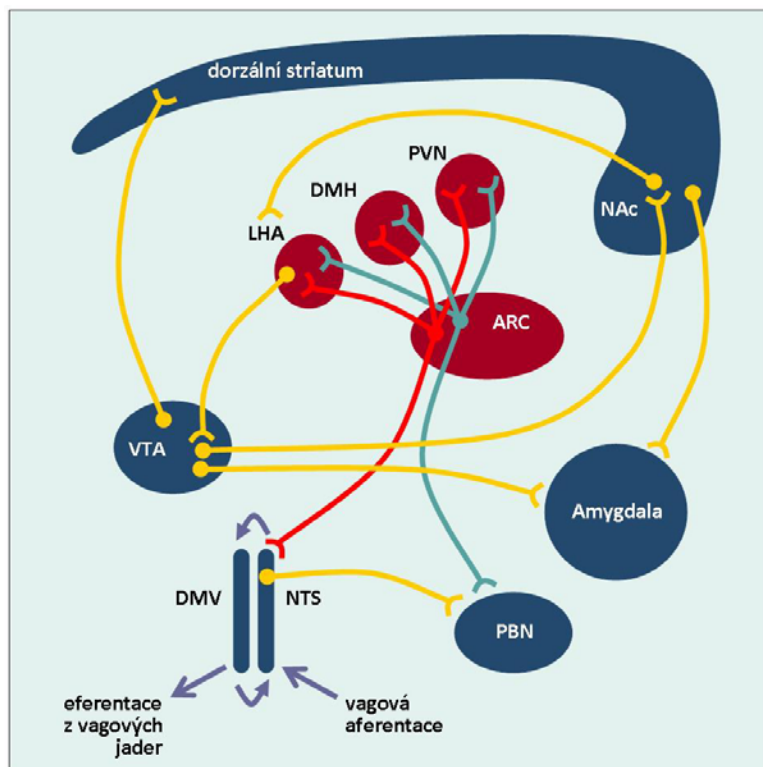
2.2.3. Centrální regulace příjmu potravy

Centrem regulace příjmu potravy je hypotalamus. Zatímco laterální hypotalamická jádra byla tradičně považována na základě animálních experimentů s destrukcemi v oblasti příslušných jader za centra hladu, mediální jádra pak za centra sytosti. Klíčovými jádry uplatňujícími se v regulaci příjmu potravy jsou *nucleus arcuatus* (ARC), *nucleus paraventricularis* (PVN), laterální hypotalamická oblast (LHA) a dorzomediální hypotalamické jádro (DMH). V rámci širší regulace je třeba zmínit i vagová jádra v prodloužené míše – *nucleus tractus solitarii* (NTS) a parabrachiální jádro (PBN), spojující *nucleus tractus solitarii* s jádry mediálního talamu a s laterálními hypotalamickými jádry a amygdalou, zprostředkující tak vnímání chuti (obrázek 6).

Klíčovou úlohu v integraci signálů regulujících příjem potravy hraje *nucleus arcuatus*, lokalizovaný v blízkosti *eminentia mediana*, jež postrádá hematoencefalickou bariéru (obrázek 7). V *nucleus arcuatus* se nacházejí dvě subpopulace neuronů regulujících příjem potravy. Neurony, produkující orexigenně působící neuropeptid Y a *Agouti-related peptide* (AgRP), projikují převážně do paraventrikulárního jádra (PVN), a laterálně pak skupina neuronů exprimujících anorexigenně působící *cocain-amphetamine regulated transcript* (CART) a velký prekurzor proopiomelanokortin (POMC), který je následně posttranslačně upravován mimo jiné na α -melanocyty stimulující hormon (α -MSH, mela-

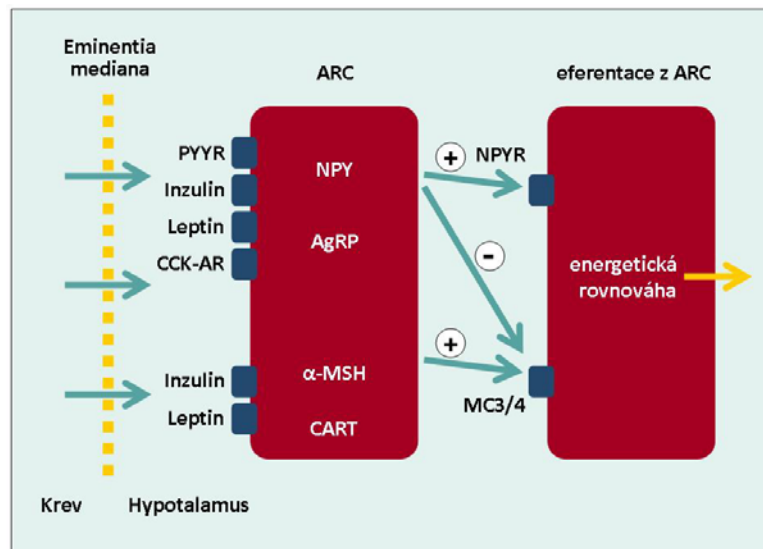
nokortin). Tyto neurony projikují do dalších hypotalamických jader (DMH, LHA), perforikální oblasti (PFA) či PVN (Schwartz a kol., 2000). K dalším mediátorům uplatňujícím se v centrální regulaci příjmu potravy patří kortikoliberin (CRH), tyreoliberin (TRH) a *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), melanin-koncentrující hormon (MCH) a orexin (obrázek 8).

Obrázek 6. Zapojení jader centrální regulace příjmu potravy. Neurony z *nucleus arcuatus* (ARC) projikují do laterální hypotalamické oblasti (LHA), která vysílá vlákna přes *nucleus accumbens septi* (NAc), hlavní centrum hédonické regulace příjmu potravy, do ventrální tegmentální oblasti (VTA). Dopaminergní neurony VTA jsou neuronálně spojeny s dalšími hédonickými centry jako amygdala či dorzální striatum. Neurony z ARC také vysílají své axony do parabrachiálního jádra (PBN). ARC také reguluje aktivitu neuronů paraventrikulárního jádra (PVN), dorzomediálního jádra (DMH) a ventromediálního jádra (VMN), které hrají klíčovou úlohu v udržování energetické rovnováhy. ARC také projikuje do *nucleus tractus solitarii* (NTS) v mozkovém kmeni, který je spojen s dalšími kmenovými jádry jako dorzální motorické jádro vagu (DMV), kde dochází k integraci neuronálních a hormonálních periferních vstupů. Červené linie představují základní anorexigenní dráhy, zelené základní orexigenní dráhy a žluté dráhy hédonické regulace (upraveno podle Dietrich a Horvath, 2010).



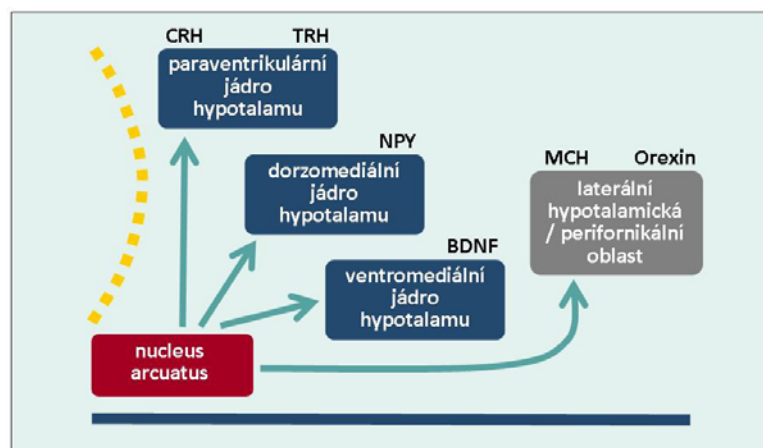
ARC – *nucleus arcuatus*; DMH – doržomediální jádro; DMV – doržální motorické jádro vagu; LHA – laterální hypotalamická oblast; NAc – *nucleus accumbens septi*; NTS – *nucleus tractus solitarii*; PBN – parabrachiální jádro; PVN – paraventrikulární jádro; VMN – ventromediální jádro; VTA – ventrální tegmentální oblast

Obrázek 7. Organizace neuronů v *nucleus arcuatus* (ARC). Neurony v ARC exprimují receptory pro většinu periferních peptidů, uplatňujících se v regulaci příjmu potravy, které obcházejí hematoencefalickou bariéru v oblasti *eminentia mediana*. V ARC se vyskytují dvě subpopulace neuronů – skupina neuropeptid *Y/Agouti-related peptide* (NPY/AgRP), která zprostředkovává orexigenní působení, a skupina neuronů MSH/CART (melanocyty-stimulující hormon/*cocain and amphetamine-regulated transcript*), představující hlavní anorexigenní dráhu. Krom vlastních efektorových funkcí zprostředkovaných příslušnými receptory jsou tyto subpopulace schopné vzájemné inhibice (upraveno podle Stanley a kol. 2005).



CCK-AR – receptor pro cholecystokinin typ A; *MCR3/4* – melanokortinové receptory 3 a 4; *NPYR* – receptory pro neuropeptid Y; *PYYR* – receptor pro peptid YY

Obrázek 8. Přehled jader a jejich hlavních neuromediátorů, které se uplatňují v regulaci příjmu potravy (Upraveno podle Stanley a kol. 2005).



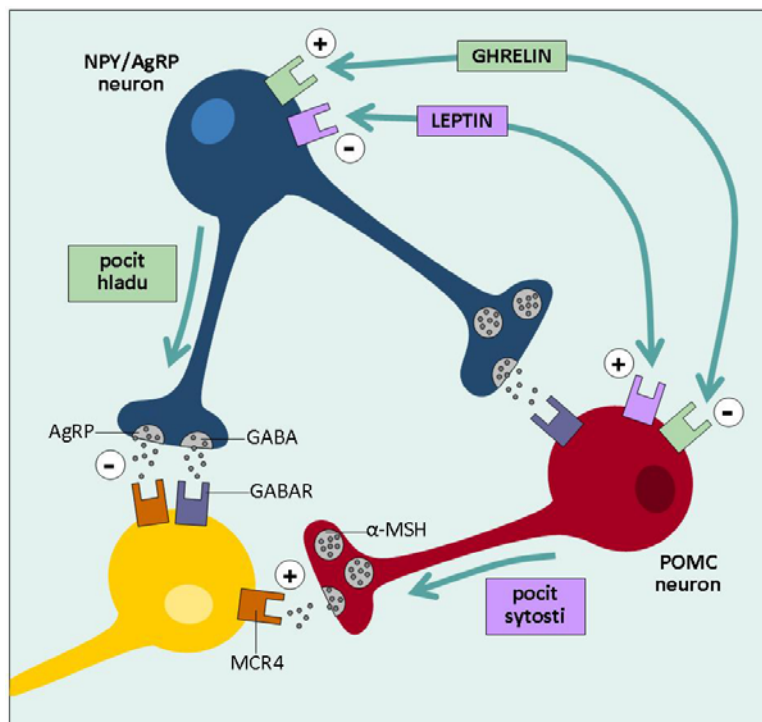
BDNF – brain-derived neurotrophic factor; *CRH* – kortikoliberin; *MCH* – melanin-konztrující hormon; *NPY* – neuropeptid Y; *TRH* – tyreoliberin;

Neuropeptid Y (NPY) je jeden z nejčastěji se vyskytujících neuromediátorů v centrálním nervovém systému, v nejvyšší koncentraci se nachází právě v hypothalamických jádrech (zvláště *nucleus arcuatus*). Zvýšeně je secernován při hladovění, příjem potravy sekreci

NPY tlumí. NPY vede k hyperfágii, inhibuje termogenezi, suprimuje sympatickou nervovou aktivitu a inhibuje tyroidální osu, stimuluje sekreci inzulínu a snižuje energetický výdej (Zarjevski a kol., 1993).

Melanokortinový systém zahrnuje produkty štěpení prekursoru POMC, jejich receptory a endogenního antagonistu melanokortinu AgRP (obrázek 9). Expresi POMC zvyšuje příjem potravy, naopak snižuje hladovění. Melanokortin (neboli α -MSH) působí přes melanokortinové receptory (MCR), z nichž nejvýznamnější z hlediska anorexigenního působení je MCR4, lokalizovaný převážně v *nucleus arcuatus*, PVN a VMH. Jeho aktivace vede ke zvýšení energetického výdeje (prostřednictvím aktivace sympatiku a tyroidální osy), snížení příjmu potravy, poklesu sekrece inzulínu a zvýšení inzulínové senzitivity (Xu a kol., 2011). Dysfunkční kaskáda MCR4 vysvětluje přibližně 5 % humánních obezit (Lubrano-Berthelier a kol., 2003).

Obrázek 9. Funkční zapojení melanokortinového systému. Proopiomelanokortinové neurony (POMC) v *nucleus arcuatus* jsou stimulovány anorexigenními podněty (např. leptinem) a secernují α -MSH (melanocyty-stimulující hormon), který aktivací melanokortinových receptorů MCR4 navozuje pocit sytosti a inhibuje příjem potravy. Naopak neurony exprimující orexigenně působící NPY/AgRP (neuropeptid Y/Agouti-related peptide) jsou stimulovány orexigenními peptidy (např. ghrelinem). Prostřednictvím AgRP a kyseliny gamma-aminomáselné (GABA) inhibují POMC neurony, vyvolávající pocit hladu a spouští chování zaměřené na získání jídla. Existuje vzájemné inhibiční působení mezi skupinami neuronů produkujících POMC a NPY/AgRP. POMC i NPY/AgRP neurony obvykle projikují do stejných oblastí, takže výsledný účinek na příjem potravy je dán poměrem aktivace MCR4 pomocí α -MSH, resp. inhibice prostřednictvím AgRP (upraveno podle Dietrich a Horvath, 2010).



α -MSH – melanocyty stimulující hormon; AgRP – Agouti-related peptide;
GABA – kyselina gama-aminomáselná; GABAR – receptor pro GABA;
MCR4 – melanokortinový receptor 4; NPY – neuropeptid Y; POMC – proopiomelanokortin

Přirozenými endogenními kompetitivními antagonisty na MCR4 jsou *agouti protein* a AgRP. Zatímco exprese *agouti* proteinu je téměř výhradně vázána na vlasové folikuly, kde antagonizací melanokortinového receptoru 1 způsobuje světlé zbarvení, je AgRP exprimovaný v mediální části *nucleus arcuatus* při hladovění. Jeho podání zvyšuje hmotnost indukci prolouvanou hyperfágií a snížením energetického výdeje, zprostředkovaným supresí tyreoliberinu, sníženou spotřebou kyslíku a inhibicí hnědé tukové tkáně. Etiopatogenetické působení AgRP při rozvoji obezity u lidí není jasné, byl popsán vztah mezi polymorfismem AgRP a nižší adipozitou (Small CJ a kol., 2003).

CART (*cocain-amphetamine regulated transcript*) je koexprimován s POMC v hypotalamu (v ARC, LHA a PVN). Jeho sekrece se zvyšuje po příjmu potravy, CART naopak příjem potravy tlumí. Anorexigenní efekt má také jeho exprese v oblasti prodloužené míchy, zvláště v *nucleus tractus solitarius*. Produkován je také v mezolimbickém dopaminergním systému, kde je pravděpodobně zodpovědný za navození příjemných pocitů „odměny“ při abúzu psychostimulancií či při konzumaci chutných jídel (Vicentic a Jones, 2007).

CART působí anorexigenně prostřednictvím několika mechanismů – zvyšuje termogenezi a energetický výdej aktivací sympatických autonomních jader, je koexprimován na aferentních neuronech *nervus vagus* s cholecystokininem, uplatňuje se tedy jako mediátor postprandiální sytosti navozené cholecystokininem, a ovlivňuje také aktivitu *nervus vagus* přímým vlivem na jeho motorické jádro (*nucleus tractus solitarius*) a parabrachiální jádro (Vicentic a Jones, 2007).

Syntéza kortikoliberinu (CRH) v paraventriculárním jádru hypotalamu je stimulována stresovými podněty a jeho hlavní účinek spočívá v aktivaci stresové osy – stimuluje syntézu adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a glukokortikoidů v nadledvinách. V regulaci příjmu potravy se uplatňuje anorexigenně, v experimentu vede jeho centrální podání ke snížení chuti k jídlu a redukci hmotnosti (Stanley a kol., 2005).

Tyreoliberin (TRH) obdobně jako CRH moduluje nejen chuť k jídlu, ale také ovlivňuje hypofyzární-tyroidální osu a tím i energetický výdej. Produkován je v PVN za stimulace melanokortiny, jeho sekrece je naopak inhibována hladověním a NPY/AgRP (Fekete a kol., 2000).

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) se svým receptorem TrkB ovlivňují přežívání neuronů, neuronální diferenciaci a plasticitu a podílí se také na centrální regulaci příjmu potravy. BDNF vykazuje anorexigenní působení, deplece BDNF ve ventromediálním hypotalamu u myši vedla k hyperfagickému chování a obezitě. Exprese BDNF byla nedávno potvrzena také ve ventrální tegmentální oblasti, kde působí jako modulátor hedonické regulace příjmu potravy (Cordeira a Rios, 2011), jak bude dále uvedeno.

MCH (melanin-koncentrující hormon) je exprimován převážně v laterální hypotalamické oblasti, jeho sekrece je ovlivňována nutričním stavem, zvyšuje se při hladovění, naopak inhibována je, stejně jako sekrece neuropeptidu Y, leptinem a POMC. Působení MCH je

orexigenní, ve zvířecím experimentu vede jeho podání k hyperfágii a obezitě obdobně jako transgenně dlouhodobě zvýšená exprese. Snížené hladiny MCH jsou spojeny s hypofágií, poklesem hmotnosti a nárůstem energetického výdeje. MCH inhibuje produkci tyreotropinu, čímž může být zprostředkováno jeho negativní působení na energetický výdej (Marsh a kol., 2002; Stanley a kol., 2005).

Orexiny (A, B) neboli hypokretiny (1, 2) jsou peptidy produkované zvláště v laterální hypotalamické oblasti a periferní oblasti z prekursoru preproorexinu při hladovění. Orexinové neurony projikují do dalších jader regulujících příjem potravy jako PVN, ARC, NTS či dorzálního motorického jádra vagu. Kromě významného orexigenního působení se zvláště orexin A uplatňuje také v regulaci probouzecké reakce (*arousal*), jeho nedostatek se považuje za příčinu narkolepsie. Při potravní deprivaci právě orexiny aktivují organismus ve smyslu chování zaměřeného na získání potravy (Hagan a kol., 1999).

Protein galanin je secernován v několika hypotalamických jádrech (PVN, VMH, LHA), velmi často společně s NPY. Jeho podání vede ke krátkodobému zvýšení příjmu potravy, antagonisté galaninu naopak příjem potravy tlumí. Jeho role v regulaci příjmu potravy se zdá méně významná, v poslední době se množí publikace spíše o jeho neuroprotektivním působení, neboť se exprimuje v neuronech i gliích po ischemickém či zánětlivém poškození; vykazuje také velmi slibné účinky na kost, podporuje novotvorbu kosti a inhibuje produkci osteoresorpčně působících cytokinů jako tumor-nekrotizujícího faktoru (TNF)- α a interleukinu 1- α (Lang a kol., 2007).

Centrální anorexigenní působení vykazuje také fibroblastový růstový faktor (FGF), jehož aplikace do 3. komory vedla v animálních studiích k útlumu příjmu potravy, naopak specifické protilátky anti-FGF aplikované do laterálního hypotalamu významně zvýšily příjem potravy (Sasaki a kol., 1994). Po příjmu potravy byla v mozkomíšním moku prokázána zvýšená aktivita podobná FGF a podání FGF do oblasti laterálního hypotalamu potlačilo aktivitu neuronů laterálního hypotalamu citlivých na glukózu, aktivita ostatních neuronů zůstala neměnná (Hanai a kol., 1989).

Hypotalamický histamin působí také anorexigenně prostřednictvím svých histaminových H1 receptorů. Centrální podání histaminu vedlo na myším modelu ke snížení příjmu potravy a poklesu hmotnosti pravděpodobně zvýšením exprese uncoupling proteinu (UCP) v hnědé tukové tkáni nezávisle na funkci neuromediátorového systému AgRP/POMC (Masaki a kol., 2003).

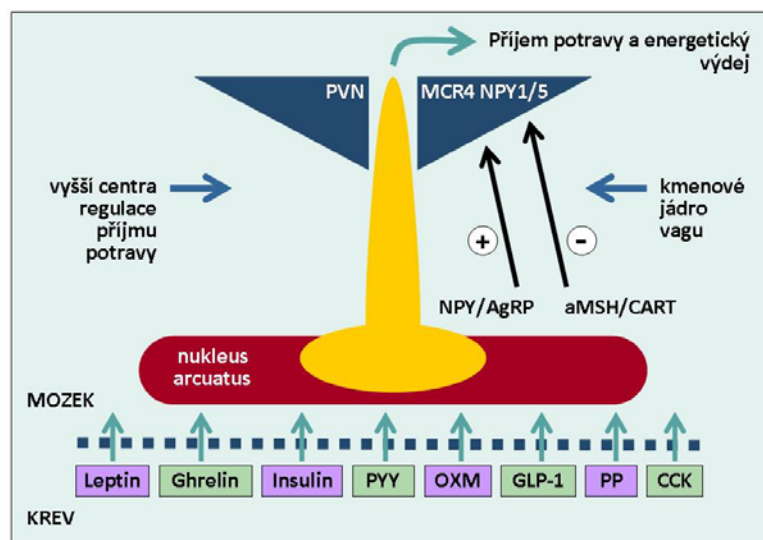
2.2.4. Integrace periferní a centrální regulace příjmu potravy

Periferní hormony (gastrointestinální peptidy či hormony tukové tkáně), jak již bylo uvedeno, přecházejí v cirkumventrikulárních oblastech (např. *eminentia mediana*) hematoencefalickou bariéru. Působením na své receptory v hypotalamických jádrech zvláště

v *nucleus arcuatus* ovlivňují sekreci centrálních regulátorů příjmu potravy a tím příjem potravy, respektive energetický výdej.

Naprostá většina gastrointestinálních peptidů inhibuje orexigenně působící systém NPY/AgRP a naopak aktivuje anorexigenně působící melanokortinový systém. Naopak orexigenně působící ghrelin aktivuje orexigenní systém NPY/AgRP a inhibuje anorexigenní melanokortinový/CART systém (Brunerová a Anděl^a, 2013; obrázek 10).

Obrázek 10. Shrnutí funkčního modelu periferní a centrální regulace energetické homeostázy. Periferní signály jako leptin, ghrelin, peptid YY (PYY), oxyntomodulin (OXM), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), cholecystokinin (CCK), pankreatický polypeptid (PP) a další peptidy procházejí hematoencefalickou bariérou a váží se v oblasti *nucleus arcuatus* (ARC) na své receptory, čímž regulují syntézu hlavních orexigenních působků (neuropeptidu Y/*Agouti-related peptide*, NPY/AgRP), resp. anorexigenních působků (α -melanocyty stimulující hormon/*cocain-amphetamine regulated transcript*, MSH/CART), které projikují do dalších hypotalamických jader a ovlivňují tak příjem potravy, resp. energetický výdej a udržují stabilní hmotnost (upraveno podle Stanley a kol., 2005).



CCK – cholecystokinin; GLP-1 – glucagon-like peptide 1; MCR4 – melanokortinový receptor 4; MSH/CART – α -melanocyty stimulující hormon / cocain-amphetamin regulated transcript; NPY1/5 – receptory pro neuropeptid Y; NPY/AgRP – neuropeptid Y / *Agouti-related peptide*; OXM – oxyntomodulin; PP – pankreatický polypeptid; PYY – peptid YY;

2.3. Hédonická regulace příjmu potravy

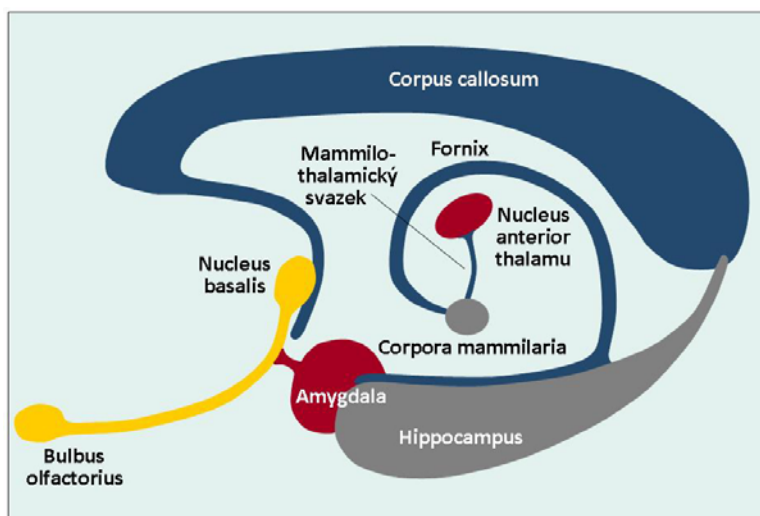
2.3.1. Okruhy odměny

Příjem potravy ovšem není stimulován pouze nedostatkem energie s cílem udržet energetickou rovnováhu. Některé „chutné“ (*palatable*) potraviny (s vysokým obsahem tuku a/nebo sacharidů), jejichž konzumace je spojená s libými pocity a představuje pro konzumenta učitou odměnu, jsou konzumovány i při absenci energetického deficitu ve stavu

syty. Tento fakt svědčí o přítomnosti centra odměny v mozku, který v odpovědi na chutné a odměňující potraviny stimuluje jejich příjem a překonává tak fyziologické homeostatické mechanismy příjmu potravy (Egecioglu a kol., 2011).

Existují dva hlavní „okruhy odměny“ (*reward circuits*) uplatňující se v hédonické regulaci příjmu potravy (Čihák, 2007). Zatímco první zahrnuje reciproční spojení prefrontálního kortexu a amygdaly a uplatňuje se spíše při odměnách z abstraktních stimulů, druhý, tzv. Papezův, neboli limbický okruh je spojen spíše s odměnou z neabstraktních stimulů, tedy například také potravy. Papezův okruh vede z *corpora mamillaria* mamilotalamickým svazkem do předního talamu, odtud do *gyrus cinguli* a zadní orbitofrontální kůry, dále přes entorinální kůru do hipokampu a z hipokampu zpět fornixem do *corpora mamillaria*. Z Papezova okruhu vycházejí spoje do hypotalamu, *nucleus accumbens* a dalších jader septa a sestupné dráhy retikulární formace ovlivňující motorická jádra kmene a míchy včetně příslušných autonomních složek (Čihák, 2007; obrázek 11). Okruhy odměny se aktivují při různých podnětech spojených s příjemnými pocity (jídlo, nikotin, alkohol, drogy, sex, peníze apod.). Konkrétní podnět aktivací okruhů odměny evokuje příjemné pocity a následně vyvolá chování zaměřené na opakovaný kontakt s ním (Joranby a kol., 2005). Při opakované expozici těmto podnětům dochází ke změnám reaktivity okruhů (zvýšené uvolňování dopaminu v *nucleus accumbens*, hypersenzitivita D2 receptorů, změna glutamátergní, opioidní i serotoninérgní transmise, změna dendritického stromu neuronů v *nucleus accumbens* a prefrontální oblasti) s následným vznikem závislosti (Koukolík, 2012). Ke vzniku závislosti pravděpodobně predisponuje snížená aktivace okruhů (Blum, Sheridan a kol., 1996; Gardner, 2001).

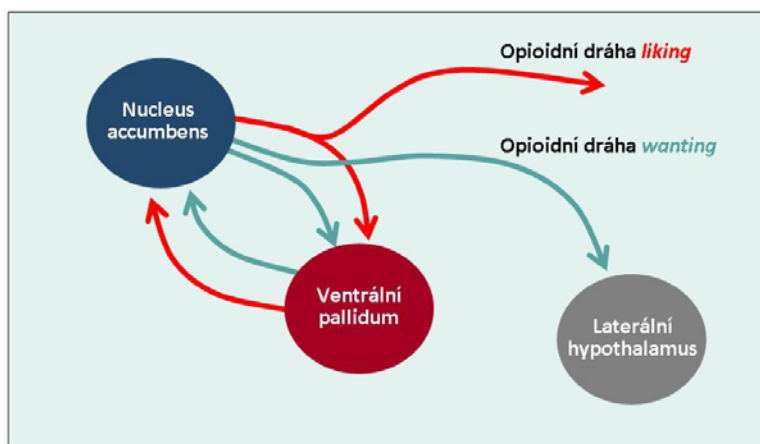
Obrázek 11. Papezův okruh. Papezův okruh vede z *corpora mamillaria* mamilotalamickým svazkem do předního talamu, odtud do *gyrus cinguli* a zadní orbitofrontální kůry, dále přes entorinální kůru do hipokampu a z hipokampu zpět fornixem do *corpora mamillaria*. Z Papezova okruhu vycházejí spoje do hypotalamu, *nucleus accumbens* a dalších jader septa a prostřednictvím retikulární formace sestupné dráhy ovlivňující motorická jádra ve kmeni a míše.



2.3.2. Teorie senzitivace vůči podnětu

Jednou z nejpůvodnějších teorií popisujících funkční zapojení okruhů odměny je tzv. *incentive salience theory* (nebo též *incentive sensitizing theory*), postulovaná Kentem Berridge v roce 1996 (Berridge, 1996). Dosud nebyl standardizován český překlad tohoto názvu, nicméně např. primář Koukolík tuto teorii překládá jako teorii senzitivace vůči podnětu (Koukolík, 2012). Teorie zahrnuje tři základní neurobiologické procesy: mít rád (*liking*), chtít (*wanting*) a učit se (*learning*). *Liking* představuje vlastní hédonickou komponentu neboli vlastní odměnu (*reward*), tedy příjemné pocity, související bezprostředně s příjmem jídla, nebo které v souvislosti s příjmem chutného jídla očekáváme. Organickým substrátem *liking* je okruh mezi *nucleus accumbens septi*, ventrálním pallidem a kmenovým parabrachiálním jádrem. Hlavními neuromediátory posilujícími *liking* reakce jsou opioidy a v menší míře endokanabinoidy (Berridge a Robinson, 1998). *Wanting* znamená úmysl či přání konzumovat určité jídlo a je spojeno s motivačním chováním (*driving*). *Wanting* má obdobný neuroanatomický podklad (*nucleus accumbens septi* a ventrální pallidum) jako *liking*, je ovšem zprostředkován hlavně dopaminem, v menší míře endokanabinoidy či opioidy (obrázek 12). Stimulace μ -opioidních receptorů v oblasti *nucleus accumbens* či ventrálního pallida zesiluje hédonické reakce *liking*, ale také apetitivní reakce *wanting* s následným dosažením pocitu odměny z jídla. Zatímco pro *liking* je třeba aktivace obou těchto jader, pro *wanting*, vyvolané opioidní stimulací, stačí pouze aktivace *nucleus accumbens* (Smith a Berridge, 2007; Berridge, 2009).

Obrázek 12. Schéma neuroanatomického podkladu a vzájemného spojení mezi procesy *liking* a *wanting*. K procesu *liking* je třeba opioidní transmise jak v *nucleus accumbens* tak ve ventrálním pallidu; posílení *liking* reakce je dáno okruhem mezi *nucleus accumbens* a ventrálním pallidem (červené šipky). Naopak pro proces *wanting* je nezbytná hlavně opioidní signalizace v *nucleus accumbens*, která nezávisle na aktivaci ventrálního pallida může spustit *wanting* reakci (zelené šipky). Upraveno podle Smith a Berridge, 2007.

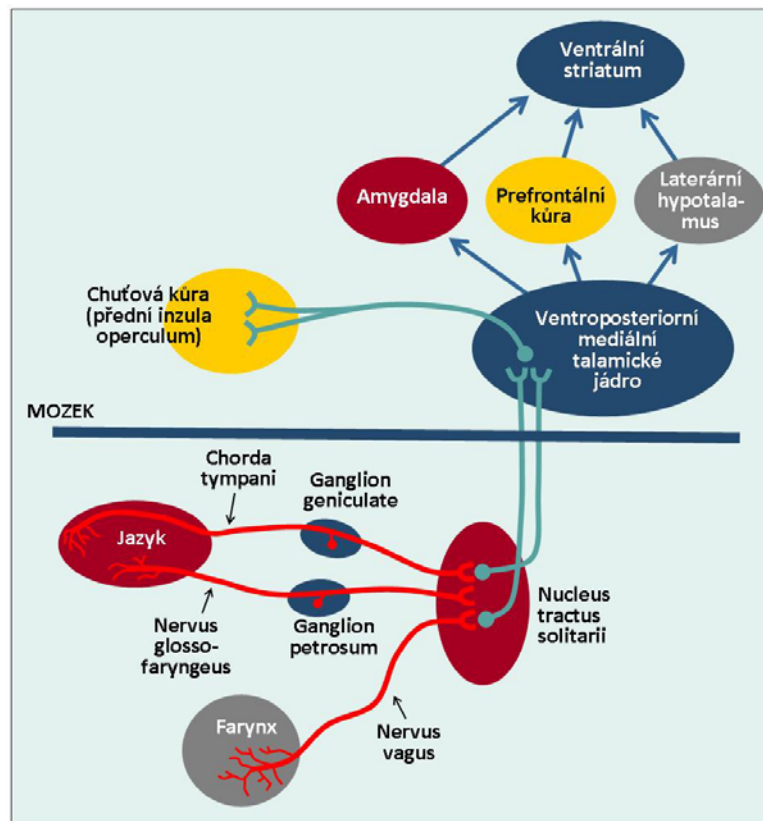


Teorie senzitivace vůči podnětu vysvětluje také některé z poruch příjmu potravy. Patologie v procesech *liking* se vyskytuje u osob, u kterých vyvolá konzumace chutných jídel zvýšenou hédonickou odpověď, a proto je posilována (teorie hyperfunkčního systému odměny). Naopak jiné osoby mohou mít sníženou schopnost potěšení z jídla, a proto konzumují chutná jídla výrazně více, aby dosáhly optimální hladiny stimulace (teorie hypofunkčního systému odměny). Také v procesech *wanting* se objevují patologie, např. hyperreaktivita na signály dostupnosti jídla či snížená schopnost odolat motivaci k jídlu ve stavu sytosti, které podporují nadměrnou konzumaci potravy. Za udržování obezity je zodpovědné spíše patologické *wanting*, tedy necitlivost k homeostatickým signálům a hyperreaktivita na externí podněty v obezitogenním prostředí, neboť *liking* je poměrně stabilní osobnostní charakteristikou, která se nezdá být příliš ovlivněna narůstající hmotností (Finlayson a kol., 2007).

Proces *learning* zahrnuje jak operativní učení spojováním podnětů, tak i klasické podmínování, které pomáhá výběru správných potravin. Potrava jako podmíněný podnět může být spojena s příjemným pocitem (chutná potrava) nebo nepříjemným pocitem (nechutná potrava) jako nepodmíněným podnětem. Při opakovaném příjmu potravy je pak její konzumace podle nepodmíněného podnětu, se kterým byla spojena, posílena (naučená preference) či inhibována (naučená averze). Potrava je vnímána prostřednictvím vůně a chuti. Chuťové receptory aktivují vlákna postranního smíšeného systému, které konvergují v *nucleus tractus solitarii*. Chuťová dráha vede přes parabrachiální jádro s přepojením ve ventrálním posteromediálním jádru talamu do inzulární kůry, hlavní korové oblasti pro zpracování chuťových signálů, která rozezná chuť novou od chuti již poznané. Chuťová dráha je spojena s okruhy odměny (ventrálními okruhy) pomocí spojů amygdaly, laterálního hypotalamu, přední cingulární kůry a orbitofrontální kůry. Eferentace z těchto oblastí směřuje do ventrálního striata. Senzorické aspekty chuti jsou tedy primárně záležitostí inzuly, zatímco vyšší kortikální oblasti (dorzální okruh, tvořený hipokampem, zadní cingulární kůrou, dorzolaterální prefrontální kůrou a parietální kůrou) moduluje spíše pocity libosti, motivaci a kognitivní aspekty chuti integrované do finálního rozhodnutí, zda jíst či nikoli (obrázek 13).

Čichová dráha je dvouneuronová dráha vedoucí signály z čichových receptorů (bipolárních neuronů) v nosní sliznici přes *bulbus olfactorius* do paleokortikálních korových oblastí (*trigonum olfactorium*, *uncus gyri parahippocampalis*, prepiriformní kůra) či amygdaly (obrázek 14). Z primárních čichových oblastí se projikují další spoje do limbického systému, kde vzniká emoční odpověď na čichové podněty a ukládají se zde informace čichové paměti, a dále do hypotalamu, který je zodpovědný za vegetativní odpověď na různé čichové signály (Čihák, 2007; Tracy a kol., 2001).

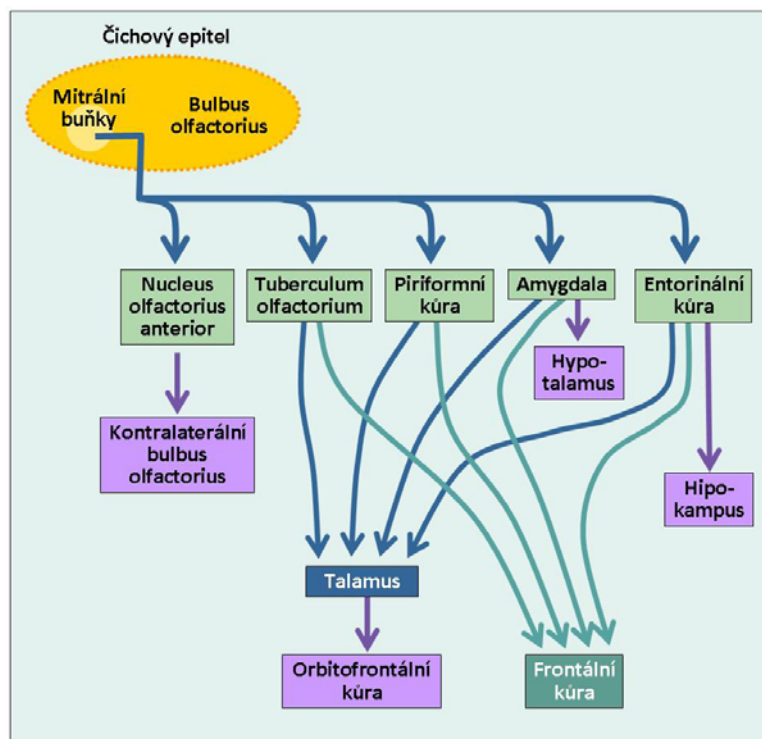
Obrázek 13. Schéma chuťové dráhy a jejího zapojení do systému odměny. Chuťové receptory aktivují vlákna postranního smíšeného systému, které konvergují v *nucleus tractus solitarii*. Chuťová dráha vede přes parabrachiální jádro s přepojením ve ventrálním posteromediálním jádru talamu do inzulární kůry, hlavní korové oblasti pro zpracování chuťových signálů, která rozezná chuť novou od chuti již poznané. Chuťová dráha je spojena s okruhy odměny pomocí spojů amygdaly, laterálního hypotalamu a prefrontální kůry. Upraveno podle Buck, 2012.



Zatímco amygdala a laterální hypotalamus jsou zodpovědné za naučenou preferenci potravin podle chuti či vůně, prefrontální kůra je klíčová pro podmíněnou preferenci, tedy preferenci potravy, která je spojena s příjemným nepodmíněným podnětem. V případě naučené averze se u nepříjemných chuťových podnětů uplatňuje inzulární kůra, u podnětů čichových spíše amygdala. Podmíněná chuťová averze (averze k potravě spojené s nepříjemným nepodmíněným podnětem) probíhá v několika fázích – nejprve dochází v inzulární kůře ke kategorizaci chuťového či čichového podnětu (nový versus již známý). Spojení podmíněného podnětu s nepodmíněným podnětem (jako základ naučené averze) je poté zprostředkováno procesem dlouhodobé potenciace v oblasti amygdaly po stimulaci parabrachiálním jádrem. Za následné vyhýbání se podmíněnému podnětu při jeho opakované expozici jsou zodpovědná supramamillární jádra a paraventriculární jádro talamu. Vlastní averze (odpor k podmíněnému podnětu) má neuroanatomický substrát v oblasti amygdaly, *nucleus accumbens* a ventrálního pallida. Po fixaci podmíněné chuťové averze aktivuje podmíněný podnět amygdalu, *nucleus accumbens* a zvyšuje

uvolňování GABA ve ventrálním pallidu, což vede k identifikaci podmíněného podnětu jako averzivního a následné inhibici jeho konzumace. Posilování pak spočívá v intenzivnějším vnímání podmíněného podnětu po přijetí podmíněné averze (Garcia a kol., 1985; Yamamoto a Ueji, 2011).

Obrázek 14. Schéma čichové dráhy včetně zapojení do systému odměny. Informace o čichových vjemech jsou vedeny bipolárními neurony (receptory v čichové sliznici) přes *bulbus olfactorius* axony mitrálních neuronů do pěti různých oblastí čichové kůry: předního čichového jádra (*nucleus olfactorius anterior*, projikujícího do kontralaterálního *bulbus olfactorius*), *tuberculum olfactorium*, piriformní kůry, amygdaly a entorinální kůry. Vědomé rozlišení různých pachů zprostředkovává orbitofrontální a frontální kůra, které dostávají informace přes thalamus či z primární čichové kůry. Emoční aspekty vnímání pachů se odvozují od projekcí limbického systému (z amygdaly a hypotalamu), které dostávají informace přímo z *bulbus olfactorius*. Upraveno podle Čihák, 2007 a podle Tracy a kol., 2001.



Shrnutí

Okruhy odměny reagují na chuťové, čichové (či zrakové) podněty spojené s příjmem potravy. Preference určité potravy nastane pouze v případě, že je její konzumace spojena s příjemným pocitem, který posiluje behaviorální odpověď (tj. konzumaci), takže pravděpodobnost odpovědi je při opakované expozici této potravě zvýšena. Potrava je považována za velmi silný aktivátor těchto okruhů. Zvyšuje-li se v rámci odpovědi na konzumaci určité potravy frekvence její konzumace, jedná se o naučenou preferenci (či pozitivní posilování). Naopak naučená averze vede, při její opakované expozici, k nižšímu příjmu potravy, která byla spojena s negativním stimulem. Naučená preference je lokalizována

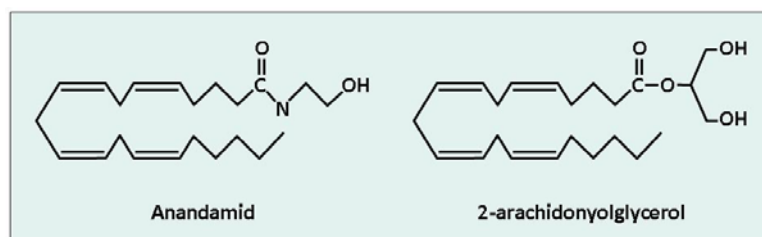
do oblasti amygdaly a laterálního hypotalamu, averzivní paměť je uložena také v amygdale a v inzulární kůře. Teorie senzitivace vůči podnětu je založena na procesech získání pozitivního vztahu k (potravnímu) podnětu, motivaci získat ho, aby došlo k odměnění v podobě libých pocitů spojených s jeho příjmem.

2.3.3. Mediátory hédonické regulace

K hlavním mediátorům uplatňujícím se v hédonické regulaci příjmu potravy, jak již bylo naznačeno, jsou endokanabinoidy, opioidy a dopamin. Nicméně také BDNF, CART systém, ghrelin a serotonin hrají významnou roli.

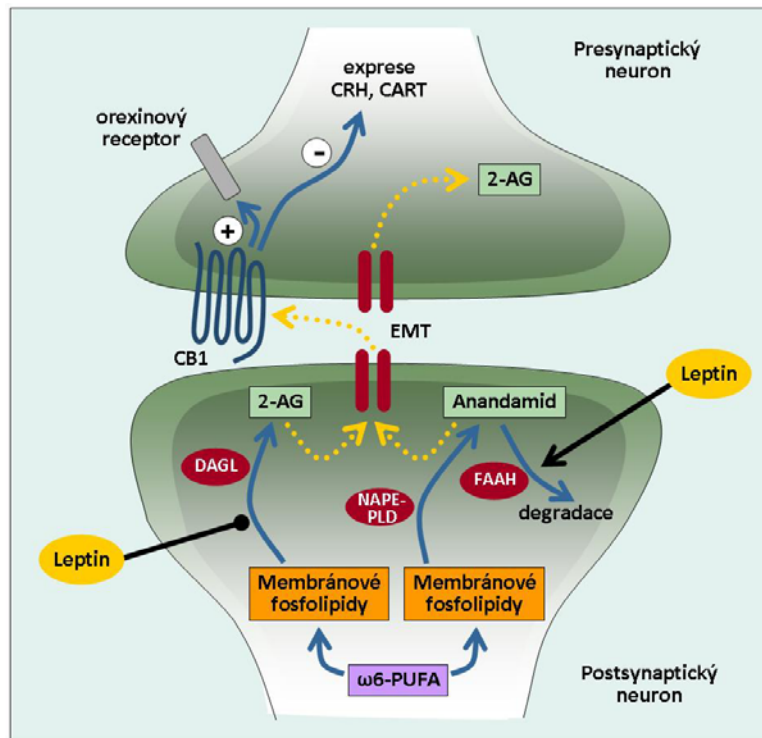
Endokanabinoidy (anandamid, 2-arachidonoylglycerol, obrázek 15), látky odvozené od kyseliny arachidonové, jsou endogenními agonisty kanabinoidních receptorů CB1 a CB2. CB1 receptory, které jsou exprimovány v hypotalamu, mezolimbické oblasti, ale také v gastrointestinálním traktu či játrech, ovlivňují některé metabolické cesty, ale také příjem potravy. Vazba endokanabinoidů na CB1 receptory zvyšuje chuť k jídlu, hmotnost, lipogenezi a snižuje inzulínovou senzitivitu. V hypotalamu zvyšují produkci orexigenních a inhibují produkci anorexigenních mediátorů. V mezolimbické oblasti jsou spoluzodpovědné za motivaci k hledání chutného jídla a následně jeho zvýšené konzumaci (obrázek 16, Di Marzo a Matias, 2005). Endokanabinoidní systém se aktivuje hladověním či expozicí chutným (zvláště tučným) jídlům, jeho hyperaktivita byla zvažována jako jedna z možných příčin obezity (Ravinet Trillou a kol., 2004). Antagonista CB1 receptorů rimonabant vykazoval velmi příznivé metabolické účinky (optimalizoval lipidogram a glykemickou kontrolu) a vedl ke snížení tělesné hmotnosti, nicméně z důvodu relativně častých nežádoucích psychiatrických účinků (vyšší frekvence depresivních poruch a suicidií) byl stažen v roce 2008 z trhu (Christopoulou a Kiortsis, 2011).

Obrázek 15. Chemický vzorec endokanabinoidů: anandamidu a 2-arachidonoylglycerolu.



Endogenní opioidy (enkefalin, β -endorfin, dynorfin) působí přes své opioidní receptory (δ , μ a κ) asociované převážně s G_i/G_o proteiny a jsou exprimovány v laterálním a ventrálním striatu (vč. *nucleus accumbens*), hypotalamu, ventrální tegmentální oblasti (VTA), *substantia nigra* a *nucleus tractus solitarii* (NTS), tedy v oblastech klíčových pro hédonickou regulaci příjmu potravy.

Obrázek 16. Schéma endokanabinoidního systému. Polynenasycené mastné kyseliny pocházející z diety jsou inkorporovány do buněčných membrán, kde jsou metabolizovány na endogenní kanabinoidy anandamid a 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Leptin inhibuje syntézu 2-AG a stimuluje degradaci anandamidu. Kanabinoidní receptory CB1 jsou lokalizovány především presynapticky a stimuluji syntézu orexinových receptorů a naopak inhibují produkci anorexigenně působícího CART a CRH. Upraveno podle Di Marzo a Matias, 2005.



2-AG – 2-arachidonoylglycerol; CART – cocaine-amphetamine regulated transcript;
 CB1 – kanabinoidní receptory 1; CRH – kortikoliberin; DAGL – selektivní diacylglycerol lipáza;
 EMT – membránový transportér endokanabinoidů;
 FAAH – hydroláza amidů mastných kyselin; NAPE-PLD – N-acyl-fosfatidyletanolamin fosfolipáza D; ω6-PUFA – ω6 polynenasycené mastné kyseliny

U sytých zvířat zvyšují endogenní i exogenní agonisté opioidních receptorů μ a κ příjem potravy, ne ovšem jakékoli – opioidní systém je extrémně silným stimulatorem příjmu vysoce chutných potravin, zvláště sladkých a tučných (Taha, 2010). Naopak opioidní antagonisté (např. naloxon či naltrexon) v animálních i humánních experimentech opakovaně vedly k významnému akutnímu snížení příjmu nabízených chutných potravin (Berridge, 1996; Cooper a Turkish, 1989). Intenzita příjmu chutných potravin indukovaná opioidními agonisty je pravděpodobně parciálně modulována vlastní preferencí zkoumaných subjektů – vstupně nižší preference tučných potravin oslabuje příjem tučných potravin navozený opioidy (Taha, 2010).

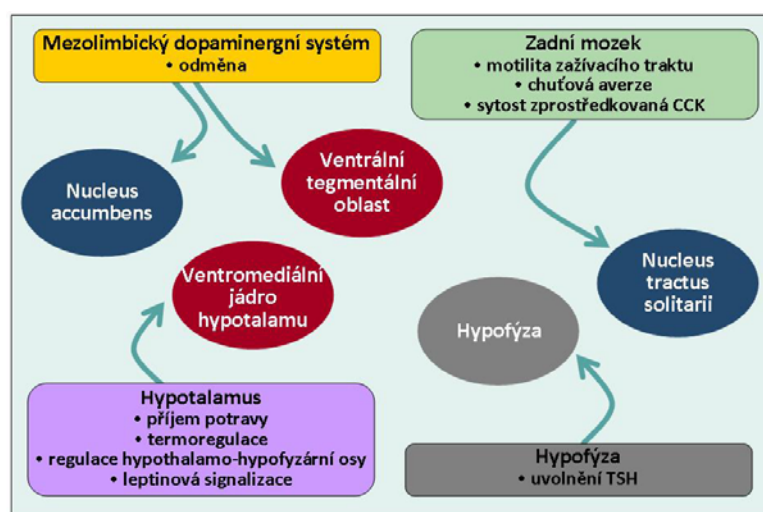
Hyperfunkční opioidní systém hraje zřejmě roli u maladaptivního jídelního chování tzv. záchvatovitého přejídání (*binge eating*), definovaného jako konzumace velkého množství jídla v omezeném čase (Barnes a kol., 2006), které se sice významně častěji vyskytuje u různých poruch příjmu potravy (například obezity či bulimie), ale je přítomno až u 7 %

normální populace (Nathan a Bullmore, 2009). V některých studiích vedlo podání opioidních antagonistů ke snížení frekvence a tíže záchvatovitého přejídání zvláště u bulimiků a obézních pacientů s rysy záchvatovitého přejídání (např. Alger a kol., 1991). Bohužel jejich chronické podávání nevedlo k očekávanému snížení hmotnosti (např. Mitchell a kol., 1987). Nicméně pokusy o modulaci opioidního systému jsou trvale v repertoáru výzkumných týmů hledajících nové terapeutické možnosti léčby poruch příjmu potravy.

Také **orexiny** se uplatňují v hédonické regulaci příjmu potravy. Aktivace opioidních μ -receptorů v *nucleus accumbens*, vedoucí k příjmu potravy s vysokým obsahem tuku, je spojena s aktivací orexinových neuronů; takto simulovaný příjem potravy je inhibován po podání antagonisty orexinového receptoru 1. Po podmíněném potravinovém stimulu aktivuje amygdala orexinové neurony v laterálním hypotalamu, které se následně uplatňují při podmíněném přejídání (Aston-Jones a kol., 2010).

Dalším systémem, modulujícím okruhy odměny, je **CART** (*cocain-amphetamine regulated transcript*). Je exprimován ve většině center zapojených v systému odměny – společně s dopaminem ve VTA a *nucleus accumbens* (NAc) a dále v amygdale a kůře (Vicentic a Jones, 2007). CART pravděpodobně ovlivňuje emoční odpověď na expozici různým odměnu přinášejícím látkám, neboť *missense* mutace (záměna nukleotidu, která způsobí, že ve vznikajícím proteinu je jedna aminokyselina v řetězci nahrazena aminokyselinou jinou s následně možnou dysfunkcí proteinu) CART genu, detekovaná v rodině s časným nástupem obezity ve všech generacích, byla spojena s vyšší depresivitou a úzkostností u nositelů mutace (Yanik a kol., 2006; obrázek 17).

Obrázek 17. Funkční zapojení systému CART (*cocain-amphetamine regulated transcript*). V mezolimbickém dopaminergním systému se CART uplatňuje v posílení příjmu psychostimulancií, v oblasti hypotalamu moduluje jídelní chování, v oblasti zadního mozku (zvl. *nucleus tractus solitarii*) zprostředkovává pocit sytosti mediovaný cholecystokininem (CCK) a uplatňuje se v procesu chuťové averze a v oblasti hypofýzy ovlivňuje uvolňování tyreostimulačního hormonu (TSH). Upraveno podle Vicentic a Jones, 2007.



CCK – cholecystokinin; TSH – tyreostimulační hormon

Shrnutí

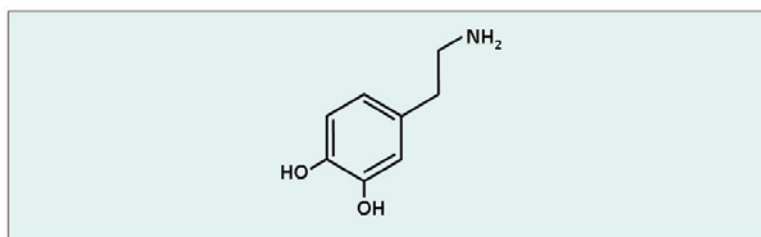
Motivační a hédonické aspekty příjmu potravy jsou generovány v *nucleus accumbens*, který integruje signály z kmene (NTS), hypotalamu (ARC, LHA) a z kortikolimbického okruhu (amygdala, prefrontální kortex, chuťová kůra a hypotalamus) a projikuje do exekutivních extrapyramidových motorických oblastí a kmenových resp. hypotalamických oblastí (LHA) ovlivňujících příjem potravy. Struktury jako amygdala či LHA posilují hédonickou hodnotu chutného jídla a spojují motivační hodnotu stimulu s cíleným chováním (Kelley a kol., 2005).

2.4. Centrální dopaminergní aktivita a její vliv na regulaci příjmu potravy, preferenci živin a metabolismus. Metody zkoumání centrální dopaminergní aktivity

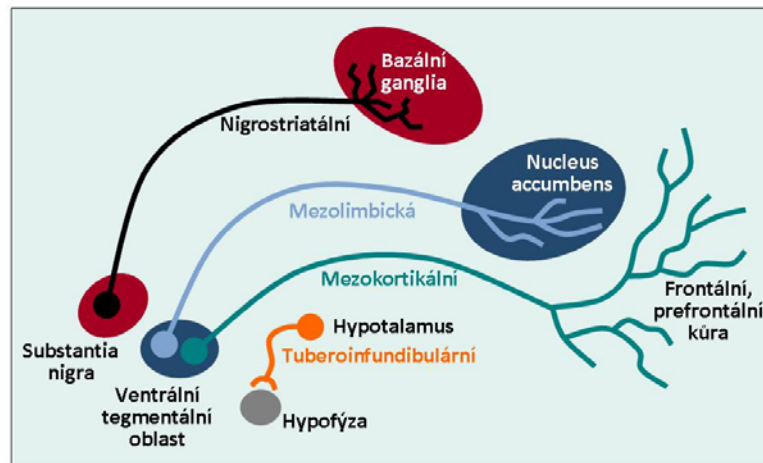
2.4.1. Centrální dopaminergní systém

Dopamin (2-(3,4-dihydroxyfenyl)ethylamin, obrázek 18) je monoaminergní neuromodulátor, který podle místa syntézy a způsobu zapojení svých drah působí v centrálním nervovém systému excitačně nebo inhibičně. Dopaminergní neurony se nacházejí v jádrech lokalizovaných především v mezencefalu a tvoří čtyři hlavní projekční dráhy (obrázek 19). Nigrostriatální dráha ovlivňuje volní motoriku a je tvořena zejména projekcemi neuronů *substantia nigra* do striata. Degenerace dopaminergních neuronů v *substantia nigra* je hlavním patogenetickým mechanismem vzniku Parkinsonovy choroby. Dopaminergní neurony ventrální tegmentální oblasti, projikující do *nucleus accumbens*, limbických struktur amygdaly a hipokampu, představují mezolimbický systém, který je hlavní součástí okruhů odměny a uplatňuje se také v procesu učení. Mezokortikální systém sestává z dopaminergních projekcí z ventrální tegmentální oblasti do frontální a prefrontální kůry. Dopaminergní hyperaktivita v této oblasti je pravděpodobně zodpovědná za negativní příznaky schizofrenie (emoční oploštělost, abulie, kognitivní deficit, ztráta schopnosti sociální integrace apod.). Dopaminergní neurony *nucleus arcuatus* hypotalamu, projikující do hypofýzy, tvoří čtvrtou dráhu – tuberoinfundibulární dopaminergní systém, zodpovědný za regulaci adenohipofyzárních hormonů, zvláště prolaktinu a růstového hormonu (např. Horáček a kol., 2006).

Obrázek 18. Chemický vzorec dopaminu (2-(3,4-dihydroxyfenyl)ethylamin).



Obrázek 19. Schematické zobrazení dopaminergních drah v mozku (nigrostriatální, mezolimbická, mezokortikální, tuberoinfundibulární)



Dopamin působí prostřednictvím dopaminergních receptorů D1-5, které se podle typu postreceptorové kaskády dělí na 2 subtypy – podskupina D1 zahrnuje receptor D1 a D5 a podskupina D2 pak receptory D2, D3 a D4. Nejčastěji se vyskytující jsou receptory D1, asociované s G_s proteinem a D2, asociované s G_i proteinem (Sclafani a kol., 2011; tabulka 2). D1 receptory hrají úlohu v procesu chuťového a čichového učení. Antagonista D1 receptorů na zvířecím modelu vedl ke zhoršení učení chuti a zeslabil pocit odměny z chutné potravy, naopak agonista D1 receptorů posílil preferenci vysoce chutné potravy (Wang GJ a kol., 2009). Role D5 receptorů v příjmu potravy zatím není určena pro absenci specifických agonistů či antagonistů (Wang GJ a kol., 2009). Z hlediska regulace příjmu potravy jsou pravděpodobně neklíčovější D2 receptory, jak prokázaly animální i humánní studie. Antagonisté D2 receptorů blokuji chování zaměřené na příjem potravy, která byla v minulosti spojena s příjemnými pocity (McFarland a Ettenberg, 1998). Humánní studie s pozitronovou emisní tomografií (PET) a specifickým D2/D3 receptorovým antagonistou raklopridem ukázaly, že množství dopaminu uvolněného v dorzálním striatu korelovalo s hodnocením chutnosti konzumovaných jídel a hladovění posilovalo míru odměny z jídla (Small DM a kol., 2003). Dopamin v dorzálním striatu je klíčový pro motivaci k jídlu z důvodu přežití, na rozdíl od dopaminu ve ventrálním striatu (*nucleus accumbens*), který zodpovídá spíše za motivaci k jídlu, přinášejícímu libé pocity (Szczycka a kol., 2001). D3 receptory se uplatňují u závislosti na drogách. Antagonista D3 receptorů bránil relapsu závislého chování na nikotinu (Andreoli a kol., 2003). D3 antagonisti ovšem také snižují příjem jídla, zvláště s vysokým obsahem sacharidů (Thanos a kol., 2008). Dopaminergní D4 receptory se podle některých prací mohou podílet na modulaci pocitu sytosti (Huang a kol., 2005).

Tabulka 2. Lokalizace a funkce dopaminergních receptorů. Upraveno podle Wang GJ, 2009

Dopaminergní receptor	Receptorová podskupina	Lokalizace	Funkce
D1/5	D1	nucleus caudatus, prefrontální kůra, cingulum, entorinální kůra, hipokampus, gyrus dentatus, substantia nigra	učení chutí, preference potravy (zvl. sacharidové)
D2	D2	striatum, NAc, méně ve VTA, amygdale, hypotalamu, hipokampu, substantia nigra	chování zaměřené na získání potravy, motivace
D3	D2	limbický systém, VTA, NAc, pallidum, striatum, septum, amygdala, hipokampus	drogová závislost, relaps drogové závislosti
D4	D2	frontální kůra, amygdala, hipokampus, hypotalamus, mezencefalon	sytnost, inhibiční kontrola

NAc – nucleus accumbens, VTA – ventrální tegmentální oblast

2.4.2. Vliv centrální dopaminergní aktivity na regulaci příjmu potravy, preferenci živin a metabolismus

Dopamin, zvláště prostřednictvím D2 receptorů, je úzce spojen s regulací příjmu potravy. Uplatňuje se nejen v nonhédonické motivaci k příjmu potravy, zahrnující zvláště dorzální striatum, ale i v hédonické, spojené s okruhy odměny a reprezentované ventrálním striatem včetně *nucleus accumbens* (Volkow a kol., 2002; Wang GJ, 2009).

Důkazy o tomto dichotomickém působení různých dopaminergních oblastí v regulaci příjmu potravy přinesly studie na geneticky upravených dopamin-deficientních myších (neschopných syntetizovat dopamin). Tyto myši zemřely během 3-4 týdnů hladem z důvodu totální ztráty motivace k jídlu s následnou absencí chování zaměřeného na získání jídla. U myší, kterým byla syntéza dopaminu obnovena ve striatu (ale nikoli v *nucleus accumbens*), došlo k normalizaci jídelního chování, zatímco myši s dopaminem dodaným do *nucleus accumbens* obnovily pouze schopnost preference chutné potravy (Szczycka a kol., 2001). V jiné studii zvyšovalo použití dopaminergních D2 antagonistů u potkanů velikost jednotlivé konzumované porce a délku konzumace potravy, ale zároveň vedlo k prodloužení latence mezi jídly, což naznačuje, že dopaminergní D2 receptory jsou zodpovědné za iniciaci jídla a zprostředkovávají také jeho ukončení (Clifton a kol., 1991).

Význam dopaminu v hédonické regulaci příjmu potravy, jejíž patologie je jednou z příčin obezity, ukázaly výsledky jak animálních tak humánních studií. Ve studii Geigera a kol. (2009) vykazovali alimentárně obézní potkani deficit v mezolimbické dopaminergní neurotransmisi. Sevak a kol. (2008) manipulací s nutričním stavem potkanů vyvolali změny v dopaminergní neurotransmisi i účincích dopaminergních agonistů a antagonistů u potkanů (restrikce potravy snižovala clearance dopaminu, která byla obnovena krmením, ale snižovala také citlivost k účinkům dopaminergního receptorového agonisty quinpirolu a antagonisty raklopridu). U štíhlých lačných osob byla prezentace potravy, kterou nemohly konzumovat (představuje nonhédonickou motivaci) spojena se vzestupem extracelulárního dopaminu ve striatu (Wang GJ a kol., 2002). Naopak u obézních osob byla zjištěna snížená dostupnost striatálních dopaminergních receptorů, která inverzně korelovala s hmotností (Stice^a a kol., 2010).

Z genetických studií je zajímavá například práce Bluma, Bravermana a kol. (1996), která srovnávala výskyt Taq1A1 alely, jejíž přítomnost je spojena s nižším počtem dopaminergních D2 receptorů, u štíhlých a obézních osob. Frekvence této alely byla významně vyšší nejen u prosté obezity, ale její četnost dále narůstala při přítomnosti abuzu návykových látek (alkoholu, kokainu apod.).

Dopamin hraje úlohu také v preferenci živin. Například ve studii Camerona a kol. (2012) byl genotyp Taq1A1, fenotypicky prezentovaný nižším počtem D2 receptorů, u postmenopauzálních žen spojen nejen s nižším váhovým úbytkem po nutriční intervenci, ale také s vyšší preferencí sacharidů v potravě, i jejich reálně vyšší konzumací. I z animálních studií vyplývá, že dopamin hraje významnější roli spíše v preferenci sacharidů než tuků (Dela Cruz a kol., 2012).

Centrální aktivita dopaminu hraje také pravděpodobně úlohu i v intermediárním metabolismu – ovlivňuje metabolismus lipidů a sacharidů zřejmě i bez ovlivnění hmotnosti. Ve studii Lua a kol. (1997) vedla specifická léze hypotalamických dopaminergních neuronů u křečků k výraznému nárůstu inzulínové rezistence. Naopak ve studii Anderzhanové a kol. (2007) byla u inzulínorezistentních potkanů významně snížena produkce hypotalamického dopaminu. Dalším důkazem o metabolických účincích dopaminu u lidí bylo úspěšné zavedení dopaminergního agonisty bromokriptinu pro jeho pozitivní vliv na kompenzaci diabetes mellitus a dyslipidémii u obézních diabetiků 2. typu (Pijl a kol., 2000).

Roli dopaminu v patogenezi poruch příjmu potravy lze vysvětlit dvojím způsobem. Jedna teorie předpokládá, že zvýšená odpověď dopaminergních okruhů odměny na chutnou potravu je zodpovědná za excesivní příjem potravy. Spíše pravděpodobnější druhá teorie naopak postuluje hypoaktivitu okruhů odměny: následné přejídání pak posiluje deficientní dopaminergní systém a kompenzuje tím snížený pocit odměny z jídla (Cordeira a kol., 2010).

2.4.3. Vztah dopaminergního systému a ostatních systémů zapojených do hédonické regulace

Existují důkazy o spojení mezi opioidním systémem a dopaminergním systémem, zodpovědným za cílené motivační chování. Opioidní μ -receptory jsou lokalizovány na inhibičních GABAergních interneuronech ve ventrální tegmentální oblasti (VTA), které normálně inhibují uvolňování dopaminu. Agonisté μ -receptorů inhibují tohoto vstupu zvláště v *nucleus accumbens* desinhibují uvolnění dopaminu, zatímco antagonisté naopak produkci dopaminu tlumí (Kalivas, 1993). Opioidní antagonistá naltrexon inhibuje příjem chutného jídla a také potravou stimulovanou sekreci dopaminu v *nucleus accumbens* (Sahr a kol., 2008). Tyto nálezy poskytují další důkazy pro hypotetickou interakci mezi opioidním a dopaminergním systémem: posílení hédonických vlastností chutného jídla (*liking*), zprostředkované μ -receptory, může být přeneseno pravděpodobně přes mecha-

nizmy asociativního učení do zvýšené motivace k jídlu (*wanting*), zprostředkované právě dopaminem (Nathan a Bullmore, 2009).

Také endokanabinoidy stimulují uvolňování dopaminu, zatímco antagonisty kanabinoidních receptorů jej inhibují (El Khoury a kol., 2012).

Dalším významným mediátorem, který se, jak již bylo uvedeno, uplatňuje také v hédonické regulaci příjmu potravy, je BDNF. BDNF je exprimován v mezolimbickém dopaminergním systému na dopaminových neuronech ve VTA a je anterogradně transportován do *nucleus accumbens*, kde se přirozeně neprodukuje. Receptory pro BDNF (TrkB) jsou lokalizovány v obou těchto oblastech. BDNF vykazuje neutrotrifické působení na dopaminergní neurony, zvláště v oblasti *nucleus accumbens* a dorzálním striatu. Na myším modelu byla deplece BDNF spojena s výrazně nižší stimulovanou sekrecí dopaminu a zvýšeným příjmem chutné potravy, která se normalizovala po stimulaci dopaminergních D1 receptorů (Cordeira a Rios, 2011). Také deplece BDNF v oblasti VTA vedla ke zvýšenému příjmu chutné potravy a nárůstu hmotnosti, ovšem pouze v případě, že myším byla podávána chutná potrava s vysokým obsahem tuku; standardní strava žádné změny v příjmu potravy či hmotnosti nevyvolala (Cordeira a Rios, 2011).

Shrnutí

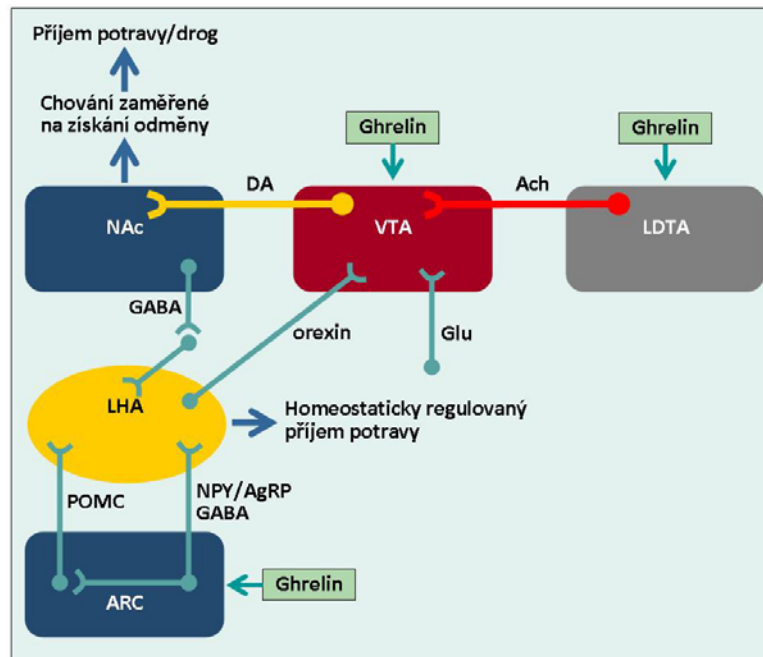
Opioidy ovlivňují mezolimbický dopaminergní systém inhibicí GABAergního vstupu do dopaminergních neuronů ventrální tegmentální oblasti s následným zvýšeným uvolněním dopaminu (Fu a kol., 2012). Mezolimbický dopaminergní systém generující hédonické pocity z příjmu vysoce chutné, energeticky bohaté potravy, je také pozitivně regulován prostřednictvím BDNF a endokanabinoidy.

2.4.4. Vztah dopaminu a ostatních hormonů regulujících příjem potravy

Hormony regulující příjem potravy, jako inzulin, leptin, ghrelin či melanin-koncentrující hormon (MCH) regulují syntézu dopaminu a mezolimbickou dopaminergní aktivitu a některé z jejich účinků na příjem potravy zahrnují i dopaminergní systém (Figlewicz a kol., 2004; Abizaid, 2009; Georgescu a kol., 2005). Receptory těchto hormonů se vyskytují mimo jiné na neuronech VTA a po vazbě příslušného ligandu dochází buď k aktivaci dopaminergních neuronů VTA a k transmissi signálu do *nucleus accumbens* (po vazbě ghrelinu, Dickson a kol., 2011) či naopak jejich inhibici (po vazbě inzulinu či leptinu, Figlewicz a kol., 2004).

Ghrelin aktivuje dopaminergní neurony okruhu odměny přes své receptory GHS-R1A umístěné přímo na neuronech VTA, ale také nepřímo přes aktivaci cholinergních neuronů v oblasti laterodorzálního tegmenta, které následně stimulují VTA (obrázek 20, Dickson a kol., 2011). Inzulin a leptin oslabují odměnu z jídla a snižují záměr jíst, interferují s procesem podmíněné preference a modulují okruhy odměny.

Obrázek 20. Schéma působení ghrelinu v hédonické regulaci příjmu potravy. Ghrelin prostřednictvím svých GHS-R1A receptorů aktivuje cholinergně-dopaminergní transmisí ve ventrální tegmentální a laterodorzální tegmentální oblasti, odkud projikují aktivované dopaminergní neurony do *nucleus accumbens*, který je zodpovědný za chování zaměřené na získání odměny (například příjem chutného jídla). Ghrelin také aktivuje orexigenní neurony laterální hypotalamické oblasti, které zvyšují motivaci k příjmu potravy. Kromě zvýšení příjmu zvláště chutné potravy zvyšuje ghrelin i příjem potravy řízený homeostatickými mechanismy prostřednictvím přímého aktivačního působení na subpopulaci neuronů neuropeptid *Y/Agouti-related peptide* a inhibičního působení na neurony proopiomelanokortinové. Upraveno podle Dickson a kol., 2011.



Ach – acetylcholin; ARC – nucleus arcuatus; DA – dopamin; GABA – kyselina gama-aminomáselná; Glu – glukóza; NAc – nucleus accumbens; LDTA – laterodorzální tegmentální oblast; LHA – laterální hypotalamická oblast; NPY/AgRP – neuropeptid Y/Agouti-related peptide; POMC – proopiomelanokortin; VTA – ventrální tegmentální oblast

Centrálně působící inzulin zásadním způsobem ovlivňuje aktivitu dopaminového transportéru (DAT), klíčové struktury regulující dopaminergní transmisí. Za fyziologických podmínek vychytává DAT, umístěný na synaptické membráně presynaptického neuronu, dopamin ze synaptické štěrbině zpět do presynaptického neuronu, čímž reguluje množství dopaminu na synaptické štěrbině a tím intenzitu přenosu signálu. Moduluje tak motivaci k jídlu a příjemné pocity spojené s příjmem potravy. Po požití chutného jídla se zvyšuje dopaminergní aktivita v okruzích odměny, nicméně tato odpověď je závislá na hmotnosti a míře inzulinové rezistence (Speed a kol., 2011). V animálních modelech chronické energetické restrikce, stejně jako u inzulinopenického diabetu či u inzulinrezistentních stavů byla prokázána snížená funkce DAT (Svak a kol. 2008; Williams a kol., 2007; Daws a kol., 2011). Také v humánních studiích byla u obézních osob zjištěna snížená exprese DAT v dorzálním striatu (Chen a kol., 2008). U obezity spojené s chronickou hyperleptinemií a hyperinzulinemií je přítomna rezistence leptinových a inzulinových receptorů také v oblasti dopaminergního okruhu odměny. Nedostatečná dopaminergní inhibice pak vede k následnému abnormálnímu jídelnímu chování (Figulewicz a Benoit, 2009).

Souhrn

Dopamin prostřednictvím svých receptorů (zvláště D2) v mezolimbickém okruhu je významným mediátorem nonhédonické a klíčovým mediátorem hédonické regulace příjmu potravy. Zatímco v dorzálním striatu generuje motivaci k jídlu jako jednoho ze základních prostředků přežití, ve ventrálním striatu (*nucleus accumbens*) zodpovídá spíše za motivaci k chutnému jídlu přinášejícímu libé pocity. Dopamin se uplatňuje v motivačních procesech (*wanting*), ale také v procesu učení (*learning*).

2.4.5. Metody měření centrální dopaminergní aktivity

Centrální dopaminergní tonus lze u lidí studovat pomocí několika metod, např. pomocí funkčních neuroendokrinních testů, které jsou založené na kvantifikaci změny hladin hypofyzárních hormonů přímo či nepřímo regulovaných dopaminem po akutním podání dopaminergních agonistů či antagonistů. Jedním z nejvíce užívaných funkčních testů je test s podáním apomorfinu, který působí jako agonista dopaminu (zvláště na D2 receptorech). Po jeho podání dochází aktivací dopaminergních receptorů na acidofilních buňkách adenohipofýzy k inhibici sekrece prolaktinu a naopak ke stimulaci růstového hormonu s následným snížením plazmatické hladiny prolaktinu a zvýšením hladiny růstového hormonu. Standardně se test provádí 3 hodiny po probuzení, kdy se odebírají bazální hladiny hormonů (2-3 vzorky) po zavedení venózní kanyly. Subkutánně je pak podáno 0,5-0,75 mg apomorfinu s následnými odběry vzorků v minutách 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 a 180. Plochu pod křivkou (AUC) vypočtenou ze získaných hodnot lze pak použít jako marker centrálního dopaminergního tonu (Duval a kol., 2000; Pitchot a kol., 2001).

Další možností zkoumání jsou funkční zobrazovací metody – funkční magnetická rezonance (fMR) či pozitronová emisní tomografie (PET). PET využívá podání značených selektivních radioligandů dopaminergních receptorů nebo hodnotí změny metabolické aktivity sledovaných oblastí po podání značené glukózy. Funkční MR je schopna zhodnotit aktivitu v určitých oblastech nepřímým měřením perfuze.

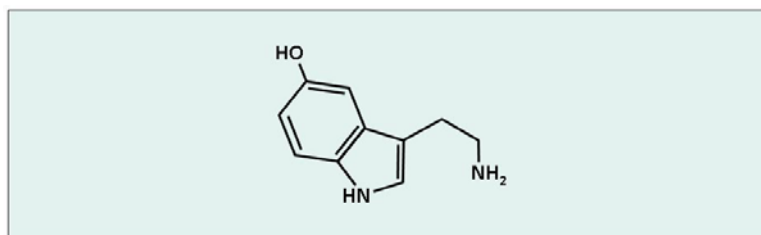
2.5. Centrální serotoninergní aktivita a její vliv na regulaci příjmu potravy, preferenci živin a metabolismus. Metody měření centrální serotoninergní aktivity

2.5.1. Centrální serotoninergní aktivita

Serotonin (5-hydroxytryptamin, obrázek 21) je biogenní amin syntetizovaný v enterochromafinních buňkách difuzního neuroendokrinního systému v zažívacím traktu, trombocytech a centrálním nervovém systému (zvláště v *nuclei raphe*). Uplatňuje se zde v regulaci nálady, ovlivňuje četné kognitivní funkce a je významným homeostatickým i hédonickým regulátorem příjmu potravy. Serotonin je syntetizován ve dvou krocích

z prekursoru esenciální aminokyseliny tryptofanu nejprve hydroxylací pomocí tryptofan hydroxylázy, klíčového enzymu syntézy a následně dekarboxylací. Serotoninergní *nuclei raphe* projikují descendentně do mozečku, středního mozku či prodloužené míchy, ascendentně pak do talamu, hipokampu, hypotalamu, striata a amygdaly. Serotoninové receptory se dělí do 7 rodin (5HT1-7) a celkem 18 podskupin (např. 5-HT_{1A,B} či 5-HT_{2A,C}) a většinou jsou vázány s G-proteiny (Lam a kol., 2010).

Obrázek 21. Chemický vzorec serotoninu (5-hydroxytryptamin)

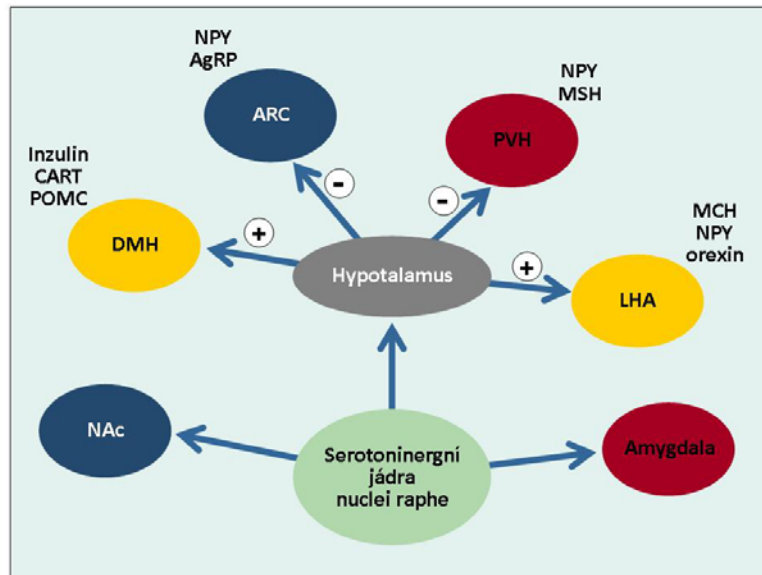


Podání agonistů receptorů 5-HT_{1A}, kteří prostřednictvím autoinhibice snižují uvolňování serotoninu, vede k hyperfágii (Dourish a kol., 1985), naopak agonisté receptorů 5-HT_{1B} příjem potravy snižují (Halford a Blundell, 1996). Myši s vyřazeným genem pro receptor 5-HT_{2C} jsou hyperfagické, stravu konzumují s vyšší frekvencí a po delší dobu (Nonogaki a kol., 1998). Rodiny receptorů 5-HT₃, 5-HT₄ a 5-HT₇ neovlivňují příjem potravy ani hmotnost (Lam a kol., 2010). Myši s vyřazeným genem pro receptor 5-HT₆ jsou při vysokotukové dietě hypofagické. Také podání antagonistů těchto receptorů snižuje příjem potravy (Frassetto a kol., 2008; Heal a kol., 2008). Klíčovými receptory uplatňujícími se v regulaci příjmu potravy jsou tedy 5-HT_{1B} a 5-HT_{2C}, jejichž deficiencie je spojena s hyperfágií a obezitou, stejně jako použití jejich antagonistů. Naopak agonisté serotoninu na těchto receptorech (např. fenfluramin) vykazují anorektické působení (Schreiber a kol., 2002).

Serotoninergní neurony difuzně projikují do různých oblastí uplatňujících se v homeostatické regulaci příjmu potravy. Vysílají své axony do kmenových jader, která zpracováním informací nesených gastrointestinálními hormony regulují krátkodobý pocit nasycení. Z gastrointestinálních hormonů zprostředkovávají serotoninové receptory na kmenových jádrech převážně účinky cholecystokininu. Cholecystokinin naopak zvyšuje syntézu serotoninu v *nuclei raphe* (Magalhães a kol., 2010).

Nuclei raphe inervují také hypotalamická jádra, jež integrují informace o energetických zásobách a regulují tak dlouhodobé jídelní vzorce. V *nucleus arcuatus* vede aktivace serotoninergních neuronů přes 5HT_{2C} receptory k hyperpolarizaci NPY/AgRP a přes 5HT_{1B} receptory k depolarizaci POMC/CART neuronů. Výsledkem této koaktivace-inhibice je hypofágie (obrázek 22). Serotonin v paraventriculárním jádře hypotalamu zvyšuje sekreci anorexigenně působícího kortikoliberinu.

Obrázek 22. Schematické zobrazení serotoninergní inervace oblastí uplatňujících se v regulaci příjmu potravy. Nejmohutnější aferentace ze serotoninergních *nuclei raphe* směřuje do hypotalamu, kde serotonin působí aktivačně či inhibičně podle typu jádra a transmiteru. Významná je také serotoninergní aferentace do oblastí okruhu odměny (amygdaly, *nucleus accumbens*). Upraveno podle Compan a kol., 2012 a Magalhães a kol., 2010.

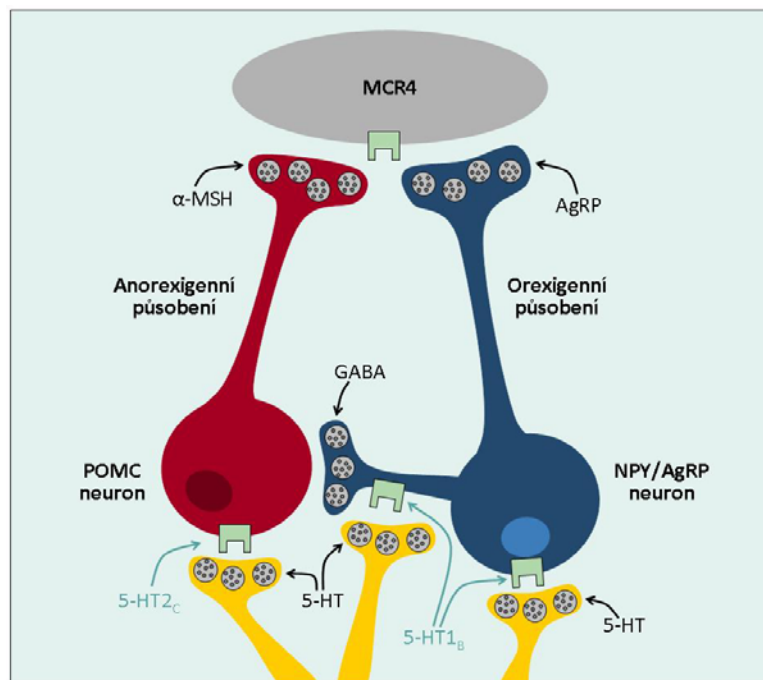


AgRP – Agouti-related peptide; *ARC* – nucleus arcuatus; *CART* – cocaine-amphetamine regulated transcript; *DMH* – dorzomediální hypotalamus; *LHA* – laterální hypotalamická oblast; *MCH* – melanin-koncentrující hormon; *MSH* – melanocyty stimulující hormon; *NPY* – neuropeptid Y; *POMC* – proopiomelanokortin; *PVH* – paraventrikulární hypotalamus; + aktivační působení; - inhibiční působení

Serotoninergní neurony působí také na mezolimbické okruhy, zodpovědné za motivační a emoční aspekty příjmu potravy. Stimulace serotoninergních receptorů v *nucleus accumbens* ovlivňuje podle typu receptoru příjem chutné potravy (odlišné účinky agonistů receptorů v *nucleus accumbens*: aktivace 5-HT_{1/7} receptorů zde vede ke snížení příjmu chutné stravy, zatímco aktivace 5-HT₆ receptorů ji zvyšuje; Pratt a Blackstone, 2009). Serotonin se tedy zdá být ideálním koordinátorem obou typů regulace – homeostatické i hédonické (obrázek 23, Compan a kol., 2012).

Zajímavý je vztah mezi centrálním serotoninem a dopaminem. Serotonin prostřednictvím několika svých receptorů (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃ a 5-HT₄) zvyšuje uvolňování dopaminu, zatímco prostřednictvím receptoru 5-HT_{2C} je sekrece dopaminu inhibována. Vliv serotoninergních receptorů na dopaminergní transmisi není většinou tonický, ale uplatňuje se spíše za podmínek zvýšené serotoninergní aktivity (indukované externími stimulacii např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Výjimkou je působení serotoninu přes 5-HT_{2C} receptory, které jsou schopné inhibovat uvolňování dopaminu ve všech známých dopaminergních drahách (krom hypotalamo-hypofyzární) tonicky i po stimulaci (Alex a Pehek, 2007, Horáček a kol., 2006).

Obrázek 23. Působení serotoninu na subpopulacích neuronů v *nucleus arcuatus*. Serotonin hyperpolarizuje a tím inhibuje neurony *Agouti-related peptide* a snižuje jejich inhibiční vliv na proopiomelanokortinové neurony aktivací svých 5-HT_{1B} receptorů. Prostřednictvím 5-HT_{2C} receptorů také přímo aktivuje proopiomelanokortinové neurony. Upraveno podle Magalhães, 2010.



5-HT – serotonin; α -MSH – melanocyty stimulující hormon; AgRP – *Agouti-related peptide*; GABA – kyselina gamaaminomáselná; MCR4 – melanokortinový receptor 4; NPY/AgRP neuron – subpopulace neuronů syntetizujících neuropeptid Y/*Agouti-related peptide*; POMC neuron – subpopulace proopiomelanokortinových neuronů

Receptory 5-HT_{1A} jsou lokalizovány postsynapticky v kortikolimbických dopaminergních oblastech (v prefrontální kůře, amygdale, hipokampu či ventrální tegmentální oblasti). Podání agonistů receptorů 5-HT_{1A}, obdobně jako antagonistů 5-HT_{2A} zvyšuje uvolňování dopaminu zvláště v mezokortikální dráze. Popsán byl stimulační vliv těchto receptorů i v dráze mezolimbické (*nucleus accumbens*) a nigrostriatální. Agonisté receptorů 5-HT_{1B} facilitují dopaminergní transmissi v mezolimbické dráze zvýšeným uvolňováním dopaminu zvláště po stimulaci některými drogami, např. kokainem (Alex a Pehek, 2007).

Funkční vztah mezi serotoninergním a dopaminergním systémem již nyní má poměrně široké implikace v léčbě závislostí, schizofrenie či úzkostně-depresivních poruch.

2.5.2. Serotonin a poruchy příjmu potravy

Serotonin se uplatňuje u různých poruch příjmu potravy. Nastavuje celkovou reaktivitu mozku na určitou úroveň v závislosti na přítomnosti různých druhů serotoninergních receptorů. Mezi projevy zvýšeného serotoninergního tonu patří mimo jiné starostlivost, úzkost, nutkavé chování a snížení chuti k jídlu, naopak nízký tonus serotoninu je spojen s labilní náladou, impulzivitou, depresivitou a sebepoškozováním. Serotonin hraje také

roli v regulaci spánku, agresivity, sexuálních funkcí, mateřského chování a bolesti (Uher a Papežová, 2010).

U mentální anorexie byla popsána dysregulace dvou neuronálních okruhů: ventrálního (limbického), zahrnujícího amygdalu, inzulu, ventrální striatum a přední cingulární kůru, který je důležitý pro určení emočního významu stimulů a pro vytváření afektivních odpovědí na tyto stimuly a dorzálního (kognitivního) okruhu, tvořeného hipokampem, zadní cingulární kůrou, dorzolaterální prefrontální kůrou a parietální kůrou, který se uplatňuje v selektivní pozornosti a plánování afektivních stavů. U osob s mentální anorexií je rovnováha posunuta směrem ke kognitivnímu dorzálnímu okruhu a naopak ventrální okruh, zodpovědný za uvědomění si příjemného pocitu, plynoucího z chuťového požitku, je dysfunkční (Kaye a kol., 2009).

Ve srovnání se zdravými osobami mají osoby s mentální anorexií zvýšené extracelulární koncentrace serotoninu, zvýšenou vazebnou kapacitu postsynaptických 5-HT_{1A} a naopak snížený vazebný potenciál 5-HT_{2A} receptorů, což může vést ke zvýšenému pocitu sytosti a úzkostlivosti. Zatímco u zdravých osob je restrikce potravy spojená s negativními emocemi, u osob s mentální anorexií hladovění dysforii naopak snižuje navozením nižších extracelulárních hladin serotoninu s následnou sníženou stimulací postsynaptických receptorů 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A}. Chutné jídlo, které vyvolá u zdravých osob libé pocity, má u osob s mentální anorexií účinky přesně opačné – dochází ke zvýšení hladiny serotoninu a větší aktivaci postsynaptických receptorů; jídlo a váhový přírůstek jsou v takovém případě vnímány velmi negativně (Steiger, 2004; Kaye a kol., 2009).

Anorektická restrikce příjmu potravy tedy funguje jako automedikace negativních emocí s jídlem spojených (Uher a Papežová, 2010). Tuto teorii potvrzují některá pozorování u nemocných s anorexií, u kterých byla hladina metabolitů serotoninu v likvoru snižena, ale po uzdravení stoupla a překročila hladiny běžně zjišťované u zdravých osob (Kaye a kol., 2003).

Souhrn

Serotonin se převážně prostřednictvím svých receptorů 5-HT_{1B} a 5-HT_{2C} uplatňuje v homeostatické i hédonické regulaci příjmu potravy. Jeho působení je anorexigenní. Hraje také významnou úlohu v patogenezi poruch příjmu potravy – zvláště mentální anorexie, u které je prokázána dysbalance okruhů odměny a okruhů zodpovědných za kognitivní zpracování chuťových zkušeností. Restrikce potravy tak představuje určitou automedikaci konstitučně zvýšených hladin serotoninu.

2.5.3. Způsoby měření centrální serotoninergní aktivity

Centrální serotoninergní aktivitu lze dobře měřit pomocí funkčních neuroendokrinních testů či pomocí zobrazovacích metod – pozitronové emisní tomografie či funkční magne-

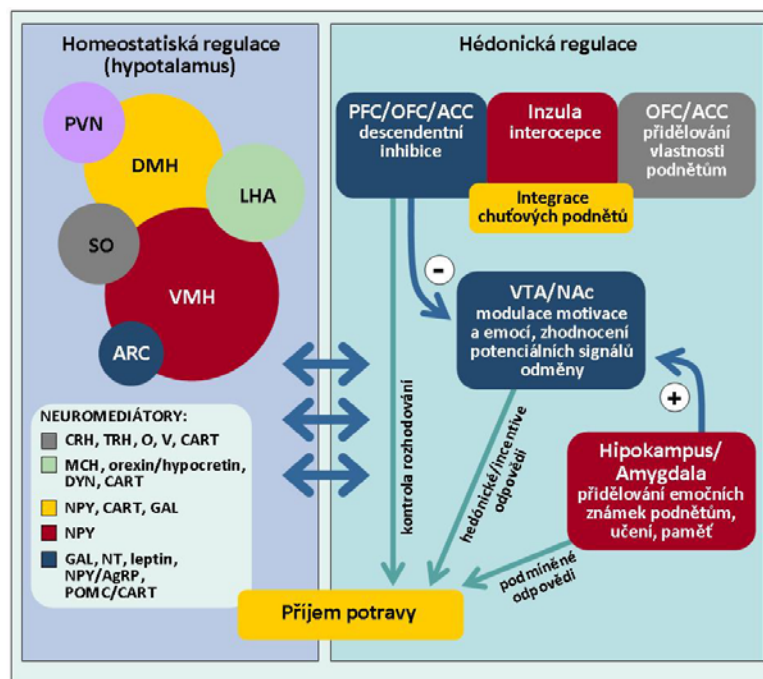
tické rezonance, zachycujících funkční změny v mozku po podání agonistů či antagonistů serotoninových receptorů. Tyto zobrazovací metody jsou založeny na obdobných principech popsanych u testování centrální dopaminergní aktivity (kapitola 2.4.5.).

Princip funkčních neuroendokrinních testů spočívá v ovlivnění sekrece adenohipofyzárního hormonu prolaktinu po jednorázovém podání různých látek působících pravděpodobně přes 5-HT_{1A} či 5-HT_{2A} receptory. Po podání přímého 5-HT_{1A} agonisty (např. buspironu), respektive nepřímého 5-HT₂ agonisty (např. fenfluraminu nebo citalopramu) dochází k uvolnění dopaminu do oblasti adenohipofýzy s následnou inhibicí sekrece prolaktinu (Kapitany a kol., 1999). Naopak serotoninergní antagonisté (např. selektivní 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} blokátor ketanserin nebo selektivní 5-HT_{2A} a neselektivní 5-HT₁ antagonist metylsergid) sekreci prolaktinu stimulují prostřednictvím snížení produkce inhibičně působícího dopaminu (Yatham a Steiner, 1993). Největší zkušenosti byly získány s fenfluraminem, který byl ovšem pro závažné nežádoucí účinky (chlopení vady) stažen z trhu. Alternativně se začal používat citalopram, inhibitor zpětného vychytávání serotoninu. Vzhledem k diurnálnímu rytmu sekrece prolaktinu by se test měl standardně provádět minimálně 3 hodiny po probuzení z důvodu dosažení dostatečně nízké bazální hladiny. Po zavedení žilní kanyly a odebrání bazálního vzorku prolaktinu je aplikováno 20 mg citalopramu v infuzi 100 ml fyziologického roztoku po dobu 15 minut. Následně jsou v intervalu 15, 30, 45, 60, 90, 120 a 150 minut po podání citalopramu odebírány vzorky krve na stanovení prolaktinu. Z křivky těchto hladin se poté metodou lichoběžníků vypočítá plocha pod křivkou (*area under the curve* – AUC), kterou lze použít jako marker centrálního serotoninergního tonu (Kapitany a kol., 1999).

2.6. Integrace homeostatické a hédonické regulace příjmu potravy

Homeostatická a hédonická regulace příjmu potravy nepůsobí odděleně, ale vzájemně se svými mediátory ovlivňují (Berridge, 1991). Energetický deficit je registrován v hypotalamu, kde dochází k aktivaci signálů hladu s následnou konzumací standardního (*non palatable*) jídla, které dle svého složení a energetického obsahu zvýší produkci signálů sytosti, centrálně vedoucích k ukončení příjmu potravy. Zcela jiný scénář ovšem nastane v případě konzumace chutného jídla. Vnímání chuti je zde naprosto odlišné a informace není přenášena pouze do hypotalamu, ale také do okruhů odměny, kde se zvyšuje produkce mediátorů odměny (opioidy, endokanabinoidy, dopamin), schopných aktivovat hypotalamické orexiny (neuropeptid Y) a naopak snížit aktivitu anorexigenních periferních i centrálních mediátorů. Je-li jídlo velmi chutné, motivace k pokračující konzumaci trvá a je zprostředkována spíše okruhy odměny než biologickými potřebami (Finlayson a kol., 2007; Volkow a kol., 2011; Brunerová a Anděl^b, 2013; obrázek 24).

Obrázek 24. Integrace homeostatické a hédonické regulace příjmu potravy. Hypotalamická jádra, klíčová pro homeostatickou regulaci, zahrnují *nucleus arcuatus*, dorzomediální a ventromediální hypotalamické jádro a laterální hypotalamickou oblast, které integrují periferní orexigenní a anorexigenní signály a komunikují s okruhy odměny. Pro každé jádro je poměrně typická exprese neuromediátorů (CRH – kortikoliberin, TRH – tyreoliberin, O – oxytocin, V – vasopresin, CART – *cocain-amphetamine regulated transcript*, NPY – neuropeptid Y, AgRP – *Agouti-related peptide*, POMC – proopiomelanokortin, GAL – galanin, NT – neurotenzin, DYN – dynorfin, MCH – melanin-konzentrující hormon, orexin/hypokretin, inzulin, leptin). Centrální descendentní inhibice příjmu potravy je řízena prefrontální kůrou, včetně orbitofrontální a přední cingulární kůry. Amygdala přičleňuje emoční známky podnětům a společně s limbickým systémem je substrátem pro podmíněné odpovědi. Tento systém funguje na základě klasických neurotransmiterů (DA – dopamin, 5-HT – serotonin, CB – endokanabinoidy, opioidy, GABA – kyselina gama-amimomáselná) a je modulován četnými korovými i mezolimbickými vstupy, ale také periferními orexigenními a anorexigenními signály. Upraveno podle Volkow a kol. 2011.

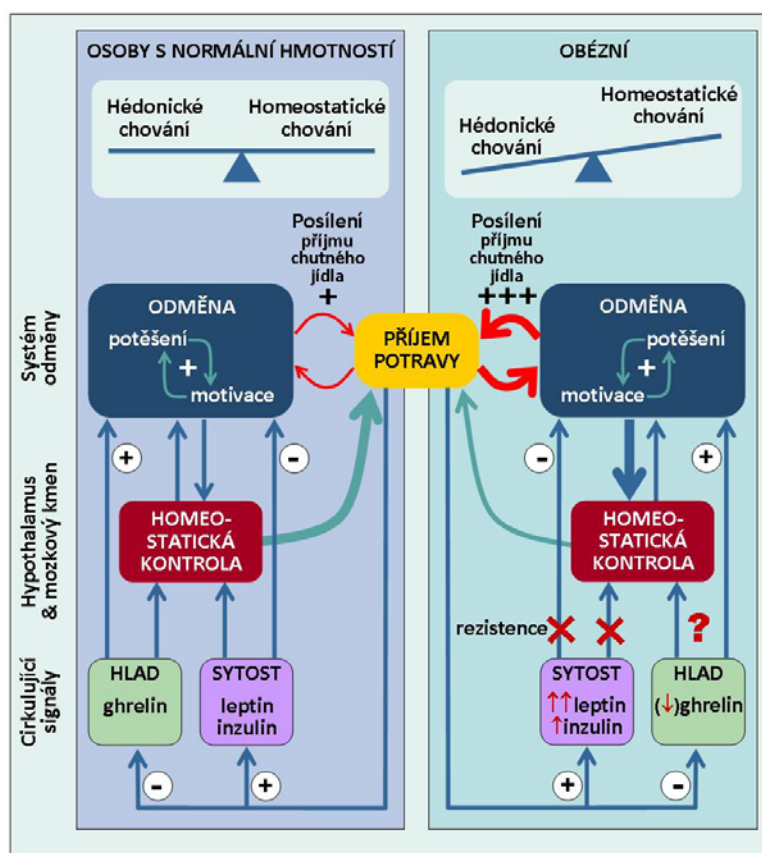


ACC – přední cingulární kůra; AgRP – *Agouti-related peptide*; ARC – *nucleus arcuatus*; CART – *cocain-amphetamine regulated transcript*; CRH – kortikoliberin; DMH – dorzomediální hypotalamus; DYN – dynorfin; GAL – galanin; LHA – laterální hypotalamická oblast; MCH – melanin-konzentrující hormon; NAc – *nucleus accumbens*; NPY – neuropeptid Y; NT – neurotenzin; O – oxytocin; OFC – orbitofrontální kůra; PFC – prefrontální kůra; POMC – proopiomelanokortin; PVN – paraventriculární jádro; SO – supraoptické jádro; TRH – tyreoliberin; V – vasopresin; VMH – ventromediální hypotalamus; VTA – ventrální tegmentální oblast

Zatímco u zdravých osob představují homeostatické signály sytosti určitou brzdu další konzumace (i chutného jídla), je u obézních přetrvávající zvýšená konzumace odrazem změny nastavení okruhů odměny z důvodu zvýšených hédonických požadavků (podle teorie hyperfunkce systému odměny) či zvýšené motivace kompenzovat hédonický deficit (podle teorie hypofunkce systému odměny). Obézní se tak stávají závislími na konzumaci potravy. Zvýšená nabídka potravy a/nebo vyšší hédonické požadavky na příjem

potravu snižují její hédonickou hodnotu, což vede k větší motivaci a následně zvýšené konzumaci, čímž se bludný kruh uzavírá (Egecioglu a kol., 2011; obrázek 25).

Obrázek 25. Rozdíly v homeostatickém a hédonickém řízení příjmu potravy mezi osobami s normální hmotností a obézními. U osob s normální hmotností představují homeostatické signály určitou brzdu příjmu potravy, zatímco chutná potrava posiluje svou konzumaci aktivací okruhů odměny. Obézní osoby v obezitogenním prostředí (s rozsáhlou nabídkou potravy) jsou více motivovány ke konzumaci z důvodu kompenzace určitého hédonického deficitu (teorie hypofunkce systému odměny) nebo konstitučně vykazují zvýšené hédonické požadavky (teorie hyperfunkce systému odměny). Zvýšená konzumace vede k nižšímu zisku (odměně), která musí opět být kompenzována zvýšenou konzumací, čímž se bludný kruh uzavírá. U obézních osob dochází také k rozvoji inzulínové a leptínové rezistence, které velmi komplikují fyziologické homeostatické regulační mechanismy. Upraveno podle Egecioglu a kol., 2011.



3. ZÁVĚR TEORETICKÉ ČÁSTI

Regulace příjmu potravy je velmi složitý a mnohvrstevný proces zahrnující četné periferní i centrální vstupy. K periferním faktorům regulujícím příjem potravy patří většinou anorexigenně působící gastrointestinální peptidy a hormony tukové tkáně, které po překročení hematoencefalické bariéry prostřednictvím svých receptorů na hypotalamických jádrech (především *nucleus arcuatus*) ovlivňují aktivitu dvou hlavních antagonistických subpopulací neuronů (neuropeptid *Y/Agouti-related peptide*, resp. α -melanocyty stimulující hormon/*cocain amphetamine-regulated transcript*). Tyto mediátory pak interakcí na receptorech dalších hypotalamických a kmenových jader určují výslednou rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie a homeostaticky tak udržují stabilní hmotnost. Vedle regulace řízené dosažením homeostázy působí regulace hédonická, která je na té homeostatické do jisté míry nezávislá. Teorie popisující hédonickou regulaci, tzv. teorie senzitivace vůči podnětu, je založena na procesech vytvoření pozitivního vztahu k potravnímu podnětu (*liking*), motivaci získat ho, aby došlo k odměnění v podobě libých pocitů s příjmem podnětu spojených (*wanting*) a naučení se tyto podněty identifikovat a odlišit od podnětů vyvolávajících averzní reakci (*learning*).

Anatomickým a funkčním substrátem hédonické regulace jsou neuronální okruhy odměny a její princip spočívá v přiřazení pozitivní emoční známky chutné potravě, motivačnímu chování zaměřenému na získání této potravy, která svou konzumaci dále posiluje. Okruhy odměny reagují na chuťové, čichové (či zrakové) podněty spojené s příjmem potravy. Preference určité potraviny nastane pouze v případě, že konzumace této potraviny je spojena s příjemným pocitem, který posiluje behaviorální odpověď (tj. konzumaci), takže pravděpodobnost této odpovědi je při opakované expozici takovému podnětu zvýšená – jedná se o naučenou preferenci (či pozitivní posilování). Naučená averze naopak spočívá v omezení konzumace potraviny spojené s negativním podnětem při její opakované expozici. Naučená preference je lokalizována do oblasti amygdaly a laterálního hypotalamu, zatímco averzivní paměť je umístěna v amygdale a v inzulární kůře. Hlavními mediátory hédonické regulace jsou endokanabinoidy, opiody a monoaminy (zvláště dopamin, ale také serotonin). Dopamin prostřednictvím svých D2 receptorů generuje v dorzálním striatu motivaci k jídlu jako jednoho ze základních prostředků přežití, zatímco ve ventrálním striatu (*nucleus accumbens*) odpovídá spíše za motivaci k jídlu přinášejícímu libé pocity. Serotonin přes své receptory 5-HT_{1B} a 5-HT_{2C} snižuje příjem potravy zvláště chutné. Hraje také významnou úlohu v patogenezi poruch příjmu potravy – především mentální anorexie, u které je prokázána dysbalance okruhů odměny a okruhů zodpovědných za kognitivní zpracování chuťových zkušeností. Restrikce potravy tak představuje určitou automedikaci pravděpodobně konstitučně zvýšených hladin serotoninu u těchto osob.

Pochopení principů regulace příjmu potravy za fyziologických okolností představuje klíč k patogenezi a možným farmakoterapeutickým intervencím v posledních dekádách stále narůstajících poruch příjmu potravy na jedné straně a obezity na straně druhé.

4. VLASTNÍ EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE: VLIV CENTRÁLNÍ SEROTONINERGNÍ A DOPAMINERGNÍ AKTIVITY NA NUTRIČNÍ A METABOLICKÉ PARAMETRY

4.1. Úvod

Neuromediátory dopamin a serotonin hrají významnou roli jak v homeostatické, tak zvláště v hédonické regulaci příjmu potravy. Podle některých studií mohou ovlivňovat potravní preferenci a vykazovat i přímé metabolické působení. Serotonin kromě toho zásadním způsobem moduluje náladu. Dysfunkce centrálního serotoninergního systému se podílí na patogenezi poruch příjmu potravy i afektivních poruch. Spojení těchto dvou serotoninem ovlivňovaných oblastí (regulace příjmu potravy, respektive preference živin a afektivní poruchy) představuje lákavé výzkumné téma, které řešily již tradiční práce profesorky Wurtmanové (Wurtman a Wurtman, 1986), která prokázala vyšší preferenci sacharidů u žen se sezónní afektivní poruchou (charakterizovanou depresivně-úzkostným laděním). Potrava bohatá na sacharidy prostřednictvím stimulace sekrece inzulínu vede k vyšší nabídce tryptofanu na úkor větvených aminokyselin na hematoencefalické bariéře (Fernstrom a Wurtman, 1972). Hypotéza o recipročním vztahu mezi metabolickým stavem, potravní preferencí a afektivitou, respektive jejími poruchami, byla potvrzena na jedné straně studii popisujícími zvýšenou prevalenci poruch nálady u diabetiků 2. typu či osob s metabolickým syndromem (např. Luppino a kol., 2011; Mäntyselkä a kol., 2011), na straně druhé pozorováními, že některé afektivní poruchy jsou spojeny s fenoménem sacharidového bažení, tedy zvýšené touhy po sacharidových potravinách (např. Jeffery a kol., 2009), nebo pracemi, ukazujícími spojení mezi nižší centrální serotoninergní aktivitou a inzulínovou rezistencí (např. Horáček a kol., 1999).

Také otázka dopaminergního vlivu na metabolismus a preferenci makronutrientů zůstává do jisté míry otevřenou, ačkoli k této interakci byly již publikovány zvířecí i humánní studie, zkoumajících několik oblastí: 1) Dopamin byl u sezónně obézních zvířat (např. Syrských křečků) identifikován jako hlavní regulátor sezónních váhových přírůstků (Luo^b a kol., 1999) a obézní potkani vykazovali deficit mezolimbické dopaminergní transmise (Geiger a kol., 2009). 2) Váhový přírůstek a zhoršení metabolického profilu (rozvoj či zhoršení poruch glukózového metabolismu) byl pozorován u pacientů léčených antipsychotiky, které působí antagonisticky zvláště na dopaminergních D2, ale také na histaminergních, adrenergních a muskarinových receptorech (Cincotta, 2002; Goudie a kol., 2003). 3) Po dlouhodobě působících dopaminergních agonistech došlo na animálních modelech (Luo^a a kol., 1999) i u diabetiků 2. typu ke zlepšení glykemické kontroly a lipidogramu (Cincotta a kol., 1999). 4) Studie s funkčními zobrazovacími metodami (magnetickou rezonancí či pozitronovou emisní tomografií) prokázaly nižší dostupnost dopaminergních receptorů u obézních osob a rozdílnou aktivaci okruhů odměny v odpovědi na různé potravinové stimuly (Stice a kol.^{a,b}, 2010). Frekvence metabolických abnormalit,

stejně jako hmotnost roste s věkem (Georg a Ludvik, 2001; Ohwaki a Yano, 2009), proto by dysfunkční centrální dopaminergní tonus mohl představovat vysvětlení těchto pozorovaných jevů.

Ke studiu centrální dopaminergní aktivity můžeme použít výše zmíněné funkční zobrazovací metody nebo farmakologické stimulační testy. Nejčastěji používanou látkou je agonista na D1/D2 dopaminergních receptorech – apomorfin, standardně aplikovaný výhradně subkutánně. V době provádění studie byl parenterální apomorfin v České republice nedostupný, jeho podání dle literárních zkušeností bylo spojeno s četnými nežádoucími účinky. Dostupná a velmi dobře tolerovaná byla toho času jiná aplikační forma apomorfinu – sublinguální.

Jako experimentální látka pro hodnocení dopaminergní aktivity byl navíc apomorfin dosud použit ovšem pouze v psychiatrickém výzkumu (např. Pitchot a kol., 2001), nikoli ve výzkumu metabolickém. V metabolickém výzkumu byl dvěma pracovními skupinami ze stejného pracoviště publikován funkční neuroendokrinní test s jinou látkou ovlivňující dopaminergní tonus – dopaminergním antagonistou metoklopramidem, a to výhradně ve studiích u žen se syndromem polycystických ovaríí (Hernández a kol., 2000; Ortega-González a kol., 2005).

4.2. Hypotézy, cíle práce

Problematika vztahu mezi inzulinovou rezistencí, afektivitou a preferencí sacharidů v potravě byla dosud zkoumána izolovaně v jednotlivých aspektech a na různých populacích, nikoli však komplexně na jedné homogenní studijní populaci (zdraví muži). **Prvním dílčím cílem** práce proto bylo:

popsat vztah mezi centrálním serotoninergním tonem měřeným pomocí citalopramového testu, preferencí makronutrientů v potravě a metabolickým profilem.

Vzhledem k dobré toleranci a dostupnosti sublinguálního apomorfinu (na rozdíl od apomorfinu parenterálního) jsme se před zahájením studie o vztahu centrální dopaminergní aktivity a metabolických parametrů rozhodli pro **druhý dílčí cíl práce**:

ověřit použití sublinguálního apomorfinového testu jako neuroendokrinního testu k hodnocení centrální dopaminergní aktivity.

Centrální dopaminergní tonus ve vztahu k metabolickým parametrům a preferenci makronutrientů dosud nebyl zkoumán pomocí neuroendokrinního funkčního testu s apomorfinem jako próbou, proto **třetím dílčím cílem** bylo:

popsat vztah mezi centrálním dopaminergním tonem měřeným pomocí sublinguálního apomorfinového testu, preferencí makronutrientů v potravě a metabolickým profilem.

S ohledem na navrženou strukturu výzkumu jsme postulovali následující hypotézy:

Hypotéza 1: Na definované kohortě zdravých mužů je snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostností/depresivitou spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě:

- a) úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů;
- b) úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší inzulinovou rezistencí;
- c) inzulinová rezistence je spojena s vyšší preferencí sacharidů.

Hypotéza 2: Sublinguální apomorfinový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfinového testu.

Hypotéza 3: Centrální dopaminergní tonus:

- a) klesá s věkem a body mass indexem;
- b) koreluje s komponentami metabolického syndromu.

Hypotézy budou v jednotlivých částech práce – Metodika, Výsledky, Diskuze a Závěr – uvedeny v tomto řazení.

4.3. Metodika

4.3.1. Design studie

Studie proběhla ve 4 vyšetřovacích dnech, vždy s týdenním intervalem mezi jednotlivými dny. Byla schválena Etickou komisí 3. lékařské fakulty University Karlovy (příloha 1) a respektovala principy Helsinské deklaráce.

4.3.2. Soubor studijních subjektů

Kritéria vstupu do studie zahrnovala mužské pohlaví, věk 25-55 let, nekuřáctví. Vyloučení byli muži s jakýmkoli onemocněním zjištěným anamnesticky, fyzikálním či základním laboratorním vyšetřením, respektive psychiatrickým dotazníkem SCL-90 – standardizovaným dotazníkem k vyloučení psychopatologie (Derogatis a kol., 1973; Boleloucký a kol., 1974), či pokud užívali jakoukoli medikaci. Do studie bylo po splnění kritérií zařazeno 42 zdravých dobrovolníků, kteří se přihlásili na inzeráty zveřejněné v místním tisku. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas (příloha 2). Průměrný věk účastníků ve studii činil $43,5 \pm 7,4$ let a průměrný BMI $27,4 \pm 5,7$ kg/m². Vybrané antropometrické a metabolické charakteristiky účastníků jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3. Vybrané antropometrické a metabolické parametry účastníků studie. Data jsou uvedena jako průměr ± S.D. (směrodatná odchylka). Rozmezí fyziologických hodnot jsou uvedena v závorkách (Laboratorní příručka)

Věk (roky)	43,5 ± 7,4
BMI (kg/m ²)	27,4 ± 5,7
WHR	0,9 ± 0,06
Množství tukové hmoty (kg)	11,3 ± 7,7
Systolický krevní tlak (mmHg)	125,0 ± 14,1
Diastolický krevní tlak (mmHg)	78,5 ± 9,8
Glykémie (mmol/l)	4,9 ± 0,5 (3,6 - 5,59)
Glykovaný hemoglobin (% , IFCC)	3,3 ± 0,6 (2,8 - 4,0)
AUC/INS	87,1 ± 60,4
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,3 ± 1,0 (2,9 - 5,0)
HDL cholesterol (mmol/l)	1,4 ± 0,4 (1,0 - 2,6)
LDL cholesterol (mmol/l)	3,1 ± 0,7 (< 3,0)
Triacylglyceroly (mmol/l)	1,4 ± 1,0 (0,45 - 1,7)
HOMA	2,0 ± 1,1
M1 (ml/kg)	7,7 ± 4,1
MCR1 (ml/kg/min)	9,9 ± 5,7
M2 (ml/kg)	14,7 ± 4,7
MCR2 (ml/kg/min)	15,8 ± 6,0
Skóre v CCQ	22,6 ± 11,6
PS (%)	44,3 ± 6,6
REE (kcal)	2367,3 ± 663,2

BMI – body mass index, WHR – poměr pas/boky, IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, AUC/INS – plocha pod křivkou pro inzulin (během orálního glukózového tolerančního testu), HOMA – homeostasis model assessment kalkulovaný z C-peptidu (Wallace a kol., 2004), M1, M2 – spotřeba glukózy během euglykemického hyperinzulinemického clampu na dvou hladinách rychlosti infuze inzulinu (1 mIU/kg/min, resp. 10 mIU/kg/min), MCR1, MCR2 – metabolická clearance glukózy (během euglykemického hyperinzulinemického clampu na dvou hladinách rychlosti infuze inzulinu (1 mIU/kg/min, resp. 10 mIU/kg/min), CCQ – dotazník sacharidového bažení, PS – procento sacharidů v potravě, REE – klidový energetický výdej měřený nepřímou kalorimetrií.

4.3.3. Protokol studie

4.3.3.1. Den 0 – základní fyzikální a laboratorní vyšetření, psychologické dotazníky

V den 0 podstoupili všichni účastníci fyzikální a antropometrické vyšetření. Antropometrické vyšetření zahrnovalo měření krevního tlaku (tlakoměr Polymed Medical, Česká Republika), hmotnosti, výšky, obvodu pasu (obvod měřený uprostřed vzdálenosti mezi dolními žebry a horní částí kosti kyčelní), obvod boků (nejširší obvod kolem boků) a jejich podíl (podíl pas/boky, WHR). BMI byl vypočten podle vzorce: [hmotnost (kg)] / [výška (m)]².

Bylo provedeno vyšetření podílu tukové hmoty pomocí bioimpedance (multifrekvenční bioimpedance BIA2000 Data Input GmbH, Německo) a nepřímá kalorimetrie (přístroj Vmax Nutritional Assessment, SensorMedics, Viasys Healthcare, USA) se stanovením klidového energetického výdeje (REE) a respiračního kvocientu (RQ). Laboratorní metabolické vyšetření zahrnovalo stanovení glykémie, celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a triacylglycerolů (analýzátor Konelab, ThermoFisher Scientific), LDL byl vypočítán pomo-

cí Friedwaldovy rovnice, inzulin a C-peptid byly stanoveny na analyzátoru Vitros ECI (Ortho-Clinical Diagnostics) imunoesejí s chemiluminiscenční detekcí, glykovaný hemoglobin byl stanoven na analyzátoru DS5 (Drew Scientific, LTD) s použitím kalibrace IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). Z hladiny C-peptidu a lačné glykémie byl pomocí vzorce vytvořeného kolektivem prof. Matthewse vypočten HOMA (homeostasis model assessment) index (Wallace a kol., 2004).

Všichni účastníci vyplnili psychologické Zungovy dotazníky sebehodnocení depresivity, SDS (Zung, 1965) resp. úzkostnosti, SAS (Zung, 1971), Hellerův (Heller, 1991) dotazník sacharidového bažení (carbohydrate craving, CCQ) a Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru (Preiss a kol., 2007). Orální glukózový toleranční test (OGTT) byl proveden po standardní zátěži 75 glukózy a z hodnot glykémie a inzulinémie v 30., 60. a 120. minutě testu byla pomocí pravidla lichoběžníků vypočítána plocha pod křivkou pro oba parametry (AUC/GLY, resp. AUC/INS). Použité psychologické dotazníky jsou uvedeny v příloze.

Účastníci byli dále instruováni o vyplnění standardního 3-denního jídelníčku (dva běžné všední dny a jeden běžný víkendový den). Ze získaných dat byl vypočítán podíl konzumovaných živin, zvláště procentuální zastoupení sacharidů, s rozdělením na mono-/disacharidy a polysacharidy (Souci a kol., 2000).

4.3.3.2. Den 7 – Hyperinzulinemický euglykemický clamp

V den 7 byl proveden 240-minutový hyperinzulinemický euglykemický clamp na dvou hladinách inzulinémie dosažených kontinuálními infuzemi inzulinu rychlostmi 1 mIU/kg/min v čase 0-120. minuta a následně 10 mIU/kg/min v čase 120-240. minuta s udržováním normoglykémie ($5 \pm 0,5$ mmol/l) pomocí regulované infuze 20% glukózy. Spotřebu glukózy na obou hladinách inzulinémie (M1, resp. M2 v mg/kg/min) jsme vypočítali pomocí vzorce:

$$M = v_{glu} / K_{glu},$$

kde v_{glu} je průměrná rychlost infuze glukózy (v ml/h) a K_{glu} je konstanta pro přepočet rychlosti podávání glukózy v mg/kg/min na rychlost podávání roztoku glukózy v ml/h (v_{glu}) glukózy vypočtená podle vzorce:

$$K_{glu} = \text{hmotnost vyšetřovaného (kg)} \times 60 / c_{glu} \text{ (koncentrace glukózy v roztoku v mg/ml)}.$$

Metabolická clearance glukózy (MCR) na obou hladinách inzulinémie (MCR1, resp. MCR2) je dalším parametrem hodnotícím inzulinovou senzitivitu a vypočítali jsme ji podle následujícího vzorce:

$$MCR = M/G \times 100/18,$$

kdy M je spotřeby glukózy (viz výše) a G je průměrná glykémie (deFronzo a kol., 1979; Pelikánová, 2001).

4.3.3.3. Den 14 – Citalopramový test

V den 14 byl proveden modifikovaný citalopramový test. Citalopramový test je standardizovaný test používaný k hodnocení centrální serotoninergní aktivity (Kapitany a kol., 1999). Citalopram jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu zvyšuje serotoninergní transmissi, která ovlivňuje sekreci prolaktinu z adenohipofýzy. Nárůst prolaktinémie v průběhu testu může být použit jako marker centrální serotoninergní aktivity. Po celonočním lačnění byly osoby instruovány o probuzení v 6,00 hodin, intravenózní kanyla byla zavedena v 7,30 po příchodu do vyšetřovací místnosti. V 8,30 a 8,45 byly odebrány 2 vzorky venózní krve ke stanovení bazálních hladin prolaktinu. Prolaktin byl analyzován imunoesejí na analyzátoru Vitros Immunodiagnostic (GEM1065_CS; Ortho-Clinical Diagnostics, Rochester, New York, USA) v mIU/l, následně byly jeho hodnoty převedeny na jednotky SI ($\mu\text{g/l}$) pomocí vzorce: hodnota v mIU/l \times 0,047 = hodnota v $\mu\text{g/l}$. Analytická senzitivita pro prolaktin byla 30 mIU/l, intra-esejový koeficient variability pro průměrnou koncentraci 122 mIU/l (5,7 $\mu\text{g/l}$) se směrodatnou odchylkou 6,77 byl 5,6 % (Vitros Immunodiagnostic). Všechny vzorky prolaktinu byly zpracovány stejným způsobem.

Následně byla během 15 minut podána infuze citalopramu v dávce závislé na hmotnosti subjektu (0,3 mg/kg) ve 100 ml fyziologického roztoku. Dávku 0,3 mg/kg jsme stanovili přepočtem standardně v testu (Kapitany a kol., 1999) používané dávky 20 mg citalopramu na průměrnou hmotnost virtuální osoby (70 kg). Dávka citalopramu byla poté vypočítána pro každého účastníka individuálně podle vzorce: 0,3 \times hmotnost (mg). Hladiny prolaktinu byly odebrány v minutách 15, 30, 45, 60, 90, 120 a 150 po infuzi a ze získaných hodnot byla kalkulována plocha pod křivkou, opět pomocí pravidla lichoběžníků (AUC/PRL).

4.3.3.4. Den 21 – Apomorfinový test

V den 21 byl proveden modifikovaný apomorfinový test. Apomorfinový test s použitím subkutánně podaného apomorfinu je standardizovaným testem ke kvantifikaci centrální dopaminergní aktivity (Duval a kol., 2000; Pitchot^a a kol., 2001). Podání apomorfinu aktivuje dopaminové D2 receptory, následně dochází k inhibici uvolnění prolaktinu a naopak stimulaci výdeje růstového hormonu. Míra poklesu hladiny prolaktinu, resp. vzestupu hladiny růstového hormonu může být použita jako marker centrální dopaminergní aktivity. Vzhledem k omezené dostupnosti parenterálního apomorfinu a dobré dostupnosti zdroje sublinguálního apomorfinu v době provádění testu v České republice jsme se rozhodli otestovat účinnost sublinguálně podaného apomorfinu, jehož biologická dostupnost dosahuje přibližně 18 % biologické dostupnosti parenterálního apomorfinu (van Laar a kol., 1996). Na základě tohoto vztahu jsme vypočítali dávku 2,77 mg sublinguálního apomorfinu ekvivalentní dávce 0,5 mg subkutánního apomorfinu, která byla v předchozích studiích (Pitchot^b a kol., 2001) použita jako nejnižší dávka. Dávka 2,77 mg byla v naší studii použita pro účastníka studie s nejnižší hmotností a představovala 0,033 mg/kg sublinguálního apomorfinu. Podle tohoto vzorce byly spočítány individuální, na hmotnosti závislé, dávky sublinguálního apomorfinu pro jednotlivé účastníky. Apo-

morfin hydrochlorid hemihydrát byl připraven z originálních tablet (Uprima®) na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové (doc. Řehula) za použití následujících aditiv: mikrokrytalická celulóza, kyselina askorbová, edetát sodný, anhydrovaný oxid křemíku, oxid železitý (E172), acesulfam draselný a manitol.

Provedení testu bylo následující: účastníci studie byli instruováni, aby se v testový den probudili v 7,00 hodin a do laboratoře se dostavili nalačno. Po příchodu do laboratoře jim byl změřen krevní tlak, tepová frekvence a tělesná teplota a vyplnili sebehodnotící dotazníky úzkostnosti a depresivity (SAS, SDS). V 8,30 h jim byla zavedena intravenózní kanyla. 15 a 30 minut po zavedení kanyly byly provedeny dva odběry prolaktinu a růstového hormonu, jejichž průměr byl považován za bazální hodnotu. Před podáním sublinguálního apomorfinu byli účastníci studie požádáni, aby si zvlhčili dutinu ústní malým množstvím vody a tabletu během 10 minut nechali spontánně rozpustit. Polknutí tablety bylo přísně zakázáno, osoby byly kontrolovány výzkumným týmem. V intervalech 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 a 180 minut byly provedeny další odběry na stanovení růstového hormonu a prolaktinu. Prolaktin byl stanoven metodikou popsanou výše, zatímco růstový hormon byl analyzován pomocí immunoeseje (Immulite 2000, Growth Hormone (hGH), DPC, PIL2KGH-14, 2005-05-09; Los Angeles, USA). Všechny vzorky byly zpracovány stejným způsobem. Analytická senzitivita eseje pro GH byla 0,01 ng/ml. Intra-esejový koeficient variability pro průměrnou koncentraci 7,9 ng/ml se směrodatnou odchylkou 0,23 byl 2,9 % (Immulite 2000). Z hodnot byly vypočítány plochy pod křivkou (AUC, viz výše), které byly následně použity jako marker centrálního dopaminergního tonu pro další výpočty. Dalšími sledovanými parametry byly maximální dosažené hodnoty prolaktinu resp. GH a čas do dosažení maximálních hodnot.

4.3.4. Statistické zpracování

Veškerá popisná a srovnávací statistika byla provedena ve statistickém programu Statistica 8.0 (StatSoft, USA).

Pro hypotézu 1, cíl 1 byly použity tyto statistické metody:

Z popisné statistiky jsme spočítali průměr \pm směrodatnou odchylku a tercily. Hodnoty vybraných parametrů mezi prvním a třetím tercilem byly porovnány pomocí Studentova *t*-testu. Korelace mezi sledovanými parametry byly spočítány pomocí Pearsonových korelačních koeficientů. Za statisticky významnou byla považována hodnota $P < 0,05$.

Pro hypotézu 2, cíl 2 byly použity následující statistické metody:

Z popisné statistiky jsme spočítali průměr \pm směrodatnou odchylku, medián, a první a třetí tercil. Hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence, tělesné teploty a skóre SDS resp. SAS před a po provedení apomorfinového testu byly srovnány pomocí Studentova *t*-testu pro párová pozorování. K výpočtu korelace mezi bazálními hodnotami GH, resp. PRL a jejich AUC byl použit Pearsonův korelační koeficient. Normalita interindividuální

distribuce ploch pod křivkou byla testována pomocí Kolmogorova-Smirnova testu, skewness testu a kurtosis testu. Za statisticky významnou byla považována hodnota $P < 0,05$.

Pro hypotézu 3, cíl 3 byly použity tyto statistické metody:

Korelace mezi hormonálními dpověďmi v apomorfinovém testu a metabolickými, resp. antropometrickými parametry a nutričními daty byly vypočteny pomocí Pearsonových korelačních koeficientů. Pro adjustace na věk a BMI byly použity parciální korelační koeficienty. Za statisticky významnou byla považována hodnota $P < 0,05$.

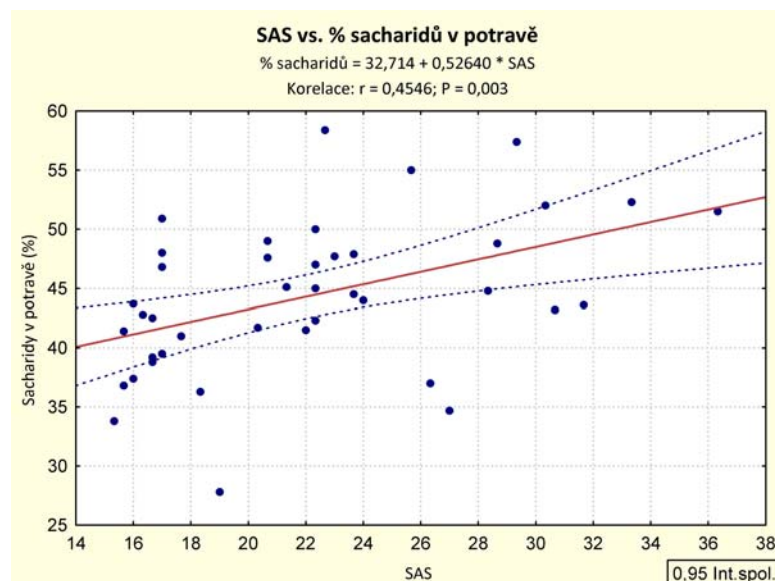
4.4. Výsledky

4.4.1. Hypotéza 1: Snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostností/depresivitou je spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě

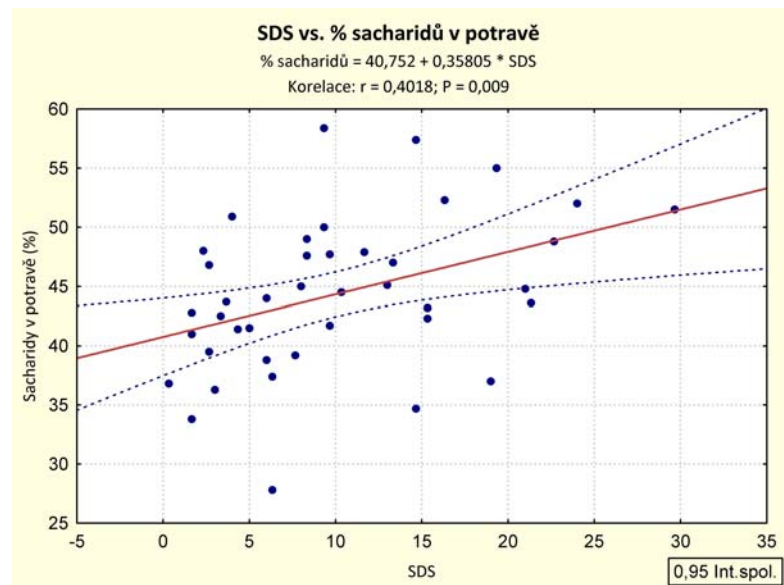
a) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů

Statisticky významná pozitivní korelace byla zjištěna mezi skóre v SAS/SDS a celkovým procentem sacharidů v potravě ($r = 0,455$, $P = 0,003$, graf 1; resp. $r = 0,402$, $P = 0,009$, graf 2) a procentem mono- a disacharidů ($r = 0,303$, $P = 0,054$, graf 3; resp. $r = 0,391$, $P = 0,011$, graf 4). Po rozdělení skupiny na tercily podle procenta sacharidů v potravě byly statisticky významné rozdíly ve skórování v dotaznících SAS/SDS zjištěny mezi prvním a třetím tercilem ($N = 13$ v obou krajních tercilech, SAS skóre: $18,9 \pm 3,9$ versus $25,4 \pm 5,9$; $P = 0,003$; SDS skóre: $6,7 \pm 5,2$ versus $13,9 \pm 8,1$; $P = 0,010$).

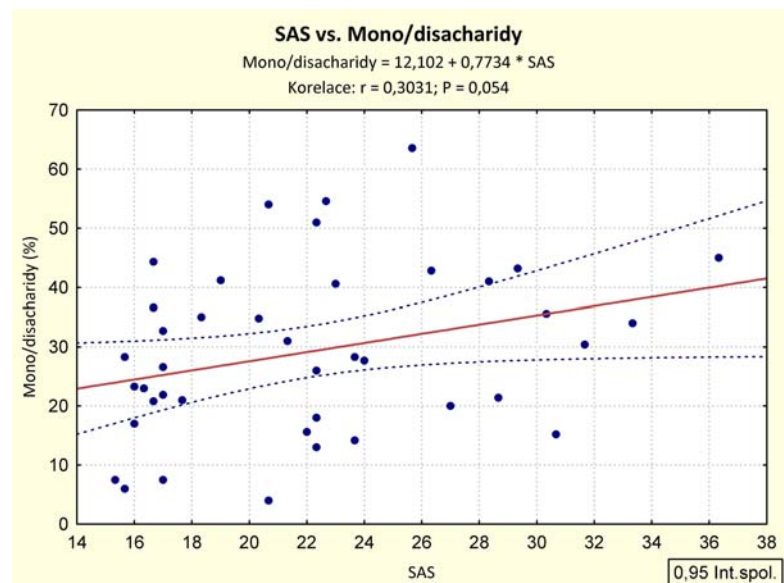
Graf 1. Korelace mezi SAS a celkovým procentem sacharidů



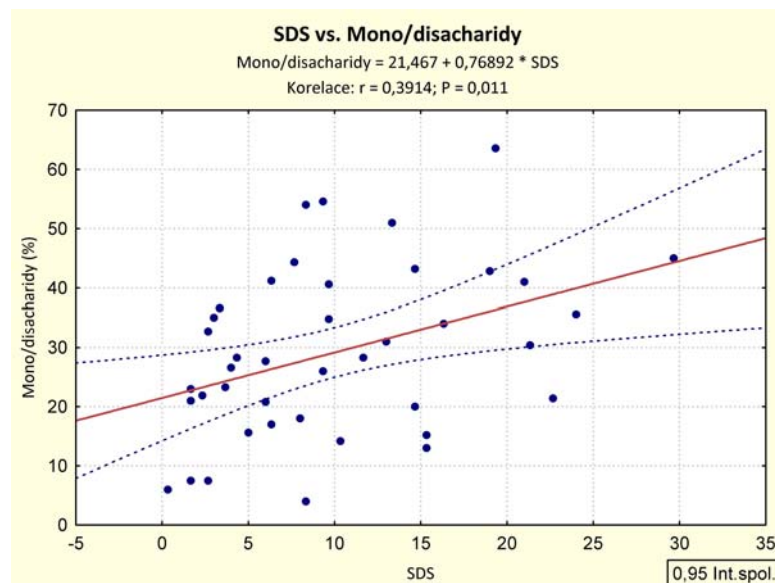
Graf 2. Korelace mezi SDS a celkovým procentem sacharidů



Graf 3. Korelace mezi SAS a procentem mono/disacharidů



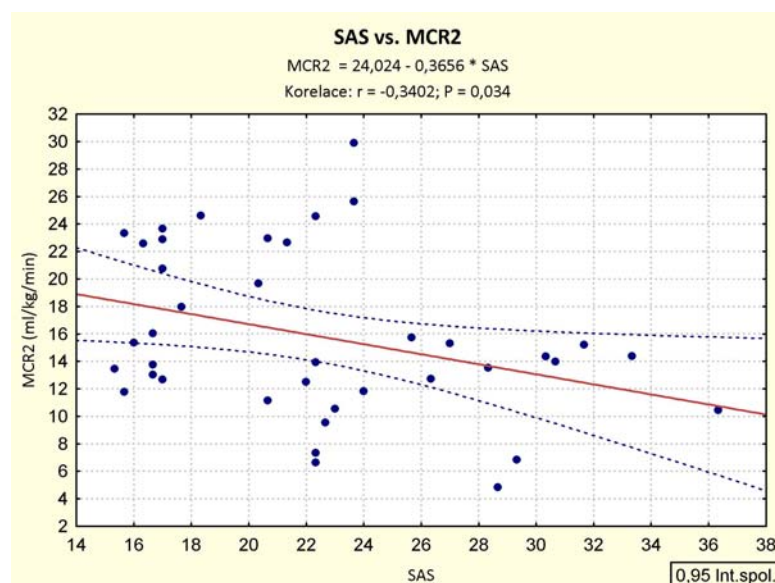
Graf 4. Korelace mezi SDS a procentem mono/disacharidů



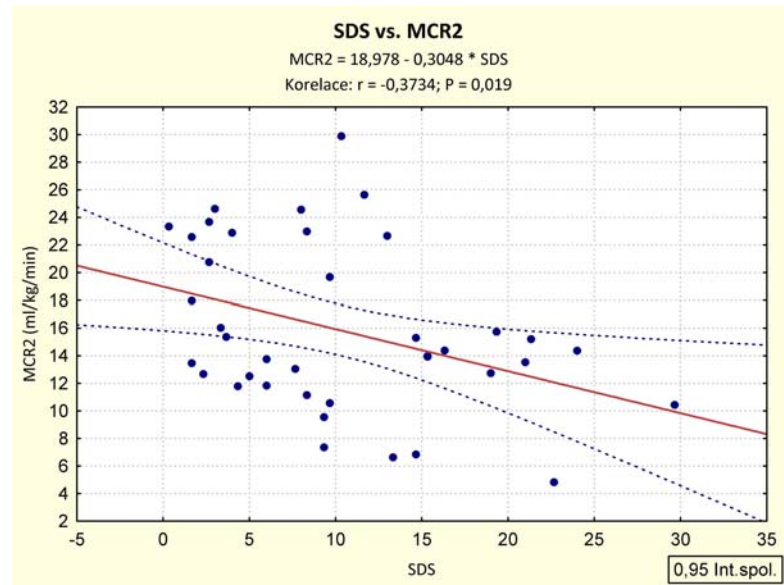
b) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší inzulinovou rezistencí

Statisticky významná negativní korelace byla pozorována v celé skupině mezi skóre v SAS/SDS a MCR2 ($r = -0,340$, $P = 0,034$, graf 5; resp. $r = -0,373$, $P = 0,019$, graf 6) a pozitivní mezi HOMA indexem a SAS, resp. SDS ($r = 0,367$, $P = 0,017$, graf 7; resp. $r = 0,314$, $P = 0,043$, graf 8). Po rozdělení skupiny do tercilů podle skórování v SAS/SDS opět byly zjištěny statisticky významné korelace mezi prvním a třetím tercilem v HOMA indexu, AUC/INS, a spotřebou glukózy na obou hladinách inzulinémie (M1, M2), resp. metabolickou clearance glukózy taktéž na obou hladinách inzulinémie (MCR1, MCR2) a REE. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 4a (pro SAS) a 4b (pro SDS).

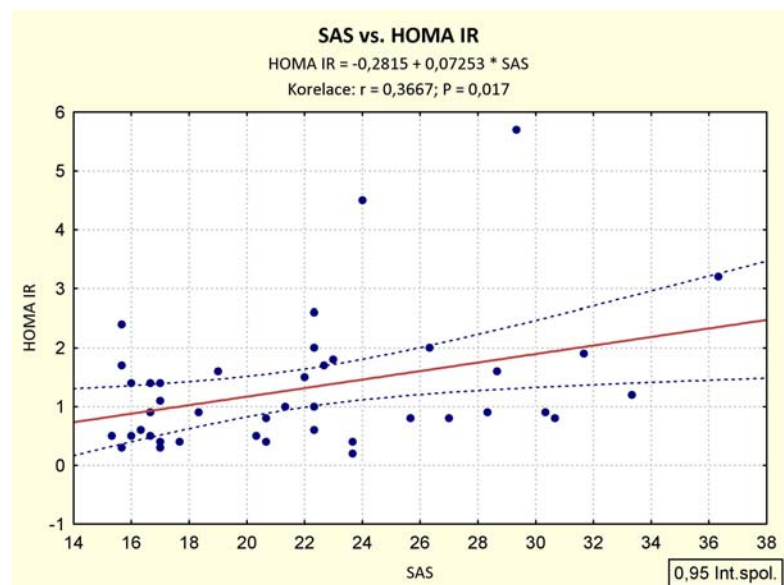
Graf 5. Korelace mezi SAS a MCR2



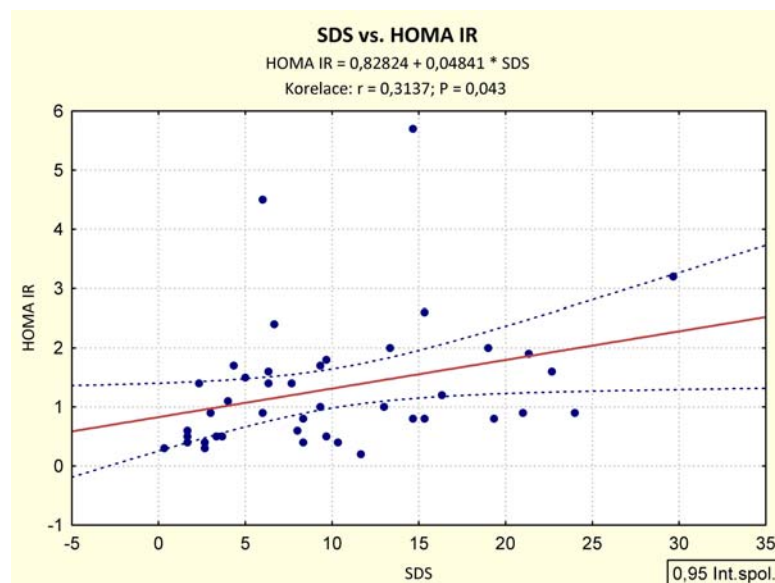
Graf 6. Korelace mezi SDS a MCR2



Graf 7. Korelace mezi SAS a HOMA IR



Graf 8. Korelace mezi SDS a HOMA IR



Tabulka 4a. Subanalýza po rozdělení skupiny podle skóre SAS do tercilů. Výsledky jsou uvedeny ve formátu průměr ± směrodatná odchylka

Parametr	Tercil 1 (N)	Tercil 3 (N)	P
HOMA	1,9 ± 0,9 (14)	0,8 ± 0,5 (14)	0,0010
AUC/INS	128,9 ± 68,1 (14)	61,5 ± 42,5 (14)	0,0040
PFAT (%)	16,9 ± 3,6 (14)	5,7 ± 4,4 (11)	0,0001
REE (kcal)	2176,7 ± 299,3 (14)	1744,6 ± 358,9 (12)	0,0026
M1 (ml/kg)	3,7 ± 1,3 (14)	12,1 ± 3,9 (12)	0,0001
M2 (ml/kg)	10,9 ± 1,9 (13)	18,8 ± 5,1 (12)	0,0001
MCR1 (ml/kg/min)	5,3 ± 3,4 (14)	14,9 ± 5,9 (12)	0,0001
MCR2 (ml/kg/min)	11,7 ± 3,1 (13)	20,0 ± 6,2 (12)	0,0003

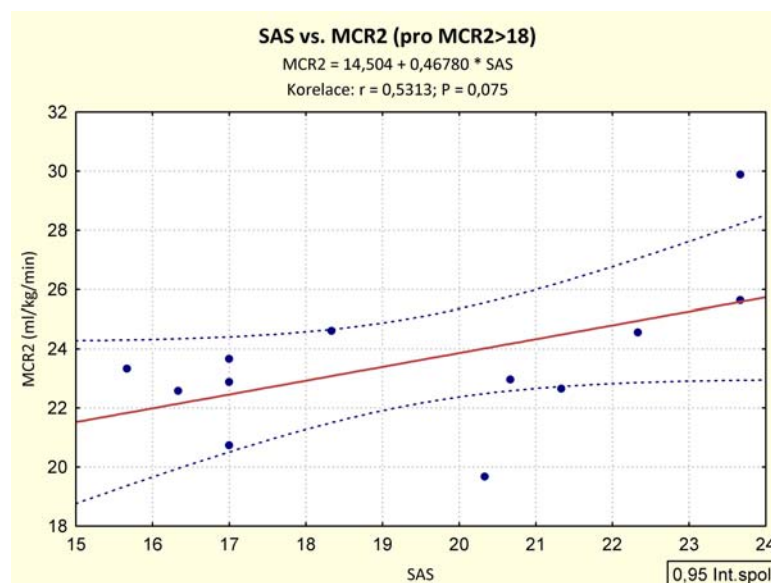
Tabulka 4b. Subanalýza po rozdělení skupiny podle skóre SDS do tercilů. Výsledky jsou uvedeny ve formátu průměr ± směrodatná odchylka

Parametr	Tercil 1 (N)	Tercil 3 (N)	P
HOMA	2,2 ± 1,3 (14)	0,7 ± 0,5 (14)	0,0007
AUC/INS	129,9 ± 68,3 (14)	55,7 ± 41,1 (14)	0,0018
PFAT (%)	18,1 ± 3,9 (14)	4,6 ± 3,9 (11)	0,0001
REE (kcal)	2183,0 ± 290,2 (14)	1707,5 ± 359,5 (12)	0,0010
M1 (ml/kg)	3,5 ± 1,1 (14)	12,7 ± 3,1 (12)	0,0001
M2 (ml/kg)	11,1 ± 1,9 (13)	19,4 ± 4,5 (12)	0,0001
MCR1 (ml/kg/min)	5,6 ± 3,5 (14)	14,4 ± 6,2 (12)	0,0001
MCR2 (ml/kg/min)	11,1 ± 3,2 (13)	21,8 ± 4,9 (12)	0,0001

Tercil 1 a 3 – nejnižší a nejvyšší tercil, N – počet osob v každém tercilu, P – statistická významnost, HOMA – homeostasis model assessment, AUC/INS – plocha pod křivkou pro inzulín během orálního glukózového tolerančního testu, PFAT – procento tukové hmoty, REE – klidový energetický výdej, M1 – spotřeba glukózy při inzulínemii 1 mIU/kg/min, M2 – spotřeba glukózy při inzulínemii 10 mIU/kg/min, MCR1 – metabolická clearance glukózy při inzulínemii 1 mIU/kg/min, MCR2 – metabolická clearance glukózy při inzulínemii 10 mIU/kg/min

Z grafického zpracování vyplynulo přirozené rozdělení skupiny na podskupiny s mezníkem MCR2 v hodnotě 18 ml/kg/min. V podskupině vysoce senzitivních osob s MCR > 18 ml/kg/min (N = 12) jsme zaznamenali trend pozitivní korelace mezi MCR2 a SAS, nedosáhl ovšem statistické významnosti ($r = 0,531$, NS, graf 9). Mezi podskupinami dle hodnoty MCR byly zjištěny statisticky významné rozdíly v příjmu mono/disacharidů, skóre v dotaznících SAS/SDS a skóre v dotazníku sacharidového bažení. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Graf 9. Korelace mezi SAS a MCR2 (cut off >18 ml/kg/min)



Tabulka 5. Subanalýza po rozdělení skupiny podle MCR2 s mezníkem 18 ml/kg/min. Výsledky jsou uvedeny ve formátu průměr ± směrodatná odchylka.

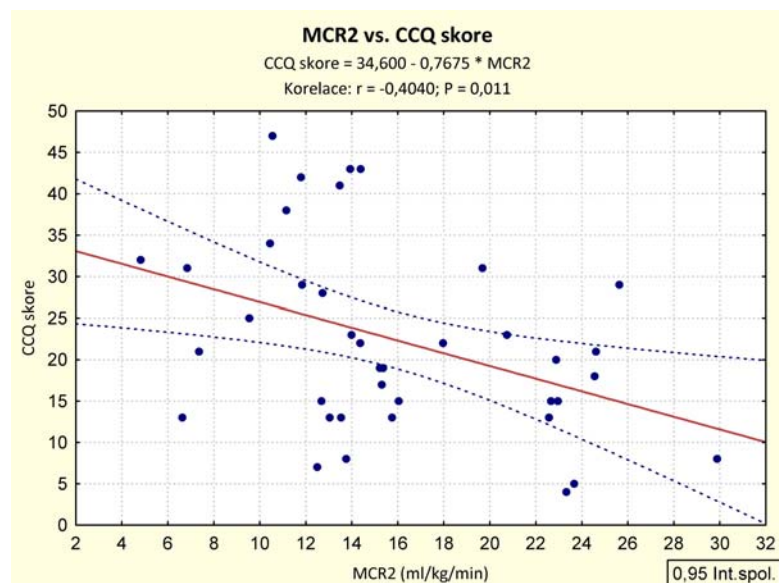
Parametr	Skupina 1 (N=27)	Skupina 2 (N=12)	P
Mono/di (%)	32,5 ± 14,4	21,8 ± 11,5	0,028
CCQ	24,9 ± 11,8	16,8 ± 8,6	0,039
SAS	23,7 ± 6,0	19,4 ± 2,9	0,028
SDS	12,0 ± 7,8	6,3 ± 4,3	0,022

Skupina 1 – účastníci s MCR2 < 18 ml/kg/min (N = 27), Skupina 2 – účastníci s MCR2 > 18 ml/kg/min (N = 12), P – statistická významnost, Mono/di – množství mono/disacharidů v potravě, CCQ – skóre v dotazníku sacharidového bažení, SAS – sebehodnotící dotazník úzkostnosti, SDS – sebehodnotící dotazník depresivity

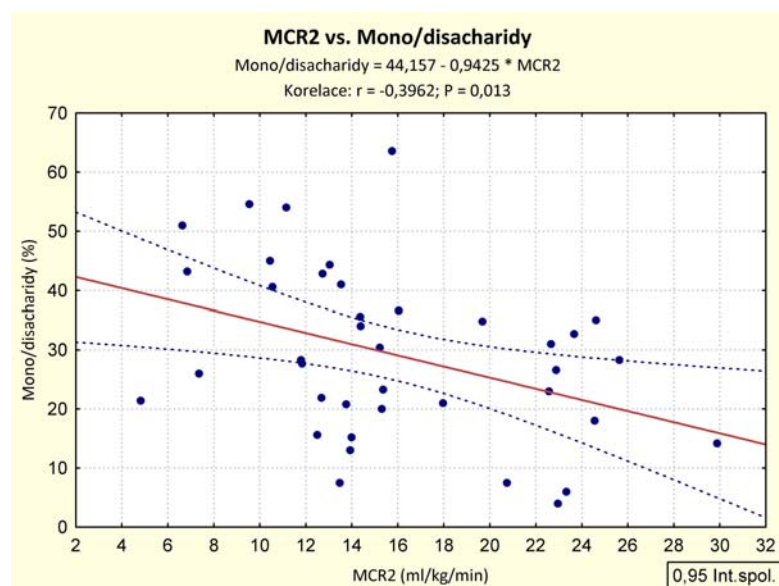
c) Inzulínová rezistence je spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě

Hodnoty MCR2 korelovaly negativně se skóre v dotazníku sacharidového bažení resp. s příjmem mono/disacharidů v potravě ($r = -0,404$, $P = 0,011$, graf 10; resp. $r = -0,396$, $P = 0,013$, graf 11). V subanalýze po rozdělení skupiny do tercílů podle skórování v dotazníku sacharidového bažení byly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi HOMA indexem, AUC/INS a MCR2 a SAS. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Graf 10. Korelace mezi MCR2 a skóre CCQ



Graf 11. Korelace mezi MCR2 a procentem mono/disacharidů



Tabulka 6. Subanalýza po rozdělení skupiny podle skóre v dotazníku sacharidového bažení do tercilů. Výsledky jsou uvedeny ve formátu průměr ± směrodatná odchylka

Parametr	Tercil 1 (N)	Tercil 3 (N)	P
HOMA	1,0 ± 0,6 (14)	2,0 ± 1,6 (14)	0,04
AUC/INS	66,1 ± 35,1 (13)	120,9 ± 77,5 (14)	0,02
PFAT (%)	8,8 ± 6,1 (13)	14,7 ± 7,4 (14)	0,03
MCR2 (ml/kg/min)	17,9 ± 6,6 (13)	12,9 ± 5,2 (13)	0,04
SAS	19,9 ± 4,1 (14)	24,1 ± 6,2 (14)	0,04

Tercil 1 a 3 – nejnižší a nejvyšší tercil, N – počet osob v každém tercilu, P – statistická významnost, HOMA – homeostasis model assessment, AUC/INS – plocha pod křivkou pro inzulín během orálního glukózového tolerančního testu, PFAT – procento tukové hmoty, MCR2 – metabolická clearance glukózy při inzulínemii 10 mIU/kg/min, SAS – sebehodnotící dotazník úzkostnosti

Centrální serotoninergní aktivita hodnocená pomocí AUC prolaktinu statisticky významně nekorelovala s metabolickými parametry, příjmem sacharidů ani se skóre SAS či SDS.

Po rozdělení skupiny podle BMI byly dle očekávání mezi obézními ($> 25 \text{ kg/m}^2$) a štíhlými ($< 25 \text{ kg/m}^2$) zjištěny statisticky významné rozdíly v parametrech inzulinové rezistence (MCR 1,2), ale v ostatních sledovaných parametrech (skóre sacharidového bažení, procento sacharidů v potravě, skóre v dotaznících SAS, SDS či v centrální serotoninergní aktivitě měřené pomocí AUC/PRL) se tyto skupiny nelišily (tabulka 7).

Úzkostnost a depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě a vyšší inzulinovou rezistencí. Pozorovali jsme také pozitivní asociaci mezi inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě i jejich reálně vyšší konzumací.

Tabulka 7. Porovnání vybraných parametrů podle BMI

	BMI < 25 kg/m ²	BMI > 25 kg/m ²	P
Skóre CCQ	21,4 ± 10,6	25,6 ± 14,2	N.S.
% sacharidů	43,8 ± 7,6	46,0 ± 2,8	N.S.
MCR1 (ml/kg/min)	13,9 ± 5,6	4,8 ± 2,7	0,0001
MCR2 (ml/kg/min)	20,2 ± 33,1	11,7 ± 2,2	0,001
SAS	20,5 ± 4,3	23,3 ± 5,0	N.S.
SDS	7,9 ± 6,5	11,1 ± 6,2	N.S.
AUC/PRL	395 ± 356	482 ± 554	N.S.

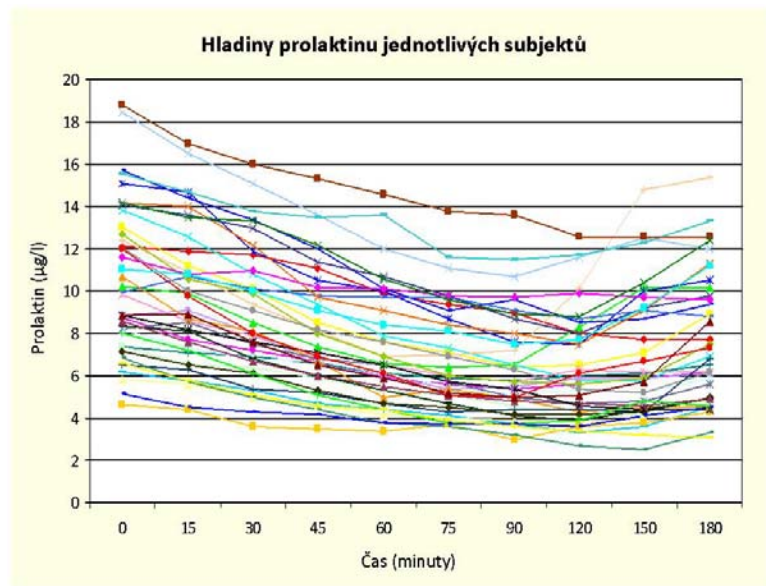
Skóre CCQ – skóre v dotazníku sacharidového bažení, MCR1, 2 – metabolická clearance glukózy při rychlosti inzulinu 1, resp. 10 mIU/kg/min, SAS – sebehodnotící dotazník úzkostnosti, SDS – sebehodnotící dotazník depresivity, AUC/PRL – plocha pod křivkou pro prolaktin v citalopramovém testu, P – hladina statistické významnosti, N.S. – statisticky nevýznamný výsledek

4.4.2. Hypotéza 2: Sublinguální apomorfinový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfinového testu

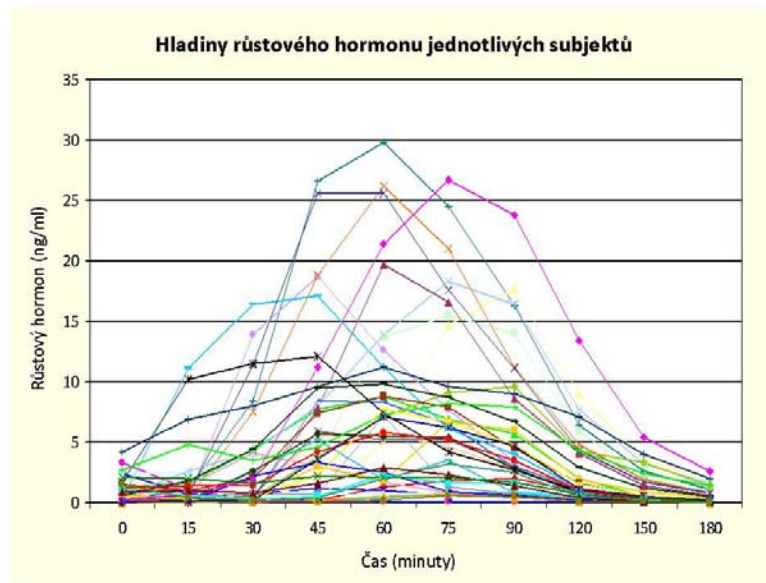
U dvou účastníků studie byly bazální hladiny prolaktinu extrémně vysoké (t.j. > 5 S.D. nad průměrem bazálních hodnot souboru), proto byli z analýzy vyloučeni. Křivka odpovědi prolaktinu na podání sublinguálního apomorfinu je ukázána v grafu 12 a detailní hodnoty v tabulce 8.

Pět účastníků s bazální hladinou GH $> 2 \text{ ng/ml}$ bylo také z hodnocení vyloučeno, neboť vyšší bazální hladina GH může ovlivnit odpověď růstového hormonu na apomorfin (Duval a kol., 2006). Dva účastníci vykázali negativní odpověď GH (tj. pokles hladiny GH) po podání apomorfinu, proto jsme je označili za nonrespondéry. Vzhledem k velmi nízkému počtu nonrespondérů nebylo možné jejich bližší zhodnocení. Křivky odpovědi růstového hormonu v celé skupině, resp. po vyloučení nonrespondérů jsou ukázány v grafu 13 a detailní hodnoty v tabulce 8.

Graf 12. Křivka odpovědi prolaktinu po podání sublinguálního apomorfinu



Graf 13. Křivka odpovědi růstového hormonu po podání sublinguálního apomorfinu



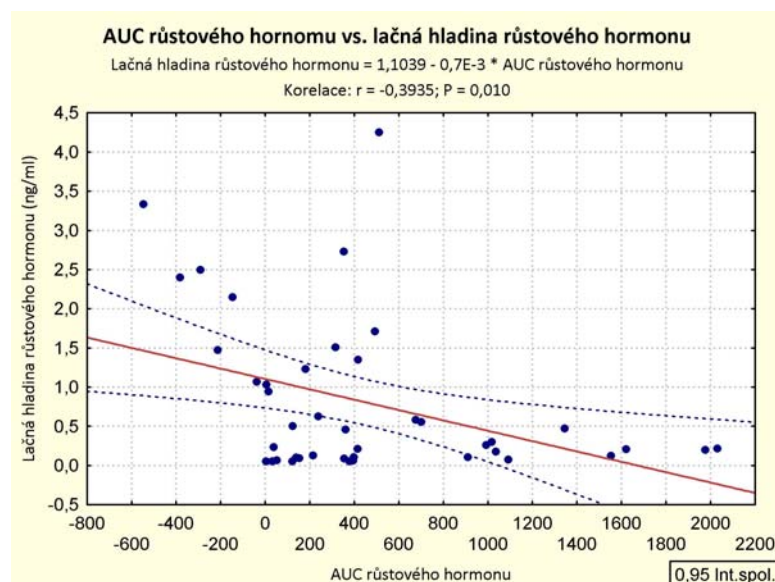
Tabulka 8. Výsledky reakce prolaktinu (PRL) a růstového hormonu (GH) po podání sublinguálního apomorfinu

	Průměr ± S.D.	Medián (první; třetí tercil)
AUC/PRL	-554,9 ± 242,3	-474,9 (-801,0; -364,5)
PRL _{max} (μg/l)	-4,6 ± 1,8	-4,0 (-6,2; -3,0)
T do PRL _{max} (min)	109,3 ± 28,4	120,0 (90,0; 120,0)
AUC/GH1	453,9 ± 603,0	354,6 (38,9; 701,0)
AUC/GH2	574,4 ± 562,9	501,3 (108,4; 702,3)
GH1 _{max} (ng/ml)	8,1 ± 8,5	5,9 (1,9; 10,3)
GH2 _{max} (ng/ml)	9,6 ± 8,1	6,2 (2,1; 10,7)
T do GH _{max} (min)	62,1 ± 18,6	60,0 (45,0; 75,0)

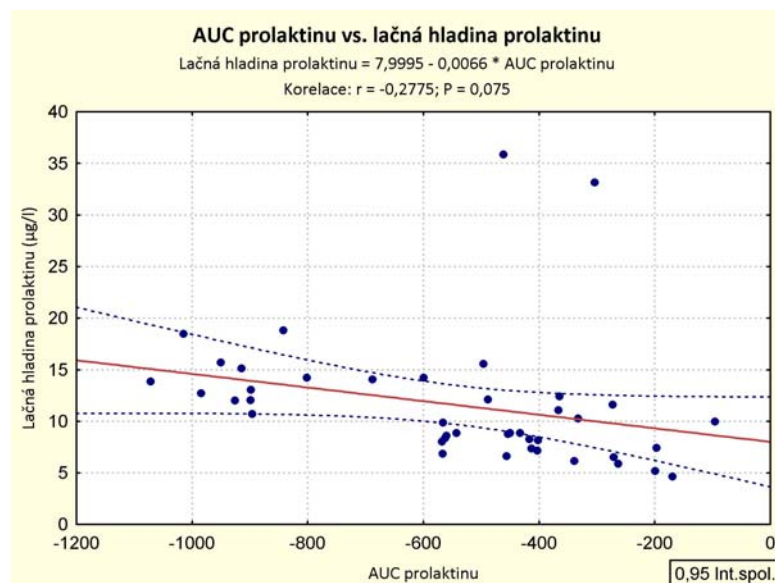
AUC/GH1 – plocha pod křivkou pro GH v celé analyzované skupině; AUC/GH2 – plocha pod křivkou pro GH po vyloučení 2 osob s negativní reakcí růstového hormonu; PRL_{max} – maximální dosažená hodnota prolaktinu v celé analyzované skupině; GH1_{max} – maximální dosažená hodnota GH v celé analyzované skupině; GH2_{max} – maximální dosažená hodnota GH ve skupině po vyloučení 2 osob s negativní reakcí růstového hormonu; T do PRL_{max}, T do GH_{max} – doba do dosažení maximální hodnoty proměnné v průběhu testu. Data jsou uvedena ve formátu: průměr ± směrodatná odchylka (S.D.) a medián (první a třetí tercil).

Statisticky významná negativní korelace byla zjištěna mezi bazálními hodnotami GH a AUC/GH ($r = -0,394$, $P = 0,010$, graf 14), nicméně korelace mezi bazálními hodnotami prolaktinu a AUC/PRL statistické významnosti nedosáhla ($r = -0,278$, N.S., graf 15). Interindividuální distribuce křivek AUC měla normální rozložení, nezamítli jsme tedy hypotézu normálního rozložení AUC křivek (výsledky testů normality pro prolaktin (Kolmogorov-Smirnov, $P = 0,26$, skewness test, $P = 0,35$; kurtosis test, $P = 0,12$); respektive pro GH (Kolmogorov-Smirnov, $P = 0,09$; skewness test, $P = 0,06$, kurtosis test, $P = 0,27$).

Graf 14. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a bazální hladinou růstového hormonu



Graf 15. Korelace mezi AUC prolaktinu v apomorfinovém testu a bazální hladinou prolaktinu



Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v hodnotách krevního tlaku a teploty měřené před a po provedení testu, statisticky, ovšem nikoli klinicky, bylo po testu dosaženo nižší tepové frekvence ($73,5 \pm 3,8$ tepů/min versus $72,1 \pm 3,4$ tepů/min, $P < 0,01$). Po testu také účastníci studie skórovali méně v sebehodnotících dotaznících úzkostnosti resp. depresivity (pro SAS $21,5 \pm 5,7$ versus $20,6 \pm 5,5$; $P < 0,05$; pro SDS $9,7 \pm 7,8$ versus $7,8 \pm 6,8$; $P < 0,05$; tabulka 9). Sublinguální apomorfin byl velmi dobře tolerovaný, pouze u dvou účastníků (4,8 %) se během první hodiny po podání apomorfinu vyskytly mírné nežádoucí účinky (ospalost, nauzea), které odezněly do konce testu.

Tabulka 9. Změny ve sledovaných parametrech a skóre SAS (sebehodnotící škála úzkostnosti) a SDS (sebehodnotící škála depresivity) před a po testu

	Před testem	Po testu	P
Systolický krevní tlak (mmHg)	$121,8 \pm 5,4$	$121,6 \pm 5,9$	N.S.
Diastolický krevní tlak (mmHg)	$80,0 \pm 3,9$	$80,7 \pm 4,7$	N.S.
Tepová frekvence (tepy/min)	$73,5 \pm 3,8$	$72,1 \pm 3,4$	$P < 0,01$
Tělesná teplota (°C)	$36,6 \pm 0,1$	$36,5 \pm 0,2$	N.S.
SAS skóre	$21,5 \pm 5,7$	$20,6 \pm 5,5$	$P < 0,05$
SDS skóre	$9,7 \pm 7,8$	$7,8 \pm 6,8$	$P < 0,05$

Data jsou uvedena ve formátu průměr \pm směrodatná odchylka (S.D.). P – hodnota statistické významnosti, N.S. – statisticky nevýznamný výsledek

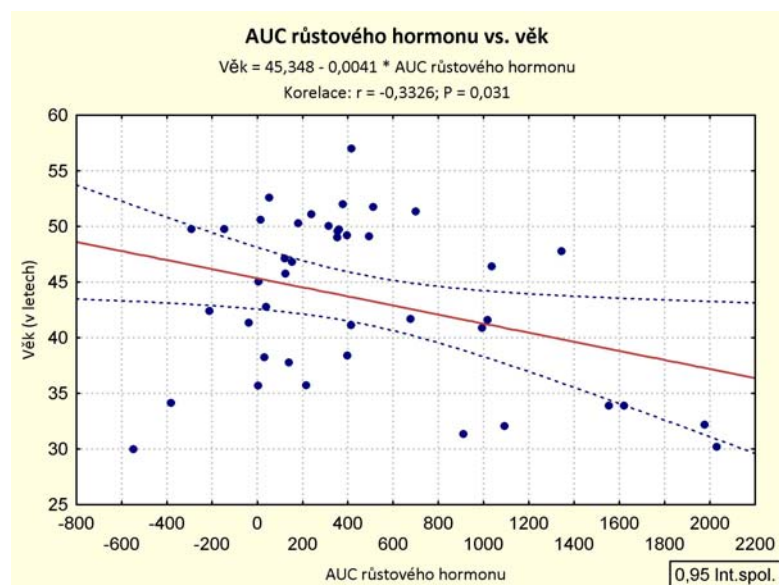
Sublinguální apomorfin vykazoval obdobnou reakci hypofyzárních hormonů (prolaktinu a růstového hormonu) jako jeho parenterální (subkutánní) varianta a velmi dobrou toleranci.

4.4.3. Hypotéza 3: Centrální dopaminergní tonus

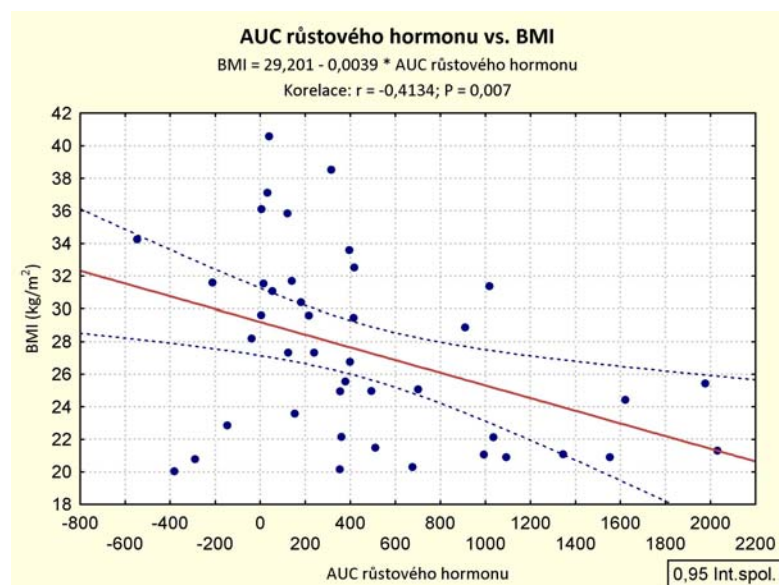
a) klesá s věkem a body mass indexem

Byla zjištěna negativní korelace mezi věkem a AUC/GH ($r = -0,333$, $P = 0,031$, graf 16), významné negativní korelace byly také pozorovány mezi BMI, resp. množstvím tukové hmoty a jak AUC/GH ($r = -0,413$, $P = 0,007$, graf 17; resp. $r = -0,472$, $P = 0,002$, graf 18), tak AUC/PRL ($r = -0,436$, $P = 0,004$, graf 19; resp. $r = -0,472$, $P = 0,002$, graf 20).

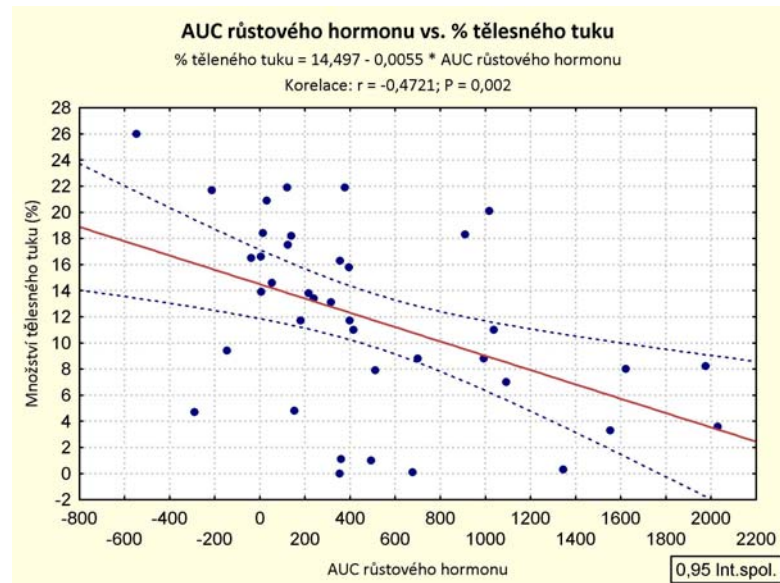
Graf 16. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a věkem



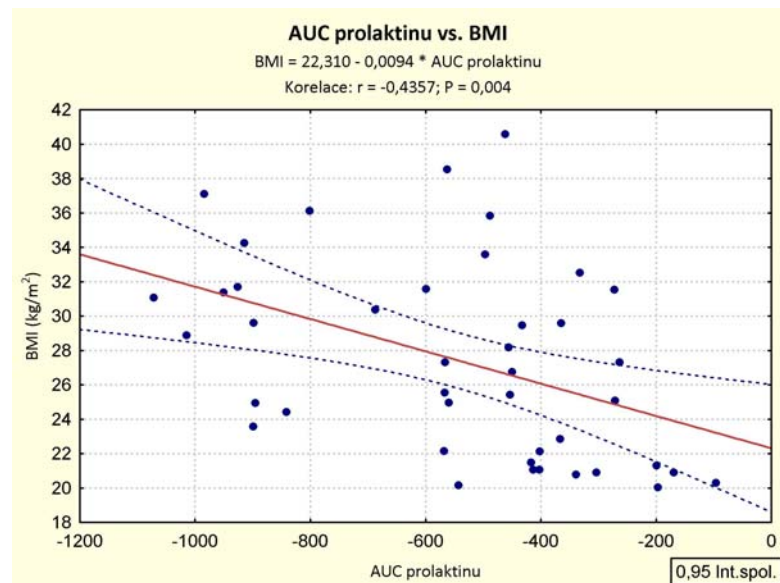
Graf 17. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a BMI



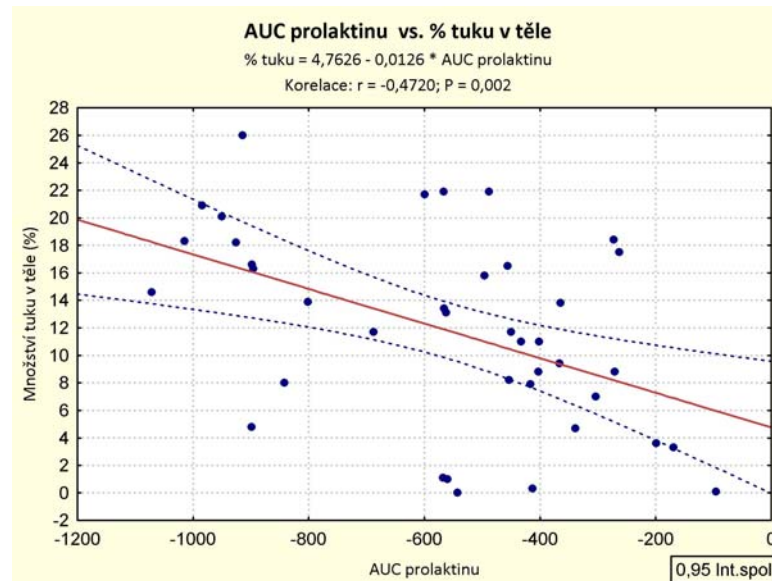
Graf 18. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfínovém testu a množstvím tukové hmoty



Graf 19. Korelace mezi AUC prolaktinu v apomorfínovém testu a BMI



Graf 20. Korelace mezi AUC prolaktinu v apomorfínovém testu a množstvím tukové hmoty

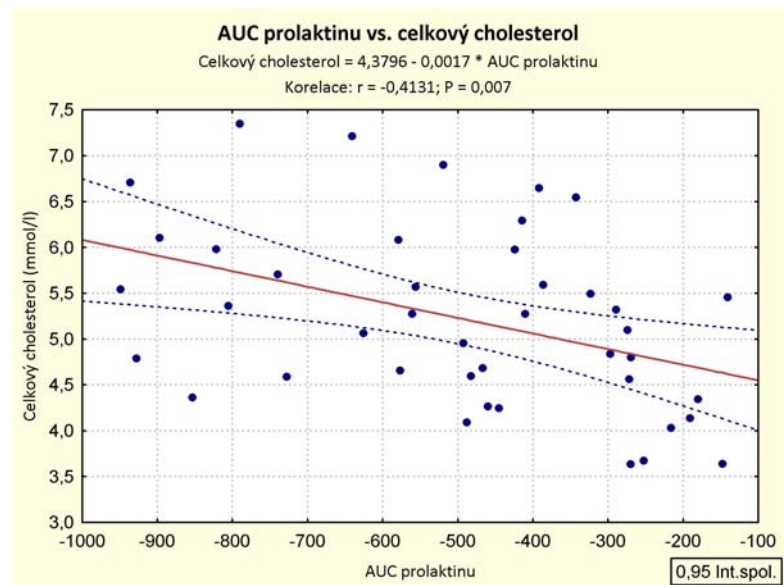


b) koreluje s komponentami metabolického syndromu

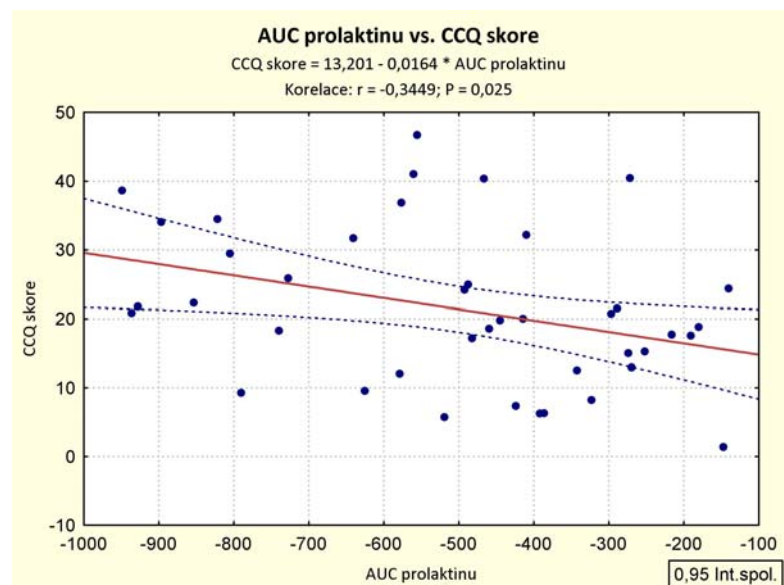
Vzhledem k faktu, že většina metabolických a sledovaných antropometrických parametrů (WHR, množství tukové hmoty, celkový, resp. LDL cholesterol, triacylglyceroly, glykovaný hemoglobin, glykémie a HOMA index) je významně ovlivněna věkem a BMI (Georg a Ludvik, 2001; Ohwaki a Yano, 2009), adjustovali jsme tyto korelace na věk a BMI. Po adjustaci zůstaly statisticky významné negativní korelace mezi centrálním dopaminergním tonem a metabolickými parametry: AUC/PRL a celkovým cholesterolem ($r = -0,413$, $P = 0,007$, graf 21), resp. AUC/PRL a skóre v dotazníku sacharidového bažení ($r = -0,345$; $P = 0,025$, graf 22), dále mezi AUC/GH a HbA1c ($r = -0,370$, $P = 0,016$, graf 23) a AUC/GH a HOMA indexem ($r = -0,345$, $P = 0,025$, graf 24).

Centrální dopaminergní tonus klesá s věkem a body mass indexem a negativně koreluje s metabolickými parametry (celkovým cholesterolem, HOMA indexem a glykovaným hemoglobinem) i s potravní preferencí sacharidů.

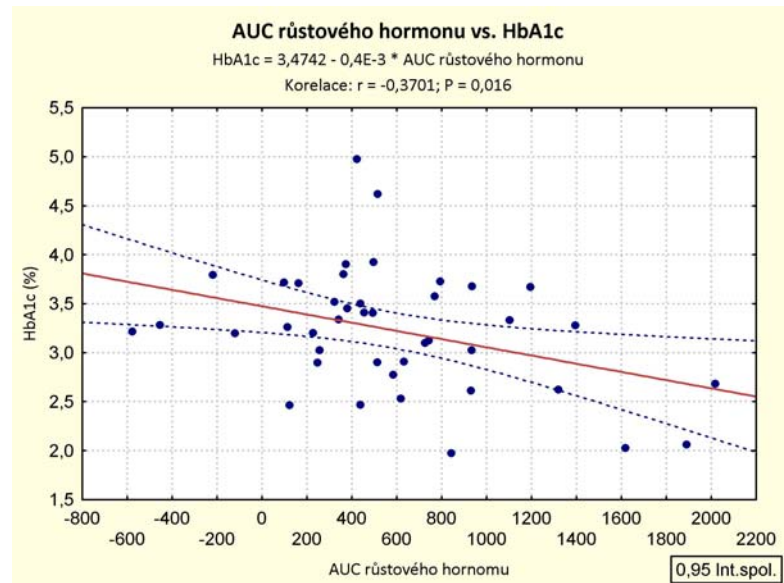
Graf 21. Korelace mezi AUC prolaktinu v apomorfínovém testu a celkovým cholesterolem



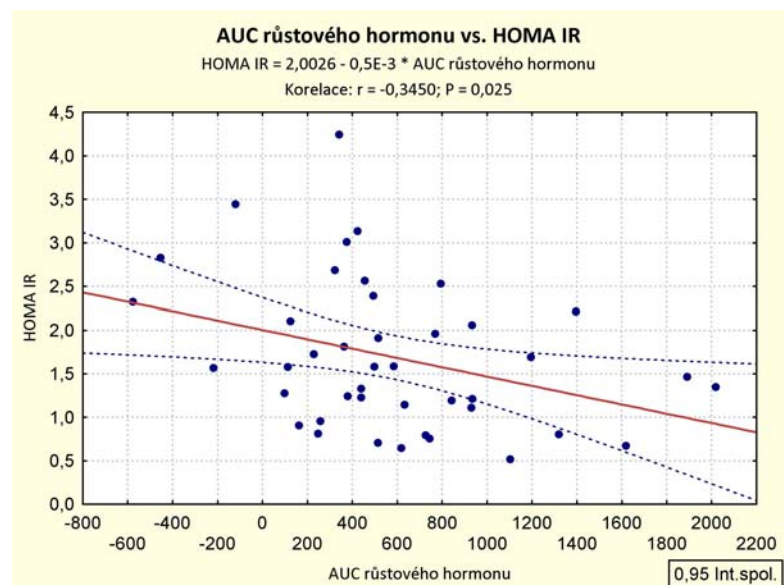
Graf 22. Korelace mezi AUC prolaktinu v apomorfínovém testu a skóre v dotazníku sacharidového bažení (CCQ)



Graf 23. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a glykovaným hemoglobinem (HbA1c)



Graf 24. Korelace mezi AUC růstového hormonu v apomorfinovém testu a HOMA indexem



4.5. Diskuze

4.5.1. Hypotéza 1: Snížený serotoninergní tonus manifestovaný zvýšenou úzkostností/depresivitou je spojen s vyšší inzulinovou rezistencí a preferencí sacharidů v potravě

a) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší preferencí sacharidů

Naše zjištění o pozitivním vztahu mezi úzkostností/depresivitou a preferencí sacharidů je v souladu s původní prací profesorky Wurtmanové z 80. let 20. století (Wurtman a Wurtman, 1986), která popsala vztah mezi depresí v rámci sezónní afektivní poruchy (SAD) a příjmem sacharidů. Vztah mezi náladou a příjmem potravy je ovšem reciproční. Sezónní afektivní porucha je spojena s nižší inzulinovou senzitivitou, která vede ke zvýšení transkripce neuropeptidu Y v mediobazálním hypotalamu s následným zvýšením příjmu jídla (Partonen, 1996). Emoční nepohoda s příznaky jako únava či depresivita vyvolává bažení po sladkých „svačinkách“, bohatých na sacharidy a tuk (např. zákusky, tyčinky, zmrzlina) a jejich větší spotřebu (Wurtman a kol., 2003). Tato potrava bohatá na sacharidy prostřednictvím zvýšené sekrece inzulinu mění poměr tryptofanu k větveným neutrálním aminokyselinám a tyrosinu, což vede k větší dostupnosti serotoninového prekursoru tryptofanu na hematoencefalické bariéře (Fernstrom a kol., 1972; Christensen a Brooks, 2006; Wurtman a kol., 2003). Jídlo s vysokým obsahem sacharidů tak může do určité míry kompenzovat depresivní symptomy. Zlepšení depresivních symptomů je ovšem krátkodobé, následované opět poklesem nálady a kompenzatorním bažením po sladkém, čímž se bludný kruh uzavírá.

Uplatňují se zde pravděpodobně i další možné mechanismy, neboť jsme pozorovali, že nikoli pouze celkový příjem sacharidů, ale zvláště příjem monosacharidů a disacharidů, tedy sacharidů se sladkou chutí, pozitivně koreluje s depresivitou. Literatura se na toto téma neshoduje, neboť např. Kräuchi a Wirz-Justice (1988) ve své studii našli pouze vztah mezi depresivitou a příjmem celkových sacharidů (nikoli „sladkých“ sacharidů), nicméně např. data Christensena a Pettijohna (2001) odpovídají našim výsledkům. Akutní deplece tryptofanu vedla v pokusu (Pagoto a kol., 2009) ke zvýšenému příjmu sladkých kalorií ovšem pouze u osob s nadváhou, v naší práci jsme neshledali rozdíl ve skóre dotazníku sacharidového bažení ani v reálné konzumaci sacharidů mezi osobami s rozdílným BMI. Sladká chuť vyvolává zvýšené uvolňování dopaminu v mezolimbickém systému (Avena a Hoebel, 2003), který je ovšem inhibován serotoninergními neurony prostřednictvím serotoninergních receptorů 5-HT_{2c} (Alex a Pehek 2007). Relativně nižší serotoninergní tonus spojený s vyšší úzkostností a depresivitou má menší inhibiční vliv na dopaminergní systém a může tak potencovat sacharidové bažení (Cox a kol., 2006). Vztah mezi centrálním serotoninergním tonem měřený citalopramovým testem a sacharidovým bažením se nám prokázat nepodařilo.

Významnou roli ve vztahu depresivity a příjmu sacharidů hrají jistě pohlavní hormony, neboť tyto vztahy byly převážně popsány u žen, nikoli u mužů (Christensen a Brooks, 2006; Wurtman a Wurtman, 1986). Výsledky naší studie jsou jedny z prvních ukazujících tento vztah i u mužů. Observační studie potvrzují, že ženy mají větší tendenci k bažení než muži (Cepeda-Benito a kol., 2003), ženám činí větší potíže odolat bažení a bažení u nich nastává častěji než u mužů, vyskytnou-li se ve stresové situaci. Ženy navíc při bažení spíše udávají negativní pocity, zatímco u mužů je bažení spojeno s pocity pozitivními (Lafay a kol., 2001). Muži také častěji využívají jiné strategie řešení stresových situací (aktivizace), zatímco ženy upřednostňují spíše kompenzatorní bažení (Christensen a Pettijohn, 2001). Může se zde uplatňovat také různá reaktivita opioidního systému, který hraje významnou roli v preferenci tučných sladkostí (Drewnowski a kol., 1992). Muži mají při smutné náladě také výrazněji potlačenou chuť k jídlu než ženy (de Castro, 1987).

Pohlavní hormony u premenopauzálních žen cyklicky kolísají v rámci menstruačního cyklu. Zatímco zvířecí i humánní studie celkem konzistentně prokázaly významné snížení energetického příjmu periovulačně a naopak nejvyšší energetický příjem v luteální fázi, dokumentované změny preference makronutrientů během menstruačního cyklu jsou rozporuplnější. Většina studií se ovšem shoduje na zvýšeném sacharidovém bažení premenstruálně, zvláště u žen s premenstruálním syndromem (Dye a Blundell, 1997). Cyklické změny chuti k jídlu, preference sacharidů a příjmu energie během menstruačního cyklu se vyskytují paralelně s ultradiánními cykly serotoninu s jeho nejnižší aktivitou premenstruálně (Bancroft a kol., 1995). Kolísání hladin estrogenů v průběhu cyklu s jejich relativně sníženou dostupností premenstruálně zvyšuje transkripci orexigenního neuropeptidu Y, což vede k nižšímu výdeji noradrenalinu z ventromediálního hypotalamu, ale také zprostředkovaně ke zvýšeným cirkulujícím hladinám inzulínu (Partonen, 1996).

b) Úzkostnost/depresivita je spojena s vyšší inzulínovou rezistencí

Výsledky naší studie o spojení inzulínové rezistence a vyšší depresivity resp. úzkostnosti jsou v souladu s výsledky recentně publikovaných studií, které také prokázaly vztah mezi inzulínovou rezistencí přítomnou v rámci metabolického syndromu či u diabetes mellitus 2. typu a depresí či depresivitou, resp. úzkostností (Akbaraly a kol., 2009; Luppino a kol., 2011; Mäntyselkä a kol., 2011; Koponen a kol., 2008; Timonen a kol., 2007). Tento vztah jsme na rozdíl od výše uvedených prací potvrdili i u zdravých osob, které neměly diabetes, ani nenaplnovaly kritéria metabolického syndromu.

Vztah mezi inzulínovou rezistencí a depresí je také reciproční. Inzulínová rezistence se velmi často objevuje u depresivních poruch, což naznačuje, že deprese může vést k rozvoji inzulínové rezistence. Na druhé straně může být inzulínová rezistence jedním z patofyziologických mechanismů vzniku deprese (Ramasubbu a kol., 2002). Společným jmenovatelem se zdá být dysfunkce hypotalamo-hypofyzární-adrenální (HPAA) osy. Dysfunkce HPAA osy, popsaná během depresivních epizod (Pariante, 2004) se laboratorně projevuje hyperkortizolizmem a souvisí s poruchou funkce glukokortikoidního receptoru

(Swaab a kol., 2005) podmíněnou mimo jiné sníženou aktivitou proteinkinázy A závislé na cyklickém adenosin monofosfátu (AMP-PKA). Zvýšené hladiny glukokortikoidů zhoršují funkci inzulínové signalizační kaskády a podporují tak vznik inzulínové rezistence (Ruzzin a kol., 2005). Tato větev bludného kruhu objasňuje rozvoj inzulínové rezistence při depresivních stavech. Na druhé straně, u inzulínrezistentních stavů je popsána snížená aktivita AMP-PKA, kterou hyperinzulinémie dále snižuje (Ortmeyer, 1997). Hyperinzulinémie může prostřednictvím snížené aktivity AMP-PKA ovlivnit funkci glukokortikoidního receptoru a vést tak k depresi, čímž se bludný kruh uzavírá. Také recentně publikovaná studie (Tyrka a kol., 2012) zjistila vztah mezi porušenou odpovědí v neuroendokrinním funkčním testu hodnotícím adrenokortikální osu (dexametazon/kortikoliberinový test) a parametry metabolického syndromu.

Velmi zajímavý je námi pozorovaný trend k inverzi vztahu mezi postreceptorovou inzulínovou rezistencí a úzkostností, resp. depresivitou. Zatímco v celé skupině jsme prokázali statisticky významnou negativní korelaci mezi postreceptorovou inzulínovou senzitivitou a skóre úzkostnosti a depresivity (tedy osoby inzulínsenzitivnější vykazovaly menší míru úzkostnosti respektive depresivity), v podskupině vysoce inzulínsenzitivních osob jsme naopak zaznamenali trend k pozitivní korelaci ($r = 0,53$ pro SAS; resp. $r = 0,26$ pro SDS), která ovšem vzhledem k relativně malému počtu osob v této podskupině a vysoké variabilitě dat nedosáhla statistické významnosti. Mechanismus ztráty negativní korelace a trendu k pozitivní korelaci u podskupiny vysoce inzulínsenzitivních osob není jasný a k potvrzení této pozitivní vazby by bylo třeba provést studii s vyšším počtem vysoce inzulínsenzitivních účastníků, optimálně v kombinaci s testem hodnotícím také hypotalamo-hypofyzární-adrenální osu. U těchto osob může být analogicky k osobám s mentální anorexií přítomný konstitutivně vyšší serotoninergní tonus (Steiger, 2004; Kaye a kol., 2009), který vede ke zvýšené úzkostnosti. Na rozdíl od mentálních anorektiků však u nich nedochází k patologické dysregulaci kognitivního a emočního zpracování potravních stimulů. Tuto hypotézu by podpořil nález významně zvýšené centrální serotoninergní aktivity u těchto osob, který se nám bohužel nepodařilo prokázat.

Centrální serotoninergní aktivita je u jednotlivců relativně neměnným parametrem (odvozeno od stabilní odpovědi v testech hodnotících centrální serotoninergní aktivitu, Flory a kol., 2004). Nižší odpovědi v těchto funkčních testech byly pozorovány u depresivních pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami (Malone a kol., 1993, Kapitany a kol., 1999). Nicméně, Horáček a kol. (1998) naopak pozorovali u zdravých dobrovolníků pozitivní korelaci mezi odpovědí prolaktinu po podání fenfluraminu a parametry úzkostnosti resp. depresivity. „Fyziologický pokles“ nálady u zdravých osob se tedy zdá být spojen se zvýšenou odpovědí prolaktinu ve fenfluraminovém testu. Tento rozpor vysvětlují Horáček a kol. (1999) kompenzační postsynaptickou upregulací serotoninových receptorů na mírný pokles presynaptického uvolňování serotoninu v případě ještě „fyziologické“ smutné nálady či úzkostnosti.

V naší práci nekorelovala centrální serotoninergní aktivita měřená citalopramovým testem s žádnými ze sledovaných parametrů. Příčinu vidíme ve vysokých rozptylech hodnot AUC, které pravděpodobně pramenily z metodicky nevhodného provedení. Ač jsme v protokolu dodrželi standardní postup doporučený jinými autory (např. Kapitany a kol., 1999), vstupní hladiny prolaktinu byly u našich probandů vyšší, což souviselo zřejmě s nedodržením našich instrukcí ohledně doby probuzení. O prolaktinu je známo, že jeho hladina roste např. ve spánku a po 2-3 hodinách po probuzení klesá k bazálním hodnotám. Účastníci na náš cílený dotaz uvedli doporučenou dobu probuzení, ale pravděpodobně ji nedodrželi. Jiné vysvětlení (analytická chyba apod.) je nepravděpodobné.

V práci Muldoona a kol. (2006) byla pozorována pozitivní asociace mezi symptomy metabolického syndromu a nižší odpovědí v citalopramovém testu. Naopak Horáček a kol. (1999) popsali u zdravých dobrovolníků negativní korelaci mezi prolaktinovou odpovědí na fenfluramin a parametry inzulinové senzitivity, tedy vyšší inzulinová senzitivita byla spojena s nižší centrální serotoninergní aktivitou. Vycházíme-li z předpokladu, že úzkostnost a depresivita jsou fenotypickými projevy centrálního serotoninerního tonu, odpovídá toto pozorování námi sledované inverzi korelace mezi úzkostností/depresivitou a parametry inzulinové senzitivity (negativní korelace se v podskupině vysoce inzulinsenzitivních osob invertovala na pozitivní, byť statisticky nevýznamnou). Můžeme spekulovat, že se obecně v populaci snížený centrální serotoninergní tonus projevuje vyšší úzkostností/depresivitou (která může dosáhnout patologického poklesu do některé z psychiatrických chorob) a je spojen s nižší inzulinovou senzitivitou. U skupiny vysoce inzulinsenzitivních osob ať už z důvodu uvažované kompenzační postsynaptické upregulace serotoninových receptorů na mírný pokles presynaptického uvolňování serotoninu v případě ještě „fyziologické“ smutné nálady či z důvodu konstitučně zvýšeného serotoninového tonu dochází k inverzi vztahu. Definitivní vysvětlení by mohly přinést studie s funkčními zobrazovacími metodami, které by hodnotily receptorovou aktivitu, či studie zaměřené na stanovování metabolitu serotoninu v likvoru.

Vztah mezi serotoninergní aktivitou a inzulinovou senzitivitou je opět reciproční. Inzulin, jak bylo zmíněno výše, mění spektrum plazmatických aminokyselin ve smyslu zvýšení serotoninového prekurzoru tryptofanu a snížení rozvětvených neutrálních aminokyselin (valin, leucin, izoleucin, phenylalanin, tyrosin), které kompetují s tryptofanem o transport na hematoencefalické bariéře (Fernstrom a kol., 1972) v závislosti na citlivosti inzulinových receptorů. Inzulin však přímo facilituje přestup tryptofanu přes hematoencefalickou bariéru (Crandall a kol., 1981).

Naopak centrální aktivita serotoninu ovlivňuje příjem potravy a nepřímo tak sekreci inzulínu. Ve zvířecích modelech byl pokles serotoninu následovaný zvýšeným příjmem sacharidů v potravě (Gerozis a kol., 1999). Také léky působící přes serotoninové receptory ovlivňují jak náladu, tak jídelní chování a hmotnost (Sanders-Bush a kol., 2001). Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) zlepšují inzulinovou senzitivitu (Breum

a kol., 1995), zatímco atypická antipsychotika inhibující serotoninergní neurotransmisi často indukují inzulinovou rezistenci i vznik diabetes mellitus (Manu a kol., 2012).

Je tedy možné, že snížená centrální serotoninergní aktivita je buď jen dalším sympto- mem metabolického syndromu, nebo může být jeho důsledkem, neboť u relativní či ab- solutní inzulinopenie u diabetes mellitus bylo prokázáno snížení syntézy serotoninu v mozku a také snížená afinita serotoninergních receptorů (Crandall a kol., 1981; Padaytti a kol., 1999). K ověření této hypotézy by bylo třeba provést dlouhodobé observační studie, které by určily, zda pokles centrální serotoninergní aktivity předchází rozvoji metabolického syndromu či je jeho důsledkem. Intervenční studie by naopak mohly odpovědět na otázku, ovlivňují-li intervence v oblasti centrální serotoninergní aktivity parametry metabolického syndromu či vice versa.

c) Inzulinová rezistence je spojena s vyšší preferencí sacharidů v potravě

V naší studii jsme prokázali negativní vztah mezi inzulinovou senzitivitou a příjmem mo- nosacharidů a disacharidů, tedy sacharidů charakterizovaných sladkou chutí, resp. skóre v dotazníku sacharidového bažení. Vzhledem k tomu, že se jednalo o průřezovou studii, nemůžeme se vyjádřit ke kauzalitě. Nicméně obdobně jako u vztahu mezi inzulinovou rezistencí a depresivitou či úzkostností lze předpokládat, že také tento vztah bude reci- proční.

Zvýšený příjem komplexních sacharidů indukuje podle některých studií inzulinovou rezis- tenci (Garg a kol., 1992). Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že i zvýšený příjem slad- kých sacharidů (sacharózy) vedl k hyperinzulinémii a inzulinové rezistenci (Wetzler a kol., 2003). Naopak centrálně podaný inzulin snižoval u krys autoregulovaný příjem sacharó- zy, tedy absolutní inzulinopenie či relativní inzulinopenie, přítomná například u periferní či centrální inzulinové rezistence, může vést k vyššímu příjmu sladkých sacharidů (Figlewicz a kol., 2006). Možné vysvětlení tohoto vztahu přináší Shimizu a kol. (2003), kteří na potkanech s lézí ventromediálního hypotalamu (model hyperfagické obezity se známou hyperaktivitou na stimulační účinky potravy) studovali neuronální odpovědi (reakce *chorda tympani*) na různé chuťové stimuly včetně cukru. Zatímco do 2 týdnů od provedené léze byla neuronální odpověď na všechny testované stimuly stejná, po 15 týdnech došlo k významnému zvýšení odpovědi na cukry (s výjimkou fruktózy) ve srovná- ní s kontrolními zvířaty. Také model inzulinové rezistence indukovaný vysokotukovou dietou a diabetický model indukovaný streptozotocinem vykazoval vyšší neuronální od- pověď na cukry, která odpovídala zvířatům s lézí ventromediálního hypotalamu. U diabe- tických *db/db* myši je zvýšená neuronální rezpozivita způsobena chyběním přímého inhibičního účinku leptinu na receptorové buňky. V tomto modelu však hladiny leptinu s rezpozivitou nekorelovaly (Shimizu a kol., 2003), nicméně v humánních studiích byla popsána silně pozitivní korelace mezi hladinou leptinu a obsahem sacharidů v potravě (Magni a kol., 2005). Burgos-Ramos a kol. (2012) zkoumali rozdílnou regulaci POMC a NPY neuronů mezi diabetickými a nediabetickými myšmi na modelu deficientní inzuli-

nové a leptinové signalizační kaskády (IRS2-/-). Diabetické myši měly vyšší hladiny mRNA NPY a také vyšší markery hypotalamického zánětu.

Tyto výsledky mohou naznačovat dvě možnosti: 1) zvýšené hladiny leptinu, pozorované u obézních, vedou k preferenčnímu příjmu sacharidů nebo 2) zvýšený příjem sacharidů zvyšuje hladinu leptinu. Více dat svědčí pro variantu druhou, jak ukazuje v intervenčním pokusu Lammert a kol. (2000) a také v naší práci nebyla zjištěna vazba mezi hmotností, resp. BMI a příjmem sacharidů či skóre v dotazníku sacharidového bažení. V naší práci jsme hladinu leptinu bohužel nestanovovali.

4.5.2. Hypotéza 2: Sublinguální apomorfinový test je plnohodnotnou alternativou parenterálního apomorfinového testu

Sublinguální apomorfin vyvolal obdobný vzorec hormonální odpovědi jako subkutánně podaný apomorfin (Brunerová a kol., 2012). Ačkoli jsme přímo nesrovnávali oba způsoby podání apomorfinu, k porovnání můžeme použít hodnoty publikované autory používajícími subkutánní apomorfin (Pitchot^{a,b} a kol., 2001; Pitchot a kol., 2003; Duval a kol., 2000). Naše maximální hodnoty obou hormonů dosahují přibližně polovičních hodnot ve srovnání s daty ze subkutánního apomorfinu (např. maximální hodnota GH kontrolní skupiny ze studie Pitchota byla $15,8 \pm 14,2$ ng/ml; Pitchot^a a kol., 2001), což velmi pravděpodobně souviselo s nižšími použitými a farmakokineticky dostupnými dávkami apomorfinu v naší studii.

Odpověď růstového hormonu byla očekávaná a konzistentní (tj. po podání apomorfinu došlo k nárůstu GH) s výjimkou dvou osob, u kterých byla odpověď GH překvapivě negativní (tj. po podání apomorfinu došlo k poklesu GH). Tyto osoby jsme označili jako nonrespondéry. O důvodech reverzní odpovědi můžeme pouze spekulovat vzhledem k nízkému počtu nonrespondérů. Nicméně preanalytické problémy (např. nestandardní odběr, hemolýza apod.) jako hypotetické příčiny nonrespondérství můžeme vyloučit, neboť všechny odběry a vzorky byly provedeny a zpracovány u všech osob stejným způsobem a hemolýza se u žádného ze vzorků nevyskytla.

Také odpověď prolaktinu byla konzistentní a odpovídající očekávání (tj. po podání apomorfinu došlo k poklesu hladiny prolaktinu). Pouze u dvou osob byla vstupně přítomna patologicky vysoká hodnota prolaktinu, a ačkoli i tyto osoby po podání apomorfinu vykazovaly obdobný vzorec hormonální odpovědi, byly ze studie vyloučeny s doporučením kontrolních odběrů a případně endokrinologického vyšetření.

Pokusili jsme se určit vztah mezi bazální hladinou hormonů a následnou odpovědí v testu pomocí analýzy vztahu mezi bazální hormonální odpovědí a jejich AUC. U obou hormonů byla zjištěna negativní korelace, pouze v případě GH dosáhla statistické významnosti. Znamená to tedy, že osoby s vyšší bazální hladinou GH mají sklon k nižší hormonální odpovědi v testu.

Sublinguální apomorfin byl velmi dobře tolerován s překvapivě malou incidencí nežádoucích účinků, pravděpodobně z důvodu nižší použité dávky v naší studii. Pokles sebehodnotících skóre úzkostnosti a depresivity pozorovaný po testu by mohl být vysvětlen vstupně vyšší mírou úzkostnosti před účastí na dosud neabsolvovaném projektu. Z výsledků se nelze vyjádřit k vlivu apomorfinu na sebehodnocení, neboť jsme nepoužili kontrolu placebem.

4.5.3. Hypotéza 3: Centrální dopaminergní tonus

a) klesá s věkem a body mass indexem

b) koreluje s komponentami metabolického syndromu

V naší studii jsme v pokusu tohoto uspořádání jako první demonstrovali, že centrální dopaminergní tonus klesá s věkem a BMI a je negativně asociován s parametry metabolického syndromu (Brunerová a kol., 2013). Věk a BMI ovlivňují odpověď v apomorfinovém testu velmi silně, neboť po adjustaci na tyto parametry ztratila většina sledovaných metabolických proměnných statistickou významnost ve vztahu k apomorfinovému testu, což může ale také být následkem relativně malého počtu osob a variabilitou těchto parametrů mezi účastníky studie.

Vliv věku a BMI na metabolické parametry syndromu inzulinové rezistence může být zprostředkován právě sníženým dopaminergním tonem. Snížený dopaminergní tonus by pak byl zodpovědný za nárůst tukových zásob v organismu (Cincotta, 2002) a představoval by jeden z fyziologických mechanismů, kterými věk a BMI mohou usnadnit rozvoj syndromu inzulinové rezistence. Otázku vztahu mezi dopaminergním tonem a metabolickým syndromem, včetně jejich vzájemné kauzality by však lépe zodpověděla studie s apomorfinovým testem provedená na osobách s metabolickým syndromem a kontrolní skupině odpovídající věkem a BMI, než studie na zdravé populaci ještě po adjustaci na věk a BMI.

Vztah mezi centrálním dopaminergním tonem a metabolismem glukózy byl prokázán v experimentálních studiích (u křečků vedla specifická hypotalamická léze dopaminergních neuronů k výrazné inzulinové rezistenci a váhovému přírůstku; Luo^b a kol., 1997; a inzulin rezistentní zvířata vykazovala snížené uvolňování centrálního dopaminu; Anderson a kol., 2007).

Je dobře známo, že centrálně působící inzulin ovlivňuje funkci dopaminového transportéru (DAT), klíčové struktury regulující centrální dopaminergní neurotransmisi (Chen a kol., 2008). Za fyziologického stavu vychytává DAT dopamin ze synaptické štěrby. Studie na potkaních ukázaly, že chronická restrikce potravy inhibuje funkci DAT (Svak a kol., 2008). Williams a kol. (2007) pozorovali pokles hladin i funkce DAT u streptozotocinem indukovaných hypoinzulinemických potkanů a naopak Daws a kol. (2011) popsali sníženou funkci DAT na modelu dietou indukovaných inzulinorezistentních potkanů. Jak

ukázal Anthony a kol. (2006), zrcadlí periferní inzulinová rezistence inzulinovou rezistenci centrální, zvláště v oblastech mozku zodpovědných za regulaci chuti k jídlu a systémů odměny, pravděpodobně prostřednictvím vlivu na dopaminergní neurotransmisi. Dopamin moduluje motivaci k jídlu a příjemné pocity plynoucí z jídla (Berthoud a Morrison, 2008) a hraje tak klíčovou úlohu v regulaci množství a výběru druhu jídla, zvláště chutného (Palmiter, 2007), což koresponduje s námi pozorovanou korelací mezi dopaminergním tonem a skóre v dotazníku sacharidového bažení. Po konzumaci chutného jídla zvyšují dopaminergní oblasti v mozku (např. striatum) svou aktivitu, tento vzestup je však oslaben v závislosti na zvyšující se hmotnosti (Speed a kol., 2007). U obézních osob je tedy přítomna dysregulace dopaminergní neurotransmise, neboť dostupnost dopaminového receptoru 2 v dorzálním striatu byla nižší s rostoucím BMI (Chen a kol., 2008) a též naše práce prokázala pokles dopaminergního tonu s rostoucím BMI.

Nicméně se zdá, že centrální dopaminergní aktivita může ovlivnit inzulinovou rezistenci nezávisle na ovlivnění příjmu potravy (Luo^a a kol., 1999) a inverzní vztah mezi dopaminergní aktivitou a syndromem inzulinové rezistence nutně nemusí být primární či jedinou funkcí mozkových dopaminových center regulace příjmu potravy, respektive závislosti na odměně.

Centrální dopaminergní neurotransmise hraje pravděpodobně významnou úlohu v patogenezi obezity a diabetes mellitus 2. typu, proto je třeba dalších studií, které by objasnily vztah mezi inzulinovou kaskádou v mozku a monoaminovou homeostázou.

4.6. Praktické implikace k dietologii

V době epidemického nárůstu obezity a diabetes mellitus 2. typu je věnováno obrovské úsilí na jedné straně na pochopení patogeneze obou těchto chorob a na straně druhé vývoji léčebných metod. V současnosti je z farmakoterapeutik obezity dostupný pouze orlistat, chirurgické přístupy jsou velmi efektivní, reálné však pouze pro menšinu pacientů, ochotných je podstoupit. Farmakologické armamentárium pro léčbu diabetes mellitus 2. typu se v poslední dekádě rozšířilo o několik nových účinných lékových skupin (např. glinidy, glitazony, gliptiny, analoga GLP-1, glifloziny apod.), jejich cena je však zvláště při dlouhodobé léčbě vysoká (např. Liao, 2012). Terapeutickou metodou vhodnou pro všechny pacienty představují režimová opatření zahrnující na čelním místě dietu.

Vliv kompozice diety na rozvoj obezity a diabetes mellitus 2. typu je zkoumán již několik desetiletí. Tradiční pojetí vysokotukové diety jako hlavního viníka (Grundy, 1995) bylo opuštěno po publikaci jevu nazvaného „americkým paradoxem“, který popisoval situaci ve Spojených státech, kde prevalence obezity rostla, zatímco potřeba tuků výrazně klesala (Bray a kol., 2002). V poslední dekádě se experimentální léčebné diety ubírají dvěma základními směry – cestou vysokosacharidových nízkotučných vegetariánských diet s 50-60 % sacharidů (např. Kahleová a kol., 2011; Trapp a Barnard, 2011) a cestou

nízkosacharidových diet buď s vyšším zastoupením tuků (30-40 % tuků), zvláště v podobě monoenoových mastných kyselin (např. Garg, 1998; Piers a kol., 2003), či vyšším zastoupením proteinů (např. Clifton, 2012). Pro oba dietní přístupy existují data prokazující jejich krátkodobou účinnost a bezpečnost. Problémem těchto dietních studií je však pouze krátkodobé sledování (maximálně 6 měsíců, většinou méně) a tedy absence dat o dlouhodobé efektivitě a bezpečnosti. Nicméně například tradiční vysokosacharidové diety se ukázaly jako dlouhodobě neúčinné z důvodu nízké adherence pacientů k dietě (Pirozzo a kol., 2002). Dlouhodobá data o vegetariánských a vysokotukových dietách dosud publikována nebyla.

Prizmatem dlouhodobé účinnosti léčby obezity je tedy třeba vyvinout diety, které by byly pro konzumenty chronicky atraktivní, ale současně pozitivně ovlivňovaly i metabolické cíle a vhodným způsobem regulovaly tělesnou hmotnost. Pochopení principů hédonické regulace a jejích poruch zvláště u obézních pacientů nás směřovalo k vývoji experimentální vysokotukové diety (tabulka 10) s vysokým zastoupením monoenoových mastných kyselin, která splňuje všechny tyto cíle. Vhodně zvolená vysokotuková strava je atraktivnější (Brunerová a kol., 2007), neboť aktivuje hédonické okruhy odměny (Taha a kol., 2010), má vyšší sytící schopnost vzhledem k přibližně dvojnásobnému množství energie získané z 1 g tuku ve srovnání s množstvím energie získaným ekvivalentním množstvím sacharidů či proteinů (Souci a kol., 2000), vykazuje pozitivní metabolické účinky (Brunerová a kol., 2007) a pozitivním způsobem ovlivňuje hmotnost (Wien a kol., 2003). Ačkoli se dosavadní výsledky zdají velmi slibné, k ověření její dlouhodobé účinnosti však bude třeba realizovat rozsáhlejší randomizované kontrolované intervenční studie s minimálně roční dobou sledování.

Tabulka 10. Složení experimentální vysokotukové diety MONOKAL

% sacharidů	45
% bílkovin	10
% tuků	45
% MUFA	22,5
% PUFA	11,25
% SFA	11,25
Množství cholesterolu	300 mg/den
Množství vlákniny	20 g/den

MUFA – monoenoové mastné kyseliny, PUFA – polyenoové mastné kyseliny, SFA – satureované mastné kyseliny

Výsledky experimentálních studií (s vysokotukovými dietami obohacenými monoenoovými mastnými kyselinami a vegetariánskými dietami) se již promítly do současných doporučení České diabetologické společnosti, která pro diabetiky 2. typu zvýšila doporučený příjem tuků až k 35 % se zastoupením monoenoových mastných kyselin na 20 % energetického příjmu. Po schválení lékařem za spolupráce s nutričním terapeutem je alternativně doporučována také vegetariánská dieta s vysokým zastoupením sacharidů (65 %), vlákniny a menším příjmem satureovaných tuků a cholesterolu (Česká diabetologická společnost, 2012).

4.7. Závěr

Neuroendokrinní mediátory serotonin a dopamin představují i podle našich výsledků společné jmenovatele regulací příjmu potravy, metabolismu a vybraných centrálních funkcí (afektivních, motorických a kognitivních), které jsou pravděpodobně zodpovědné za reciprocitu vztahů mezi těmito oblastmi.

Na zdravé mužské populaci jsme v komplexně pojaté funkční studii prokázali, že úzkostnost a depresivita, fenotypické projevy sníženého centrálního serotoninergního tonu, jsou spojeny s vyšší mírou bažení po sacharidech i jejich reálně vyšší konzumací a s vyšší inzulinovou rezistencí. Současně jsme ověřili, že inzulinová rezistence je spojena se zvýšenou konzumací sacharidů. Potvrdili jsme tedy hypotézu 1 ve všech jejích bodech.

Ukázali jsme, že sublinguálně podaný apomorfin je z funkčního hlediska plnohodnotnou alternativou, z hlediska bezpečnostního profilu spíše lepší alternativou apomorfinu podaného parenterálně. Potvrdili jsme tedy hypotézu 2.

Pomocí funkčního neuroendokrinního testu s apomorfinem jsme jako první popsali pokles centrálního dopaminergního tonu s věkem a body mass indexem. Po adjustaci na tyto parametry přetrvávala statisticky negativní asociace mezi mírou centrálního dopaminergního tonu a vybranými parametry glukózového a lipidového metabolismu. Potvrdili jsme také hypotézu 3 v obou jejích bodech.

Vzhledem k průřezovému charakteru studie se nemůžeme vyjádřit ke kauzalitě vztahů mezi centrálním serotoninergním a dopaminergním tonem, potravní preferencí a metabolickým stavem. Snížená centrální serotoninergní aktivita může tak znamenat jen další symptom metabolického syndromu, může ale být jeho důsledkem, nebo také příčinou. Odpověď na otázku kauzality by mohly přinést observační studie, které by paralelně na velkém populačním vzorku v průběhu dostatečně dlouhé doby sledovaly vývoj centrálního serotoninergního tonu a metabolické změny.

U centrálního dopaminergního tonu výsledky naznačují, že jeho pokles s věkem by mohl být příčinou zhoršování metabolického stavu, a že k tomu nemusí docházet nutně a jen prostřednictvím regulace příjmu potravy, ale pravděpodobně i mechanismy na příjmu potravy nezávislými. Snížený dopaminergní tonus by pak mohl být zodpovědný za nárůst tukových zásob organismu v průběhu života a představoval by možný fyziologický mechanismus, kterým věk a body mass index mohou usnadnit rozvoj syndromu inzulinové rezistence.

Fyziologii regulace příjmu potravy lze velmi dobře implementovat do praxe na několika úrovních. Informace získané studiem těchto regulací představují možný zdroj nových farmakologických terapeutických cílů u různých poruch jídelního chování, poruch příjmu potravy i obezity včetně jejich metabolických komplikací. V oblasti nefarmakologické pak umožňují sestavit experimentální dietu, která by při dlouhodobé konzumaci vhodnou skladbou makronutrientů splňovala kritérium atraktivity pro konzumenta, bezpečnosti

a metabolické účinnosti. Příkladem takové diety může být například vysokotuková dieta s vysokým obsahem monoenových mastných kyselin.

Centrální homeostatická i hédonická regulace jsou dynamickou oblastí, která unikátním způsobem integruje příjem potravy nezbytný k zachování energetické rovnováhy a příjem potravy spojený s libými pocity. Správná funkce těchto regulací zajišťuje přežití, ale také zprostředkovává příjemné pocity spojené s konzumací některých potravin. Její dysfunkce naopak vede k široké škále poruch příjmu potravy na jedné straně a obezity na straně druhé. Poznání principů regulace je nezbytným předpokladem k pochopení patogeneze těchto poruch a jejich možných léčebných přístupů.

5. LITERATURA (zdroje byly citovány podle normy ČSN ISO 690: 2011)

1. ABIZAID, A. Ghrelin and dopamine: new insights on the peripheral regulation of appetite. *J Neuroendocrinol.* 2009, **21**(9), 787-793.
2. AHIMA, R. S., PRABAKARAN, D., MANZOROS, C., QU, D., LOWELL, B., MARATOS-FLIER, E., FLIER, J. S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996, **382**(6588), 250-252.
3. AKBARALY, T. N., KIVIMÄKI, M., BRUNNER, E. J., CHANDOLA, T., MARMOT, M. G., SINGH-MANOUX, A., FERRIE, J. E. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care.* 2009, **32**(3), 499-504.
4. ALEX, K. D., PEHEK, E. A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther.* 2007, **113**(2), 296-320.
5. ALGER, S. A., SCHWALBERG, M. D., BIGAUETTE, J. M., MICHALEK, A. V., HOWARD, L. J. Effect of a tricyclic antidepressant and opiate antagonist on binge-eating behavior in normoweight bulimic and obese, binge-eating subjects. *Am J Clin Nutr.* 1991, **53**(4), 865-871.
6. ANDERZHANOVA, E., COVASA, M., HAJNAL, A. Altered basal and stimulated accumbens dopamine release in obese OLETF rats as a function of age and diabetic status. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007, **293**(2), R603-611.
7. ANDREOLI, M., TESSARI, M., PILLA, M., VALERIO, E., HAGAN, J. J., HEIDBREDE, C. A. Selective antagonism at dopamine D3 receptors prevents nicotine-triggered relapse to nicotine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2003, **28**(7), 1272-1280.
8. ANTHONY, K., REED, L. J., DUNN, J. T., BINGHAM, E., HOPKINS, D., MARSDEN, P. K., AMIEL, S. A. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes.* 2006, **55**(11), 2986-2992.
9. ASTON-JONES, G., SMITH, R. J., SARTOR, G. C., MOORMAN, D. E., MASSI, L., TAHSILI-FAHADAN, P., RICHARDSON, K. A. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Res.* 2010, **1314**, 74-90.
10. AVENA N. M., HOEBEL B. G. Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003, **74**(3), 635-639.
11. BANCROFT, J., COOK, A. The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *J Affect Disord.* 1995, **36**(1-2), 57-64.
12. BANKS, W. A., OWEN, J. B., ERICKSON, M. A. Insulin in the brain: There and back again. *Pharmacol Ther.* 2012, **136**(1), 82-93. Dostupné z: doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.006.
13. BARNES, M. J., HOLMES, G., PRIMEAUX, S. D., YORK, D. A., BRAY, G. A. Increased expression of mu opioid receptors in animals susceptible to diet-induced obesity. *Peptides.* 2006, **27**(12), 3292-3298.
14. BASKIN, D. G., PORTE, Jr. D., GUEST, K., DORSA, D. M. Regional concentrations of insulin in the rat brain. *Endocrinology.* 1983, **112**, 898-903.
15. BENOMAR, Y., ROY, A. F., AUBOURG, A., DJIANE, J., TAOUIS, M. Cross down-regulation of leptin and insulin receptor expression and signalling in a human neuronal cell line. *Biochem J.* 2005, **388** (Pt 3), 929-939.
16. BERRIDGE, K. C. „Liking“ and „wanting“ food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav.* 2009, **97**(5), 537-550.
17. BERRIDGE, K. C. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996, **20**(1), 1-25.
18. BERRIDGE, K. C. Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite.* 1991, **16**(2), 103-120.
19. BERRIDGE, K. C., ROBINSON, T. E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 1998, **28**(3), 309-369.

-
20. BERTHOUD, H. R., MORRISON, C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol.* 2008, **59**, 55-92.
 21. BLUM, K., BRAVERMAN, E. R., WOOD, R. C., GILL, J., Li C., CHEN, T. J., TAUB, M., MONTGOMERY, A. R., SHERIDAN, P. J., CULL, J. G. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics.* 1996, **6**(4), 297-305.
 22. BLUM, K., SHERIDAN, P. J., WOOD, R. C., BRAVERMAN, E. R., CHEN, T. J. H., CULL, J. G., COMINGS, D. E. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med.* 1996, **89**, 396-400.
 23. BOLELOUCKY, Z., HORVATH, M. SCL-90 rating scale: first experience with the Czech version in healthy male scientific workers. *Act Nerv Super (Praha).* 1974, **16**, 115-116.
 24. BRAY, A. Afferent signals regulating food intake. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2000, **59**, 373-384. Dostupné z: http://www.colorado.edu/intphys/Class/IPHY3700_Greene/pdfs/atkins/bray.pdf
 25. BRAY, G. A., LOVEJOY, J. C., SMITH, S. R., DELANY, J. P., LEFEVRE, M., HWANG, D., RYAN, D. H., YORK, D. A. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr.* 2002, **132**, 2488-2491.
 26. BREUM, L., BJERRE, U., BAK, J. F., JACOBSEN, S., ASTRUP, A. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metab Clin Exp.* 1995, **44**, 1570-1576.
 27. BROBECK, J. R. Food intake as a mechanism of temperature regulation. *Yale J Biol Med.* 1948, **20**(6), 545-552.
 28. BRUNEROVÁ, L., ANDĚL, M^a. Regulace příjmu potravy I. *DMEV.* 2013, **16** (1), 15-23.
 29. BRUNEROVÁ, L., ANDĚL, M^b. Regulace příjmu potravy II. *DMEV.* 2013, **16**(2), 93-105
 30. BRUNEROVA, L., POTOCKOVA, J., HORACEK, J., KOPRIVOVA, H., REHULA, M., ANDEL, M. Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. *Psychiatry Res.* 2012, **198**(2), 297-299. Dostupné z: doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.022.
 31. BRUNEROVA, L., POTOCKOVA, J., HORACEK, J., SUCHY, J., ANDEL, M. Central Dopaminergic Activity Influences Metabolic Parameters in Healthy Men. *Neuroendocrinology.* 2013, **97**, 132-138. Dostupné z: doi: 10.1159/000338405.
 32. BRUNEROVA, L., SMEJKALOVA, V., POTOCKOVA, J., ANDEL, M. A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007, **24**(5), 533-540.
 33. BUCK, L. B. Smell and taste: The chemical senses. [online]. 21.4.2011 [cit. 20.1.2012]. Dostupné z http://www.weizmann.ac.il/neurobiology/labs/ulanovsky/IntroSystemsNeuroscience/Kandel__ch32_Smell_Taste.pdf
 34. BURGOS-RAMOS, E., GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, A., CANELLES, S., BAQUEDANO, E., FRAGO, L. M., REVUELTA-CERVANTES, J., GÓMEZ-AMBROSI, J., FRÜHBECK, G., CHOWEN, J. A., ARGENT, J., VALVERDE, A. M., BARRIOS, V. Differential insulin receptor substrate-1 (IRS1)-related modulation of neuropeptide Y and proopiomelanokortin expression in nondiabetic and diabetic IRS2^{-/-} mice. *Endocrinology.* 2012, **153**(3), 1129-1140.
 35. CAMERON, J. D., RIOU, M. E., TESSON, F., GOLDFIELD, G. S., RABASA-LHORET, R., BROCHU, M., DOUCET, E. The TaqIA RFLP is associated with attenuated intervention-induced body weight loss and increased carbohydrate intake in post-menopausal obese women. *Appetite.* 2013, **60**(1), 111-116. Dostupné z: doi: 10.1016/j.appet.2012.09.010.
 36. CANGIANO, C., CARDELLI-CANGIANO, P., CASCINO, A., PATRIZI, M. A., BARBERINI, F., ROSSI FANELLI, F., CAPOCACCIA, L., STROM, R. On the stimulation by insulin of tryptophan transport across the blood-brain barrier. *Biochem Int.* 1983, **7**(5), 617-627.
-

-
37. CARRO, E., TORRES-ALEMAN, I. The role of insulin and insulin-like growth factor I in the molecular and cellular mechanisms underlying the pathology of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 2004, **490**, 127-133.
 38. CEPEDA-BENITO, A., FERNANDEZ, M. C., MORENO, S. Relationship of gender and eating disorder symptoms to reported cravings for food: construct validation of state and trait craving questionnaires in Spanish. *Appetite.* 2003, **40**(1), 47-54.
 39. CINCOTTA, A. H. Hypothalamic role in insulin resistance and insulin resistance syndrome. In: HANSEN, B., SHAFRIR, E. *Insulin Resistance and Insulin Resistance Syndrome.* London: Taylor and Francis. 2002, s. 271-312.
 40. CINCOTTA, A. H., MEIER, A. H., CINCOTTA, JR. M. Bromocriptine improves glycaemic control and serum lipid profile in obese Type 2 diabetic subjects: a new approach in the treatment of diabetes. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999, **8**(10), 1683-1707.
 41. CLIFTON, P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Br J Nutr.* 2012, **108**(Suppl 2), S122-9. Dostupné z: doi: 10.1017/S0007114512002322.
 42. CLIFTON, P. G., RUSK, I. N., COOPER, S. J. Effects of dopamine D1 and dopamine D2 antagonists on the free feeding and drinking patterns of rats. *Behav Neurosci.* 1991, **105**(2), 272-281.
 43. COMPAN, V., LAURENT, L., JEAN, A., MACARY, C., BOCKAERT, J., DUMUIS, A. Serotonin signaling in eating disorders. *WIREs Membr Transp Signal.* 2012, **1**, 715-729. Dostupné z: doi: 10.1002/wmts.45.
 44. CONSIDINE, V. Regulation of energy intake. [online]. 25.4.2002 [cit. 20.1.2012]. Dostupné z: <http://www.endotext.org/obesity/obesity3/obesity3.htm>
 45. COOPER, S. J., TURKISH, S. Effects of naltrexone on food preference and concurrent behavioral responses in food-deprived rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989, **33**(1), 17-20.
 46. CORDEIRA, J. W., FRANK, L., SENA-ESTEVEZ, M., POTHOS, E. N., RIOS, M. Brain-derived neurotrophic factor regulates hedonic feeding by acting on the mesolimbic dopamine system. *J Neurosci.* 2010, **30**(7), 2533-2541.
 47. CORDEIRA, J., RIOS, M. Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior. *Mol Neurobiol.* 2011, **44**(3), 441-448.
 48. COX, S. M., BENKELFAT, C., DAGHER, A., DELANEY, J. S., MCKENZIE, S. A., KOLIVAKIS, T. Cocaine self-administration in humans. A PET study of serotonin-dopamine interactions. *Neuropsychopharmacology.* 2006, **31**, S144.
 49. CRANDALL, E. A., GILLIS, M. A., FERNSTROM, J. D. Reduction in brain serotonin synthesis rate in streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology.* 1981, **109**(1), 310-312.
 50. CUMMINGS, D. E., OVERDUIN, J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007, **117**(1), 13-23.
 51. ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem. [online]. 17.9.2012 [cit. 16.5.2013]. Dostupné z: http://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_dieta2012_def_2013.pdf
 52. ČIHÁK, R. *Anatomie 3.* Praha: Grada Publishing. 2007, s. 451-454.
 53. DATE, Y., MURAKAMI, N., KOJIMA, M., KUROIWA, T., MATSUKURA, S., KANGAWA, K., NAKAZATO, M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000, **275**(2), 477-480.
 54. DAWS, L. C., AVISON, M. J., ROBERTSON, S. D., NISWENDER, K. D., GALLI, A., SAUNDERS, C. Insulin signaling and addiction. *Neuropharmacology.* 2011, **61**(7), 1123-1128. Dostupné z: doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.028.
 55. DE CASTRO, J. M. Circadian rhythms of the spontaneous meal pattern, macronutrient intake, and mood of humans. *Physiol Behav.* 1987, **40**(4), 437-446.
 56. DEFRONZO, R. A., TOBIN, J. D., ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979, **237**(3), E214-223.
-

-
57. DELA CRUZ, J. A., ICAZA-CUKALI, D., TAYABALI, H., SAMPSON, C., GALANOPOULOS, V., BAMSHAD, D., TOUZANI, K., SCLAFANI, A., BODNAR, R. J. Roles of dopamine D1 and D2 receptors in the acquisition and expression of fat-conditioned flavor preferences in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2012, **97**(3), 332-337.
 58. DEROGATIS, L. R., LIPMAN, R. S., COVI, L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull.* 1973, **9**, 13-28.
 59. DI MARZO, V., MATIAS, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci.* 2005, **8**(5), 585-589.
 60. DICKSON, S. L., EGECIOGLU, E., LANDGREN, S., SKIBICKA, K. P., ENGEL, J. A., JERLHAG, E. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol.* 2011, **340**(1), 80-87.
 61. DIETRICH, M. O., HORVATH, T. L. Neural regulation of food intake and energy balance. *Natur Rev Neurosci. Posters.* 2010, **11**(8). Dostupné z: http://www.nature.com/nrn/posters/feeding/nrn_feeding_poster.pdf
 62. DOURISH, C. T., HUTSON, P. H., CURZON, G. Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1985, **86** (1-2), 197-204.
 63. DREWNOWSKI, A., KRAHN, D. D., DEMITRACK, M. A., NAIRN, K., GOSNELL, B. A. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opioid involvement. *Physiol Behav.* 1992, **51**(2), 371-379.
 64. DUVAL, F., MOKRANI, M. C., CROCO, M. A., BAILEY, P. E., DIEP, T. S., CORREA, H., MACHER, J. P. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2000, **24** (2), 207-225.
 65. DUVAL, F., MOKRANI, M. C., MONREAL-ORTIZ, J. A., FATTAH, S., CHAMPEVAL, C., SCHULZ, P., MACHER, J. P. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology.* 2006, **31**(7), 876-888.
 66. DYE, L., BLUNDELL, J. E. Menstrual cycle and appetite control: implications for weight regulation. *Hum Reprod.* 1997; **12**(6): 1142-1151.
 67. EGECIOGLU, E., SKIBICKA, K. P., HANSSON, C., ALVAREZ-CRESPO, M., FRIBERG, P. A., JERLHAG, E., ENGEL, J. A., DICKSON, S. L. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011, **12**(3), 141-151. Dostupné z: doi: 10.1007/s11154-011-9166-4.
 68. EL KHOURY, M. A., GORGIEVSKI, V., MOUTSIMILLI, L., GIROS, B., TZAVARA, E. T. Interactions between the cannabinoid and dopaminergic systems: evidence from animal studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012, **38**(1), 36-50.
 69. ENGLISH, P. J., GHATEI, M. A., MALIK, I. A., BLOOM S. R., WILDING, J. P. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, **87**(6), 2984.
 70. FEKETE, C., LEGRADI, G., MIHALY, E., HUANG, Q. H., TATRO, J. B., RAND, W. M., EMERSON, C. H., LECHAN, R. M. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J Neurosci.* 2000, **20**, 1550-1558.
 71. FERNSTROM, J. D., WURTMAN, R. J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 1972, **178**(4059), 414-416.
 72. FIGLEWICZ, D. P., BENNETT, J., EVANS, S. B., KAIYALA, K., SIPOLS, A. J., BENOIT, S. C. Intraventricular insulin and leptin reverse place preference conditioned with high-fat diet in rats. *Behav Neurosci.* 2004, **118**(3), 479-487.
 73. FIGLEWICZ, D. P., BENNETT, J. L., NALEID, A. M., DAVIS, C., GRIMM, J. W. Intraventricular insulin and leptin decrease sucrose self-administration in rats. *Physiol Behav.* 2006, **89**(4), 611-616.
-

-
74. FIGLEWICZ, D. P., BENOIT, S. C. Insulin, leptin, and food reward: update 2008. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009, **296**(1), R9-R19.
 75. FINLAYSON, G., KING, N., BLUNDELL, J. E. Liking vs. wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007, **31**(7), 987-1002.
 76. FLEGAL, K. M., CARROLL, M. D., OGDEN, C. L., CURTIN, L. R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010, **303**(3), 235-241.
 77. FLORY, J. D., MANUCK, S. B., PEREL, J. M., MULDOON, M. F. A comparison of d, l-fenfluramine and citalopram challenges in healthy adults. *Psychopharmacology.* 2004, **174**, 376–380.
 78. FRANK, H. J., PARDRIDGE, W. M. Insulin binding to brain microvessels. *Adv Metab Disord.* 1983, **10**, 291-302.
 79. FRASSETTO, A., ZHANG, J., LAO, J. Z., WHITE, A., METZGER, J. M., FONG, T. M., CHEN, R. Z. Reduced sensitivity to diet-induced obesity in mice carrying a mutant 5-HT₆ receptor. *Brain Res.* 2008, **1236**, 140-144. Dostupné z: doi: 10.1016/j.brainres.2008.08.012.
 80. FU, Z., YANG, H., XIAO, Y., ZHAO, G., HUANG, H. The gamma-aminobutyric acid type B (GABAB) receptor agonist baclofen inhibits morphine sensitization by decreasing the dopamine level in rat nucleus accumbens. *Behav Brain Funct.* 2012, **8**, 20. Dostupné z: doi: 10.1186/1744-9081-8-20.
 81. GARCIA, J., LASITER, P. S., BERMUDEZ-RATTONI, F., DEEMS, D. A. A general theory of aversion learning. *Ann N Y Acad Sci.* 1985, **443**, 8-21.
 82. GARDNER, E. L. Reward behaviors as a function of hypo- dopaminergic activity: animal models of reward deficiency syndrome. *Mol Psychiatry.* 2001, **6**(suppl 1), S4.
 83. GARG, A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a metaanalysis. *Am J Clin Nutr.* 1998, **67**, 577S-582S.
 84. GARG, A., GRUNDY, S. M., UNGER, R. H. Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes.* 1992, **41**, 1278-1285.
 85. GEIGER, B. M., HABURCAK, M., AVENA, N. M., MOYER, M. C., HOEBEL, B. G., POTHOS, E. N. Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience.* 2009, **159**(4), 1193-1199.
 86. GEORG, P., LUDVIK, B. Metabolic changes in the ageing man. *Wien Med Wochenschr.* 2001, **151**(18-20), 451-456.
 87. GEORGESCU, D., SEARS, R. M., HOMMEL, J. D., BARROT, M., BOLAÑOS, C. A., MARSH, D. J., BEDNAREK, M. A., BIBB, J. A., MARATOS-FLIER, E., NESTLER, E. J., DILEONE, R. J. The hypothalamic neuropeptide melanin-concentrating hormone acts in the nucleus accumbens to modulate feeding behavior and forced-swim performance. *J Neurosci.* 2005, **25**(11), 2933-2940.
 88. GEROZISSIS, K., ROUCH, C., NICOLAIDIS, S., OROSCO, M. Brain insulin response to feeding in the rat is both macronutrient and area specific. *Physiol Behav.* 1999, **66**(1), 271-275.
 89. GEROZISSIS, K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol.* 2003, **23**(1), 1-25.
 90. GOUDIE, A. J., HALFORD, J. C., DOVEY, T. M., COOPER, G. D., NEILL, J. C. H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology.* 2003, **28**, 2209–2211.
 91. GRECO, S. J., HAMZELOU, A., JOHNSTON, J. M., SMITH, M. A., ASHFORD, J. W., TEZAPSIDIS, N. Leptin boosts cellular metabolism by activating AMPK and the sirtuins to reduce tau phosphorylation and β -amyloid in neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011, **414**(1), 170-174. Dostupné z: doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.050.
 92. GREEN, B. D., IRWIN, N., FLATT, P. R. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides.* 2007, **28**(5), 981-987.
-

-
93. GRUNDY, S. M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr.* 1995, **49**, 79-90.
94. HAGAN, J. J., LESLIE, R. A., PATEL, S., EVANS, M. L., WATTAM, T. A., HOLMES, S., BENHAM, C. D., TAYLOR, S. G., ROUTLEDGE, C., HEMMATI, P., MUNTON, R. P., ASHMEADE, T. E., SHAH, A. S., HATCHER, J. P., HATCHER, P. D., JONES, D. N., SMITH, M. I., PIPER, D. C., HUNTER, A. J., PORTER, R. A., UPTON, N. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999, **96**, 10911–10916.
95. HALAAS, J. L., GAJIWALA, K. S., MAFFEI, M., COHEN, S. L., CHAIT, B. T., RABINOWITZ, D., LALLONE, R. L., BURLEY, S. K., FRIEDMAN, J. M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995, **269**(5223), 543-546.
96. HALFORD, J. C., BLUNDELL, J. E. The 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. *Physiol Behav.* 1996, **60**(3), 933-939.
97. HALUZIK, M. Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005, **6**(10), 988-993.
98. HANAI, K., OOMURA, Y., KAI, Y., NISHIKAWA, K., SHIMIZU, N., MORITA, H., PLATA-SALAMÁN, C. R. Central action of acidic fibroblast growth factor in feeding regulation. *Am J Physiol.* 1989, **256**(1 Pt 2), R217-223.
99. HEAL, D. J., SMITH, S. L., FISAS, A., CODONY, X., BUSCHMANN, H. Selective 5-HT₆ receptor ligands: progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders. *Pharmacol Ther.* 2008, **117**(2), 207-231.
100. HELLER, R. F. *Are you a carbohydrate craver? The carbohydrate addict's diet.* New York: Signet. 1991.
101. HERNÁNDEZ, I., PARRA, A., MÉNDEZ, I., CABRERA, V., CRAVIOTO, M. C., MERCADO, M., DÍAZ-SÁNCHEZ, V., LARREA, F. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res.* 2000, **31**(2), 216-222.
102. HORÁČEK, J., MOTTLOVÁ, L., LIBIGER, J., BAHBOUH, R. D-fenfluramine test- the probe for serotonergic neurotransmission. *Psychiatrie.* 1998, **3**, 159-163.
103. HORACEK, J., KUZMIAKOVA, M., HÖSCHL, C., ANDEL, M., BAHBOUH, R. The relationship between central serotonergic activity and insulin sensitivity in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology.* 1999, **24**(8), 785-797.
104. HORACEK, J., BUBENIKOVA-VALESOVA, V., KOPECEK, M., PALENICEK, T., DOCKERY, C., MOHR, P., HÖSCHL, C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006, **20**(5), 389-409.
105. HUANG, X. F., YU, Y., ZAVITSANOU, K., HAN, M., STORLIEN, L. Differential expression of dopamine D₂ and D₄ receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005, **135**(1-2), 150-161.
106. CHEN, P. S., YANG, Y. K., YEH, T. L., LEE, I. H., YAO, W. J., CHIU, N. T., LU, R. B. Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers-a SPECT study. *Neuroimage.* 2008, **40**(1), 275-279.
107. CHRISTENSEN, L., BROOKS, A. Changing food preference as a function of mood. *J Psychol.* 2006, **140**(4), 293-306.
108. CHRISTENSEN, L., PETTIJOHN, L. Mood and carbohydrate cravings. *Appetite.* 2001, **36**(2), 137-145.
109. CHRISTOPOULOU, F. D., KIORTSIS, D. N. An overview of the metabolic effects of rimonabant in randomized controlled trials: potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. *J Clin Pharm Ther.* 2011, **36**(1), 10-18. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01164.x.
110. JEFFERY, R. W., LINDE, J. A., SIMON, G. E., LUDMAN, E. J., ROHDE, P., ICHIKAWA, L. E., FINCH, E. A. Reported food choices in older women in relation to body mass index and depressive symptoms. *Appetite.* 2009, **52**(1), 238-240.
111. JOHNSTONE, A. M., PIROLA, L., VAN OBBERGHEN, E. Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signalling. *FEBS Letters.* 2003, **546**, 32-36.
-

-
112. JORANBY, L., PINEDA, K. F., GOLD, M. S. Addiction to Food and Brain Reward Systems. *Sexual Addiction & Compulsivity*. 2005, **12**, 201-217. Dostupné z : doi: 10.1080/10720160500203765.
 113. KAHLEOVA, H., MATOULEK, M., MALINSKA, H., OLIYARNIK, O., KAZDOVA, L., NESKUDLA, T., SKOCH, A., HAJEK, M., HILL, M., KAHLE, M., PELIKANOVA, T. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011, **28**(5), 549-559. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03209.x.
 114. KALIVAS, P. W. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993, **18**(1), 75-113.
 115. KAPITANY, T., SCHINDL, M., SCHINDLER, S. D., HESSELMANN, B., FÜREDER, T., BARNAS, C., SIEGHART, W., KASPER, S. The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Res*. 1999, **88**(2), 75-88.
 116. KAYE, W. H., BARBARICH, N. C., PUTNAM, K., GENDALL, K. A., FERNSTROM, J., FERNSTROM, M., MCCONAHA, C. W., KISHORE, A. Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2003, **33**(3), 257-270.
 117. KAYE, W. H., FUDGE, J. L., PAULUS, M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci*. 2009, **10**(8), 573-584.
 118. KELLEY, A. E., BALDO, B. A., PRATT, W. E., WILL, M. J. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav*. 2005, **86**(5), 773-795.
 119. KENNEDY, G. C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953, **140**(901), 578-596.
 120. KOPONEN, H., JOKELAINEN, J., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S., KUMPUSALO, E., VANHALA, M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2008, **69**, 178-182.
 121. KOUKOLÍK, F. *Lidský mozek. Funkční systémy. Norma a poruchy*. Praha: Galén, 2012.
 122. KRÄUCHI, K., WIRZ-JUSTICE, A. The four seasons: food intake frequency in seasonal affective disorder in the course of a year. *Psychiatry Res*. 1988, **25**(3), 323-338.
 123. LABORATORNÍ PŘÍRUČKA. [online]. 17.9.2010 [cit. 10.1.2012]. Dostupné z: http://www.fnkv.cz/soubory/seznam_vysetreni_ubap.xls
 124. LAFAY, L., THOMAS, F., MENNEN, L., CHARLES, M. A., ESCHWEGE, E., BORYS, J. M., BASDEVANT, A.; FLEURBAIX LAVENTIE VILLE SANTÉ STUDY GROUP. Gender differences in the relation between food cravings and mood in an adult community: Results from the fleurbaix laventie ville santé study. *Int J Eat Disord*. 2001, **29**(2), 195-204.
 125. LAM, D. D., GARFIELD, A. S., MARSTON, O. J., SHAW, J., HEISLER, L. K. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010, **97**(1), 84-91.
 126. LAMMERT, O., GRUNNET, N., FABER, P., BJØRNSBO, K. S., DICH, J., LARSEN, L. O., NEESE, R. A., HELLERSTEIN, M. K., QUISTORFF, B. Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *Br J Nutr*. 2000, **84**(2), 233-245.
 127. LANG, R., GUNDLACH, A. L., KOFLER, B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2007, **115**(2), 177-207.
 128. LIAO, E. P. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med*. 2012, **125**(10), S1-2. Dostupné z: doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.001.
 129. LUBRANO-BERTHELIER, C., CAVAZOS, M., DUBERN, B., SHAPIRO, A., STUNFF, C. L., ZHANG, S., PICART, F., GOVAERTS, C., FROGUEL, P., BOUGNERES, P., CLEMENT, K., VAISSE, C. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci*. 2003, **994**, 49-57.
 130. LUO, S., LUO, J., MEIER, A. H., CINCOTTA, A. H. Dopaminergic neurotoxin administration to the area of the suprachiasmatic nuclei induces insulin resistance. *Neuroreport* 1997, **8**(16), 3495-3499.
-

-
131. LUO, S.^a, LIANG, Y., CINCOTTA, A. H. Intracerebroventricular administration of bromocriptine ameliorates the insulin-resistant/glucose-intolerant state in hamsters. *Neuroendocrinology*. 1999, **69**(3), 160-166.
 132. LUO, S.^b, LUO, J., CINCOTTA, A. H. Suprachiasmatic nuclei monoamine metabolism of glucose tolerant versus intolerant hamsters. *Neuroreport*. 1999, **10**(10), 2073-2077.
 133. LUPPINO, F. S., VAN REEDT DORTLAND, A. K., WARDENAAR, K. J., BOUVY, P. F., GILTAY, E. J., ZITMAN, F. G., PENNINX, B. W. Symptom dimensions of depression and anxiety and the metabolic syndrome. *Psychosom Med*. 2011, **73**(3), 257-264.
 134. MAGALHÃES, C. P., DE FREITAS, M. F., NOGUEIRA, M. I., CAMPINA, R. C., TAKASE, L. F., DE SOUZA, S. L., DE CASTRO, R. M. Modulatory role of serotonin on feeding behavior. *Nutr Neurosci*. 2010, **13**(6), 246-255.
 135. MAGNI, P., LIUZZI, A., RUSCICA, M., DOZIO, E., FERRARIO, S., BUSSI, I., MINOCCI, A., CASTAGNA, A., MOTTA, M., SAVIA, G. Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005, **62**(2), 189-196.
 136. MALONE, K. M., THASE, M. E., MIECZKOWSKI, T., MYERS, J. E., STULL, S. D., COOPER, T. B., MANN, J. J. Fenfluramine challenge test as a predictor of outcome in major depression. *Psychopharmacol Bull*. 1993, **29**(2), 155-161.
 137. MÄNTYSELKÄ, P., KORNILOFF, K., SAARISTO, T., KOPONEN, H., ERIKSSON, J., PUOLIJOKI, H., TIMONEN, M., SUNDVALL, J., KAUTIAINEN, H., VANHALA, M. Association of depressive symptoms with impaired glucose regulation, screen-detected, and previously known type 2 diabetes: findings from the Finnish D2D Survey. *Diabetes Care*. 2011, **34**(1), 71-76.
 138. MANU, P., CORRELL, C. U., VAN WINKEL, R., WAMPERS, M., DE HERT, M. Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2012, **73**(4), 460-466.
 139. MARSH, D. J., WEINGARTH, D. T., NOVI, D. E., CHEN, H. Y., TRUMBAUER, M. E., CHEN, A. S., GUAN, X. M., JIANG, M. M., FENG, Y., CAMACHO, R. E., SHEN, Z., FRAZIER, E. G., YU, H., METZGER, J. M., KUCA, S. J., SHEARMAN, L. P., GOPAL-TRUTER, S., MACNEIL, D. J., STRACK, A. M., MACINTYRE, D. E., VAN DER HOEG, L. H., QIAN, S. Melanin-concentrating hormone 1 receptor- deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002, **99**, 3240-3245.
 140. MASAKI, T., CHIBA, S., YOSHIMICHI, G., YASUDA, T., NOGUCHI, H., KAKUMA, T., SAKATA, T., YOSHIMATSU, H. Neuronal histamine regulates food intake, adiposity, and uncoupling protein expression in agouti yellow (A(y)/a) obese mice. *Endocrinology*. 2003, **144**(6), 2741-2748.
 141. MAYER, C. M., BELSHAM, D.D. Insulin directly regulates NPY and AgRP gene expression via the MAPK MEK/ERK signal transduction pathway in mHypoE-46 hypothalamic neurons. *Mol Cell Endocrinol*. 2009, **307**(1-2), 99-108.
 142. MAYER, J., THOMAS, D. W. Regulation of food intake and obesity. *Science*. 1967, **156**(3773), 328-337.
 143. MCFARLAND, K., ETTEMBERG, A. Haloperidol does not affect motivational processes in an operant runway model of food-seeking behavior. *Behav Neurosci*. 1998, **112**(3), 630-635.
 144. MITCHELL, J. E., MORLEY, J. E., LEVINE, A. S., HATSUKAMI, D., GANNON, M., PFOHL, D. High-dose naltrexone therapy and dietary counseling for obesity. *Biol Psychiatry*. 1987, **22**(1), 35-42.
 145. MULDOON, M. F., MACKAY, R. H., KORYTKOWSKI, M. T., FLORY, J. D., POLLOCK, B. G., MANUCK, S. B. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; **91**(2): 718-721.
 146. NATHAN, P. J., BULLMORE, E. T. From taste hedonics to motivational drive: central μ -opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009, **12**(7), 995-1008. Dostupné z: doi: 10.1017/S146114570900039X.
 147. NONOGAKI, K., STRACK, A. M., DALLMAN, M. F., TECOTT, L. H. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nat Med*. 1998, **4**(10), 1152-1156.
-

-
148. OHWAKI, K., YANO, E. Body mass index as an indicator of metabolic disorders in annual health checkups among Japanese male workers. *Ind Health*. 2009, **47**(6), 611-616.
 149. ORTEGA-GONZÁLEZ, C., CARDOZA, L., COUTIÑO, B., HIDALGO, R., ARTEAGA-TRONCOSO, G., PARRA, A. Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol*. 2005, **184**(1), 233-239.
 150. ORTMEYER, H. K. Insulin decreases skeletal muscle cAMP-dependent protein kinase (PKA) activity in normal monkeys and increases PKA activity in insulin-resistant rhesus monkeys. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1997, **8**, 223-235.
 151. O'SHEA, M., HANSEN, M. J., TATEMOTO, K., MORRIS, M. J. Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat. *Nutr Neurosci*. 2003, **6** (3), 163-167.
 152. PADAYATTI, P.S., PAULOSE, C.S. $\alpha 2$ Adrenergic and high affinity serotonergic receptor changes in the drain stem of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*. 1999; **65**: 403-414.
 153. PAGOTO, S.L., SPRING, B., MCCHARGUE, D., HITSMAN, B., SMITH, M., APPELHANS, B., HEDEKER, D. Acute tryptophan depletion and sweet food consumption by overweight adults. *Eat Behav*. 2009, **10**(1), 36-41. Dostupné z: doi: 10.1016/j.eatbeh.2008.10.010.
 154. PALMITER, R. D. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci*. 2007, **30**(8), 375-381.
 155. PARIANTE, C. M. Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress*. 2004, **7**, 209-219.
 156. PARK, C. R. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001, **25**, 311-323.
 157. PARTONEN, T. Possible pathophysiological mechanisms regulating food intake in seasonal affective disorder. *Med Hypotheses*. 1996, **47**(3), 215-216.
 158. PELIKANNOVA, T. Glykemický clamp – praktické provedení a využití. *DMEV*. 2001, **3**, 172-182.
 159. PICARDI, P. K., CALEGARI, V. C., PRADA, P. O., MORAES, J. C., ARAÚJO, E., MARCONDES, M. C., UENO, M., CARVALHEIRA, J. B., VELLOSO, L. A., SAAD, M. J. Reduction of hypothalamic protein tyrosine phosphatase improves insulin and leptin resistance in diet-induced obese rats. *Endocrinology*. 2008, **149**(8), 3870-3880.
 160. PIERS, L. S., WALKER, K. Z., STONEY, R. M., SOARES, M. J., O'DEA, K. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr*. 2003, **90**, 717-727.
 161. PIJL, H., OHASHI, S., MATSUDA, M., MIYAZAKI, Y., MAHANKALI, A., KUMAR, V., PIPEK, R., IOZZO, P., LANCASTER, J. L., CINCOTTA, A. H., DEFRONZO, R. A. Bromocriptine: a novel approach to the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000, **23**(8), 1154-1161.
 162. PIJL, H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a "thrifty" genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol*. 2003, **7**, 480(1-3), 125-131.
 163. PIROZZO, S., SUMMERBELL, C., CAMERON, C., GLASZIOU, P. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; CD003640, 1-26.
 164. PITCHOT, W. ^a, HANSENNE, M., MORENO, A. G., PINTO, E., REGGERS, J., FUCHS, S., PIKARD, S., ANSSEAU, M. Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behaviour but not its lethality. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; **26** (7): 169-172.
 165. PITCHOT, W. ^b, HANSENNE, M., ANSSEAU, M. Role of dopamine in non-depressed patients with a history of suicide attempts. *Eur Psychiatry*. 2001; **16** (7): 689-696.
 166. PITCHOT, W., REGGERS, J., PINTO, E., HANSENNE, M., ANSSEAU, M. Catecholamine and HPA axis dysfunction in depression: relationship with suicidal behavior. *Neuropsychobiology*. 2003; **47** (3): 152-157.
 167. PLUM, L., BELGARDT, B. F., BRÜNING, J. C. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006, **116**(7), 1761-1766.
-

-
168. PRATT, W. E., BLACKSTONE, K. Nucleus accumbens acetylcholine and food intake: decreased muscarinic tone reduces feeding but not food-seeking. *Behav Brain Res.* 2009, **198**(1), 252-257. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.008.
169. PREISS, M., KUČAŘOVÁ, J., NOVÁK, T., ŠTĚPÁNKOVÁ, H. The Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R): a psychometric characteristics of the Czech version. *Psychiatria Danubina.* 2007, **19**, 27-34
170. RAMASUBBU, R. Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypotheses.* 2002, **59**, 537-551.
171. RAVINET TRILLOU, C., DELGORGE, C., MENET, C., ARNONE, M., SOUBRIÉ, P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004, **28**(4), 640-648.
172. RUZZIN, J., WAGMAN, A. S., JENSEN, J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia.* 2005, **48**, 2119-2130.
173. SAHR, A. E., SINDELAR, D. K., ALEXANDER-CHACKO, J. T., EASTWOOD, B. J., MITCH, C. H., STATNICK, M. A. Activation of mesolimbic dopamine neurons during novel and daily limited access to palatable food is blocked by the opioid antagonist LY255582. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008, **295**(2), R463-471.
174. SAHU, A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.* 2003, **24**(4), 225-253.
175. SANDERS-BUSH, E., MAYER, S. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E., eds. *Goodman, Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* New York: McGraw-Hill. 2001; str. 269-290.
176. SARGENT, B. J., MOORE, N. A. New central targets for the treatment of obesity. *Br J Clin Pharmacol.* 2009, **68**(6): 852-860. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03550.x
177. SASAKI, K., LI, A. J., OOMURA, Y., MUTO, T., HANAI, K., TOOYAMA, I., KIMURA, H., YANAIHARA, N., YAGI, H., HORI, T. Effects of fibroblast growth factors and related peptides on food intake by rats. *Physiol Behav.* 1994, **56**(2), 211-218.
178. SCLAFANI, A., TOUZANI, K., BODNAR, R.J. Dopamine and learned food preferences. *Physiol Behav.* 2011, **104**(1), 64-68.
179. SEVAK, R. J., KOEK, W., OWENS, W. A., GALLI, A., DAWS, L. C., FRANCE, C. P. Feeding conditions differentially affect the neurochemical and behavioral effects of dopaminergic drugs in male rats. *Eur J Pharmacol.* 2008, **592**(1-3), 109-115.
180. SHIMIZU, Y., YAMAZAKI, M., NAKANISHI, K., SAKURAI, M., SANADA, A., TAKEWAKI, T., TONOSAKI, K. Enhanced responses of the chorda tympani nerve to sugars in the ventromedial hypothalamic obese rat. *J Neurophysiol.* 2003, **90**(1), 128-133.
181. SCHREIBER, R., DE VRY, J. Role of 5-HT_{2C} receptors in the hypophagic effect of m-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002, **26**(3), 441-449.
182. SCHWARTZ, M. W., WOODS, S. C., PORTE, D. Jr., SEELEY, R. J., BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000, **404**(6778), 661-671.
183. SMALL, C. J., LIU, Y. L., STANLEY, S. A., CONNOLEY, I. P., KENNEDY, A., STOCK, M. J., BLOOM, S. R. Chronic CNS administration of Agouti-related protein (Agrp) reduces energy expenditure. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003, **27**(4), 530-533.
184. SMALL, D. M., JONES-GOTMAN, M., DAGHER, A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage.* 2003, **19**(4), 1709-1715.
185. SMINK, F. R., VAN HOEKEN, D., HOEK, H. W. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012, **14**(4), 406-414. DOI: 10.1007/s11920-012-0282-y.
186. SMITH, K. S., BERRIDGE, K. C. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci.* 2007, **27**(7), 1594-1605.
-

-
187. SOUCI, S. W., FACHMANN, S., KRAUT, H. Food composition and nutrition tables 6th revised and completed edition. *Medpharm Scientific Publishers Stuttgart* 2000. ISBN 3-88763-076-9.
 188. SPEED, N., SAUNDERS, C., DAVIS, A. R., OWENS, W. A., MATTHIES, H. J., SAADAT, S., KENNEDY, J. P., VAUGHAN, R. A., NEVE, R. L., LINDSLEY, C. W., RUSSO, S. J., DAWS, L. C., NISWENDER, K. D., GALLI, A. Impaired striatal Akt signaling disrupts dopamine homeostasis and increases feeding. *PLoS One*. 2011, **6**(9), e25169.
 189. SPEED, N., SAUNDERS, C., DAVIS, A. R., OWENS, W. A., MATTHIES, H. J., SAADAT, S., KENNEDY, J. P., VAUGHAN, R. A., NEVE, R. L., LINDSLEY, C. W., RUSSO, S. J., DAWS, L. C., NISWENDER, K. D., GALLI, A. Impaired striatal Akt signaling disrupts dopamine homeostasis and increases feeding. *PLoS One*. 2011; **6**(9): e25169.
 190. STANLEY, S., WYNNE, K., MCGOWAN, B., BLOOM, S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*. 2005, **85**(4), 1131-1158.
 191. STEFFEN, K. J., ROERIG, J. L., MITCHELL, J. E., UPPALA, S. Emerging drugs for eating disorder treatment. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2006, **11**(2), 315-336. DOI: 10.1517/14728214.11.2.315
 192. STEIGER, H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J Psychiatry Neurosci*. 2004, **29**(1), 20-29.
 193. STICE, E.^a, YOKUM, S., BLUM, K., BOHON, C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci*. 2010, **30**(39), 13105-13109.
 194. STICE, E.^b, YOKUM, S., BOHON, C., MARTI, N., SMOLEN, A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*. 2010, **50**(4), 1618-1625.
 195. SVAK, R. J., KOEK, W., DAWS, L. C., OWENS, W. A., GALLI, A., FRANCE, Ch. P. Behavioral effects of amphetamine in streptozotocin-treated rats. *Eur J Pharmacol*. 2008, **581**(1-2), 105–112.
 196. SWAAB, D. F., BAO, A. M., LUCASSEN, P. J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005, **4**, 141–194.
 197. SZCZYPKA, M. S., KWOK, K., BROTH, M. D., MARCK, B. T., MATSUMOTO, A. M., DONAHUE, B. A., PALMITER, R. D. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron*. 2001, **30**(3), 819-828.
 198. TAHA, S. A. Preference or fat? Revisiting opioid effects on food intake. *Physiol Behav*. 2010, **100**(5), 429-437. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.02.027.
 199. THANOS, P. K., MICHAELIDES, M., HO, C. W., WANG, G. J., NEWMAN, A. H., HEIDBREDE, C. A., ASHBY, C. R. Jr., GARDNER, E. L., VOLKOW, N. D. The effects of two highly selective dopamine D3 receptor antagonists (SB-277011A and NGB-2904) on food self-administration in a rodent model of obesity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008, **89**(4), 499-507.
 200. TIMONEN, M., SALMENKAITA, I., JOKELAINEN, J., LAAKSO, M., HÄRKÖNEN, P., KOSKELA, P., MEYER-ROCHOW, V. B., PEITSO, A., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S. Insulin resistance and depressive symptoms in young adult males: findings from 12. Finnish military conscripts. *Psychosom Med*. 2007, **69**(8), 723-728.
 201. TOVILLA-ZÁRATE, C., JUÁREZ-ROJOP, I., PERALTA JIMENEZ, Y., JIMÉNEZ, M. A., VÁZQUEZ, S., BERMÚDEZ-OCAÑA, D., RAMÓN-FRÍAS, T., GENIS MENDOZA, A. D., GARCÍA, S. P., NARVÁEZ, L. L. Prevalence of Anxiety and Depression among Outpatients with Type 2 Diabetes in the Mexican Population. *PLoS One*. 2012, **7**(5), e36887.
 202. TRACY, A. L., JARRARD, L. E., DAVIDSON, T. L. The hippocampus and motivation revisited: appetite and activity. *Behav Brain Res*. 2001, **127**(1-2), 13-23.
 203. TRAPP, C. B., BARNARD, N. D. Usefulness of vegetarian and vegan diets for treating type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010, **10**(2), 152-158. DOI: 10.1007/s11892-010-0093-7.
 204. TYRKA, A. R., WALTERS, O. C., PRICE, L. H., ANDERSON, G. M., CARPENTER, L. L. Altered response to neuroendocrine challenge linked to indices of the metabolic syndrome in healthy adults. *Horm Metab Res*. 2012, **44**(7), 543-549.
-

-
205. UHER, R., PAPEŽOVÁ, H. Mozkové faktory u poruch příjmu potravy. In Papežová H ed. *Spektrum poruch příjmu potravy*. Grada Publishing. 2010, str. 62-73.
206. VAN LAAR, T., NEEF, C., DANHOF, M., ROON, K. I., ROOS, R. A. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996, **11**(6), 633-8.
207. VICENTIC, A., JONES, D. C. The CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) system in appetite and drug addiction. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007, **320**(2), 499-506.
208. VOLKOW, N. D., WANG, G. J., FOWLER, J. S., LOGAN, J., JAYNE, M., FRANCESCHI, D., WONG, C., GATLEY, S. J., GIFFORD, A. N., DING, Y. S., PAPPAS, N. "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*. 2002, **44**(3), 175-180.
209. VOLKOW, N. D., WANG, G. J., BALER, R. D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011, **15**(1), 37-46. DOI:10.1016/j.tics.2010.11.001.
210. WALLACE, T. M., LEVY, J. C., MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004, **27**(6), 1487-1495.
211. WALLUM, B. J., TABORSKY, G. J. Jr., PORTE, D. Jr., FIGLEWICZ, D. P., JACOBSON, L., BEARD, J. C., WARD, W. K., DORSA, D. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987, **64**(1), 190-194.
212. WANG, G. J., VOLKOW, N. D., FOWLER, J. S. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*. 2002, **6**(5), 601-609.
213. WANG, G. J., VOLKOW, N. D., THANOS, P. K., FOWLER, J. S. Imaging of brain dopamine pathways: implications for understanding obesity. *J Addict Med*. 2009, **3**(1), 8-18.
214. WANG, L., SAINT-PIERRE, D. H., TACHÉ, Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y - synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. 2002, **325**(1), 47-51.
215. WETZLER, S., JEAN, C., TOMÉ, D., LARUE-ACHAGIOTIS, C.. A carbohydrate diet rich in sucrose increased insulin and WAT in macronutrient self-selecting rats. *Physiol Behav*. 2003, **79**(4-5), 695-700.
216. WIEN, M. A., SABATE, J. M., IKLE, D. N., COLE, S. E., KANDEEL, F. R. Almonds vs complex carbohydrates in a weight reduction programme. *Int J Obes*. 2003, **27**, 1365-1372.
217. WILLIAMS, J. M., OWENS, W. A., TURNER, G. H., SAUNDERS, C., DIPACE, C., BLAKELY, R. D., FRANCE, C. P., GORE, J. C., DAWS, L. C., AVISON, M. J., GALLI, A. Hypoinsulinemia regulates amphetamine-induced reverse transport of dopamine. *PLoS Biol*. 2007, **16**, 5(10), e274.
218. WURTMAN, R. J., WURTMAN, J. J. Carbohydrate craving, obesity and brain serotonin. *Appetite*. 1986, **7** Suppl, 99-103.
219. WURTMAN, R. J., WURTMAN, J. J., REGAN, M. M., MCDERMOTT, J. M., TSAY, R. H., BREU, J. J. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr*. 2003, **77**(1), 128-132.
220. XU, Y., ELMQUIST, J. K., FUKUDA, M. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system. *Ann N Y Acad Sci*. 2011, **1243**, 1-14. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06248.x.
221. YAMAMOTO, T., UEJI, K. Brain mechanisms of flavor learning. *Front Syst Neurosci*. 2011, **5**, 76.
222. YANIK, T., DOMINGUEZ, G., KUCHAR, M. J., DEL GIUDICE, E. M., LOH, Y. P. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology*. 2006, **147**(1), 39-43.
223. YATHAM, L. N., STEINER, M. Neuroendocrine probes of serotonergic function: a critical review. *Life Sci*. 1993, **53**(6), 447-463.
224. ZARJEVSKI, N., CUSIN, I., VETTOR, R., ROHNER-JEANRENAUD, F., JEANRENAUD, B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*. 1993, **133**(4), 1753-1758.
-

-
225. ZHAO, A. Z., HUAN, J. N., GUPTA, S., PAL, R., SAHU, A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat Neurosci.* 2002, **5**(8), 727-728.
226. ZUNG, W. W. K. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry.* 1965, **12**, 63-70.
227. ZUNG, W. W. K. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics.* 1971, **12**(6), 371-379.

6. SEZNAM ZKRATEK

2-AG	2-arachidonoylglycerol
5-HT	5-hydroxytryptamin (serotonin)
5HT1-7	receptory pro serotonin (5-hydroxytryptamin) 1-7
ACC	přední cingulární kůra
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AgRP	<i>Agouti-related peptide</i>
Ach	acetylcholin
AMPK	adenosin monofosfát kináza
AMP-PKA	proteinkináza A závislá na cyklickém adenosin monofosfátu
ApoAIV.	apolipoprotein AIV.
ARC	<i>nucleus arcuatus</i>
ATP	adenosintrifosfát
AUC	<i>area under the curve</i> , plocha pod křivkou
AUC/GH	plocha pod křivkou pro růstový hormon
AUC/GLY	plocha pod křivkou pro glykémii během OGTT
AUC/INS	plocha pod křivkou pro inzulin během OGTT
AUC/PRL	plocha pod křivkou pro prolaktin
BDNF	<i>brain derived neurotrophic factor</i>
BMI	<i>body mass index</i>
CART	<i>cocain-amphetamine regulated transcript</i>
CB	endokanabinoidy
CB1, CB2	receptory pro kanabinoidy 1,2
CC	<i>carbohydrate craving</i> , sacharidové bažení
CCK	cholecystokinin
CCQ	<i>carbohydrate craving questionnaire</i> , dotazník sacharidového bažení
C _{glu}	koncentrace glukózy v roztoku během inzulinového clampu
CRH	kortikoliberin
D1-5	dopaminové receptory 1-5
DA	dopamin
DAGL	selektivní diacylglycerol lipáza
DAT	dopaminový transportér
DMH	dorzomediální hypotalamus
DMV	dorzální motorické jádro nervus vagus
DYN	dynorfin
EMT	membránový transportér endokanabinoidů
FAAH	hydroláza aminů mastných kyselin
FGF	fibroblastový růstový faktor
fMR	funkční magnetická rezonance
FoxO1	<i>Forkhead box O1</i>
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GABAR	receptor pro GABA
GAL	galanin
GH	<i>growth hormone</i> , růstový hormon
GHS-R1A	receptor pro ghrelin 1A
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i>

GLUT4	glukózový transportér 4
GRP	<i>gastrin-releasing peptide</i>
HDL	<i>high density cholesterol</i>
HOMA	<i>homeostasis model assessment</i> , index inzulinové rezistence
HPAA	hypotalamo-hypofyzární-adrenální osa
IFCC	kalibrace glykovaného hemoglobinu pomocí <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IR	inzulinový receptor
IRS	<i>insulin receptor substrate</i>
IU	<i>international unit</i> , mezinárodní jednotky
JAK	Janus kináza
kDA	kiloDalton, jednotka molekulové hmotnosti
K_{glu}	konstanta pro přepočítání rychlosti podávání glukózy v mg/kg/min na rychlost podávání roztoku glukózy v ml/h (v_{glu}) glukózy
LDL	<i>low density cholesterol</i>
LDTA	laterodorzální tegmentální oblast
LHA	laterální hypotalamická oblast
LR	leptinový receptor
M1, 2	spotřeba glukózy během inzulinového clampu
MAPK	mitogenem-aktivovaná proteinkináza
MCH	melanin-koncentrující hormon
MCR1, 2	metabolická clearance glukózy během inzulinového clampu 1, 2
MCR4	melanokortinový receptor 4
α -MSH	melanokortin (melanocyty stimulující hormon)
MUFA	monoenové mastné kyseliny
N	počet osob
NAc	<i>nucleus accumbens</i>
NAPE-PLD	N-acyl-fosfatidyletanolamin
NPY	neuropeptid Y
NT	neurotenzin
NTS	<i>nucleus tractus solitarii</i>
O	oxytocin
<i>Ob</i> gen	leptinový gen
OFC	orbitofrontální kůra
OGTT	orální glukózový toleranční test
OXM	oxyntomodulin
P	hodnota statistické významnosti (α -chyba)
PET	pozitronová emisní tomografie
PI3K	fosfatidylinozitol-3-kináza
PBN	parabrachiální jádro
PFA	perifornikální oblast
PFAT	procento tukové hmoty měřeno bioimpedancí
PFC	prefrontální kůra
POMC	proopiomelanokortin
PP	pankreatický polypeptid
PRL	prolaktin

PS	procento sacharidů v potravě
PYY	polypeptid YY
PTP-1B	proteinová tyrozinová proteináza 1B
PUFA	polyenové mastné kyseliny
PVN	paraventriculární jádro
REE	klidový energetický výdej
RQ	respirační kvocient
SAS	sebehodnotící Zungův dotazník úzkostnosti
SCL-90	standardizovaný dotazník k vyloučení psychopatologie
S.D.	<i>standard deviation</i> , směrodatná odchylka
SDS	sebehodnotící Zungův dotazník depresivity
SFA	saturované mastné kyseliny
SO	supraoptické jádro
SOCS-3	<i>suppressor of cytokine signalling-3</i>
SSRI	<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> , inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
STAT-3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
T do GH _{max}	doba do dosažení maximální hodnoty GH v průběhu apomorfínového testu
TNF-α	tumor-nekrotizující faktor-α
TrkB	receptor pro BDNF
TRH	tyreoliberin
TSH	tyreostimulační hormon
UPC	<i>uncoupling protein</i>
V	vasopresin
V _{glu}	průměrná rychlost infuze glukózy během inzulínového clampu
VMH	ventromediální hypotalamus
VMN	ventromediální jádro
VP	ventrální pallidum
VTA	ventrální tegmentální oblast
WHR	poměr pas/boky

7. PŘÍLOHY

1. Souhlas Etické komise 3. LF UK
2. Informovaný souhlas
3. Použité psychologické testy
 - 3.1. Zungovy dotazníky sebehodnocení úzkostnosti (SAS) a depresivity (SDS)
 - 3.2. SCL-90 – standardizovaný dotazník k vyloučení psychopatologie
 - 3.3. Hellerův dotazník sacharidového bažení (CCQ)
 - 3.4. Cloningerův dotazník temperamentu a charakteru
4. Vlastní publikace k tématu
 - 4.1. Brunerova L. et al. Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. *Psychiatry Res.* 2012, 198, 297-299
 - 4.2. Brunerova L. et al. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. *Neuroendocrinology.* 2013; 97: 132-138.
 - 4.3. Brunerova L. et al. Comparison of the influence of high fat diet enriched in MUFA and diabetic diet on metabolic parameters in type 2 diabetic patients and obese nondiabetic subjects. *Diabet Med.* 2007; 24(5): 533-540.



ETICKÁ KOMISE

3. LÉKAŘSKÉ FAKULTY A FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
ETHICS COMMITTEE OF THE FACULTY HOSPITAL AND THE 3RD MEDICAL FACULTY OF CHARLES UNIVERSITY

Vážená paní
MUDr. Ludmila Brunerová
II. interní klinika 3. LF UK

V Praze dne 7.7.2004.

Vážená paní doktorko,

členové etické komise prostudovali a prodiskutovali s Vámi design Vaší účasti ve studii NEFIR – Neuroendocrinium, Functional Magnetic Resonance Imaging and Insulin Resistance, plánované v rámci Vašeho doktorského programu (školicel: prof. MUDr. M. Anděl, CSc., spoluškolicel: as. MUDr. J. Horáček, PhD.), prostudovali též Informace pro pacienta a Informovaný souhlas nemocného pro Vaší studii.

Členové etické komise nemají námítky proti realizaci Vaší studie na II. Interní klinice 3.LF UK.

S pozdravem

Doc. MUDr. Jiří Šimek, CSc.
předseda Etické komise 3.LF UK a FN KV

VYPRACOVÁNO DLE:

Revidované verze Helsinské deklarace
Doporučení Evrop. spol. „Správná klinická praxe“
Mezinárodních směrnic pro biomed. výzkum (CIOMS)
Etického kodexu České lék. komory
Pravidel FDA
Německého lék. zákona (AMG, MPG)

WORKED OUT ACCORDING TO:

Revised Declaration Helsinki
EG-GCP Guidelines
FDA Regulations
German Drug Law (AMG, MPG)

STUDIE NEFIR – INFORMOVANÝ SOUHLAS

Obezita a diabetes mellitus 2. typu jsou onemocnění, kterým lze ve většině případů předcházet, zvláště pokud se podaří kontrolovat příjem energie (potravy). Právě kontrola příjmu potravy je velkým problémem pro značnou část populace. Studie provedené v nedávné době ukazují, že potrava není jen fyziologickou potřebou, ale může například kompenzovat úzkostné či depresivní ladění. Cílem naší práce je studovat vztahy mezi potravní preferencí, osobnostními rysy, potravní stimulací a aktivitou centrálního nervového systému.

Studie bude probíhat v 5 dnech v nejméně týdenním odstupu mezi jednotlivými vyšetřeními. Jednotlivá vyšetření jsou na sobě nezávislá a jejich pořadí je možné měnit.

DEN 1 (NEFGT)

Tento den zahájíte vyplněním psychologického dotazníku k vyloučení psychiatrického onemocnění. Dále Vám budou předány dotazníky (zjišťující typ Vaší osobnosti, míru Vaší úzkosti a deprese), které vyplníte doma (časová náročnost 3 hodiny). Budete interně vyšetřeni – časová náročnost 1 hodina.

Provedeme základní vyšetření krve a moče (odběr krve - časová náročnost 5 minut) a tzv. orální glukózový toleranční test – vyšetření k přesnému určení poruchy metabolismu sacharidů (vyšetření spočívá v odběru krve na stanovení glukózy v krvi nalačno, za 1 hodinu a za 2 hodiny po vypití 300 ml sladkého nápoje), odběr proběhně z žilní kanyly – časová náročnost 2 hodiny.

Poté budete poučeni, jak doma během následujícího týdne vyplníte jídelníček (bude zahrnovat veškeré přijaté potraviny, včetně udání množství jídla, času a pocitů při jídle během dvou libovolně vybraných všedních a jednoho víkendového dne) – celková časová náročnost 30 minut.

DEN 2 (NEFCLA)

Vyšetříme citlivost tkání k působení inzulínu pomocí tzv. hyperinzulinemického euglykemického clampu. Vyšetření zahájíme zavedením žilní kanyly do obou horních končetin, do jedné kanyly bude následně podávána glukóza s inzulínem, z druhé kanyly bude v pravidelných pětiminutových intervalech odebrána krev na stanovení glukózy v krvi – časová náročnost 6 hodin.

Zároveň při tomto vyšetření bude dvakrát provedena tzv. nepřímá kalorimetrie, pomocí níž stanovíme Váš energetický výdej. Vyšetření spočívá v analýze vdechovaného a vydechovaného vzduchu se stanovením spotřeby kyslíku a výdeje oxidu uhličitého. Provádí se vleže v klidu na lůžku, ve stavu „uvolněné bdělosti“ po dobu 30 minut.

DEN 3 (NEFCIT)

Provedeme tzv. citalopramový test, spočívající v infuzi léku běžně používaného při léčbě depresí, s minimálními nežádoucími účinky, který vyvolá změnu v uvolňování tělu vlastních působků, které budeme stanovovat z krve. Před a po vyšetření vyplníte Vám již známé dotazníky hodnotící míru Vaší úzkosti a deprese. Vyšetření zahájíme zavedením žilní kanyly do horní končetiny, do které bude během 15 minut podán výše zmíněný lék a ze které bude v pravidelných intervalech 15-30 minut odebrána krev na stanovení výše uvedených tělu vlastních látek – časová náročnost 4 hodiny.

DEN 4 (NEFAPO)

Provedeme tzv. apomorfínový test, jehož průběh je totožný s průběhem citalopramového testu. Rozdílná je pouze podávaná látka (lék užívaný v urologii, s minimálními nežádoucími účinky, který vyvolá změnu v uvolňování tělu vlastních působků, které budeme stanovovat z krve) a forma jejího podání (1 tableta, kterou rozpustíte v ústech). Před a po vyšetření opět vyplníte dotazníky hodnotící míru Vaší úzkosti a deprese – časová náročnost 4 hodiny.

DEN 5 (NEFMR)

Provedeme tzv. funkční magnetickou resonanci, metodu běžně používanou při vyšetřování centrálního nervového systému, která zobrazí aktivitu mozku po zrakové potravní stimulaci (série 40 obrázků sladkých a tučných jídel) během Vašeho umístění do vyšetřovacího „tunelu“ – časová náročnost 3 hodiny.

Data získaná Vaším vyšetřením poslouží výhradně pro účely studie NEFIR a nebudou poskytnuta dalším osobám. Veškerá data jsou považována za důvěrná a jejich zpracování proběhne za podmínek zachování anonymity. Výsledky Vašeho vyšetření Vám budou v kopii poskytnuty. Projekt byl schválen Etickou komisí 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Po ukončení studie budete finančně odměněni částkou 2.800,- Kč (hrubá mzda). Z účasti na studii máte plné právo kdykoli vystoupit bez udání důvodu (bez finanční odměny).

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Byl jsem seznámen s cílem studie NEFIR a s jejím vyšetřovacím protokolem. Souhlasím s provedením výše uvedených vyšetření i se způsobem naložení se získanými daty.

V Praze dne:

.....
jméno, příjmení, rč

.....
podpis

ZUNGOVY SEBEHODNOTÍCÍ DOTAZNÍKY

Na každou otázku odpovězte: **1 = NIKDY NEBO ZŘÍDKA**
 2 = NĚKDY
 3 = ČASTO
 4 = VELMI ČASTO NEBO STÁLE

č.	SAS - Zungův dotazník úzkostnosti	odpověď
1.	Cítím se více nervózní a úzkostný než je obvyklé	
2.	Mám strach a vlastně nevím z čeho	
3.	Snadno se rozruším nebo zpanikařím	
4.	Mám pocit, že jsem rozvrácený, rozpadlý na kusy	
5.	Je se mnou všechno v pořádku a neobávám se ničeho nepříjemného	
6.	Cítím chvění a rozklepanost v rukou a nohou	
7.	Obtěžují mě bolesti hlavy, bolesti v šíji, bolesti v kříži	
8.	Cítím se slabý a snadno se unavím	
9.	Jsem klidný a mohu pokojně sedět	
10.	Cítím, že srdce mi tluče rychleji	
11.	Obtěžují mě závratě	
12.	Někdy je mi na omdlení	
13.	Volně se mi dýchá	
14.	Mám otupělost nebo brnění v prstech na ruku či nohu	
15.	Trpím bolestmi žaludku nebo poruchami trávení	
16.	Mám časté nutkání močit	
17.	Ruce mám obvykle suché a teplé	
18.	Mám pocit, že rudnu v obličeji	
19.	Snadno usínám a dobře se vyspím	
20.	Mám noční děsy (nepříjemné sny)	

č.	SDS - Zungova sebesposuzovací stupnice depresivity	odpověď
1.	Jsem skleslý a zkroušený	
2.	Ráno se cítím nejlépe	
3.	Jsou chvíle, kdy je mi do pláče	
4.	Mám potíže se spaním	
5.	Sním stejně jídla jako dříve	
6.	Sexuální život mi stále činí potěšení	
7.	Všiml jsem si, že ubývám na váze	
8.	Mám potíže se zácpou	
9.	Srdce mi buší rychleji než obvykle	
10.	Unavím se a nevím proč	
11.	Mám v hlavě jasno jako vždycky	
12.	Snadno zvládnou totéž co dřív	
13.	Cítím nepokoj, nedovedu se udržet v klidu	
14.	Jsem optimistický do budoucna	
15.	Jsem dráždivější než obvykle	
16.	Snadno se rozhoduji	
17.	Cítím, že jsem užitečný a potřebný	
18.	Žiji plným životem	
19.	Cítím, že by pro ostatní bylo lépe, kdybych zemřel	
20.	Těší mě tytéž věci co dříve	

SCL-90

Obvyklá mezinárodní zkratka: SCL-90

Plný název v originále: Self-Report Symptom Inventory

Plný název v češtině: nepoužívá se

Autoři: L.R.Derogatis, R.S.Lipman, I.Covi

Poznámka: Jedná se o novější rozšířenou verzi dotazníku HSCL (Hoplkins Symptom Checklist).

Hodnocená populace: dospělí ambulantní pacienti psychiatričtí i nepsychiatričtí

Účel užití: sledování psychopatologických symptomů u ambulantních pacientů

Doporučený uživatel: střední zdravotnický pracovník

Zdroj dat: výpověď pacienta o jeho potížích

Technika získání dat: zaškrtnutí skóre pacientem ve speciálním předtištěném formuláři nebo třídění kartiček s jednotlivými položkami do třídících boxů (druhý způsob je zdlouhavější při přepisování skóre do standardního formuláře, považujeme jej však za méně únavný pro pacienta a robustnější vůči vzniku "halo efektu")

Hodnocené období: poslední týden, včetně dne hodnocení

Transformované veličiny: a) celkový index příznaků (General Symptomatic Index, GSI)
b) počet pozitivních příznaků (Positive Symptom Total, PST)
c) průměrná závažnost příznaku (Positive Symptom Distress Index, PSDI)
d) dimenzní skóre (jde o faktorové skóre)

Výpočet transformovaných skóre a syčení dimenzí:

GSI = celkový skóre / 90

PST = počet položek s nemulovými skóre

PSDI = celkový skóre / PST

Dimenze 1 (somatizace): položky 1, 4, 12, 27, 40, 42, 48, 49, 52, 53, 56, 58

Dimenze 2 (obsese-kompulze): položky 3, 9, 10, 28, 38, 45, 46, 51, 55, 65

Dimenze 3 (interpersonální senzitivita): položky 6, 21, 34, 36, 37, 41, 61, 69, 73

Dimenze 4 (deprese): položky 5, 14, 15, 20, 22, 26, 29, 30, 31, 32, 54, 71, 79

Dimenze 5 (úzkost): položky 2, 17, 23, 33, 39, 57, 72, 78, 80, 86

Dimenze 6 (vzteky-hostilita): položky 11, 24, 63, 67, 74, 81

Dimenze 7 (fobie): položky 13, 25, 47, 50, 70, 75, 82

Dimenze 8 (paranoidita): položky 8, 18, 43, 68, 76, 83

Dimenze 9 (psychotocismus): položky 7, 16, 35, 62, 77, 84, 85, 87, 88, 90

Nezařazené položky: 19, 44, 59, 60, 64, 66, 89

Literatura:

Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Covi, I.: SCL-90: Self-Report Symptom Inventory. In: Guy, W.: LCDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, DHEW 1976, s.313-331

SCL-90

Stupnice hodnocení: 0 - vůbec ne; 1 - trochu; 2 - středně; 3 - hodně; 4 - mimořádně mnoho	
Vyjádřete, jak dalece Vás obtěžovaly	
01.	Bolesti hlavy
02.	Nervozita, vzrušení, neklid nebo rozčechvení
03.	Nechtěné, vtíravé myšlenky, slova, nápady nebo melodie, kterých se nemůžete zbavit (vhodně podtrhněte)
04.	Pocity na omdlení nebo závratě
05.	Ztráta sexuálního zájmu nebo uspokojení
06.	Pocit, že Vás druzí kritizují
07.	Pomyšlení, že někdo jiný může ovládat Vaše myšlenky
08.	Pocit, že druzí mají vinu na většině Vašich obtíží
09.	Strach, že si něco nezapamatujete nebo v případě potřeby si na to okamžitě nevzpomenete
10.	Nesnášíte povrchnost, nebdalost a nepořádnost
11.	Dáte se snadno znepokojit nebo podráždít
12.	Bolesti u srdce nebo na hrudníku
13.	Pocity strachu z otevřených prostranství (široké ulice, parky, pole)
14.	Pocit, že máte málo energie nebo že jste zpuštěn
15.	Myšlenky na ukončení Vašeho života
16.	Slyšení hlasů, zvuků a pod., které jiní neslyší
17.	Třesavka, svalové chvění v rukách, nohách
18.	Pocit, že většina lidí nelze věřit
19.	Špatná chuť z jídla
20.	Mít blízko k pláči, snadno se rozplakat
21.	Cítit se plachý, stydlivý nebo nesvůj ve vztahu k opačnému pohlaví
22.	Pocit jako byste byl chycen do pastí, zaskočen, přistižen při něčem nedovoleném a podobně
23.	Náhlé a bezdůvodné stavy vyplašenosti, zděšení, paniky
24.	Náhlé a bezdůvodné výbuchy nálad, které nemůžete ovládat
25.	Obavy, strach vycházet sám z domova
26.	Sebeobviňování
27.	Bolesti v křtí nebo jinde v pětici
28.	Pocit, že Vám něco brání dostat se z místa (ukončit práci a podobně)
29.	Pocit osamělosti, opuštěnosti
30.	Sklíčenost, skleslost, pocit bezraděje, smutná nálada
31.	Připouštět si nadměrné starosti
32.	Pocit, že nemáte o nic zájem
33.	Neurčité pocity úzkosti a strachu
34.	Snadná zranitelnost citů
35.	Pocit, že druzí čtou a znají Vaše tajné myšlenky

36.	Pocit, že Vám druzí nerozumi nebo s Vámi nescíí	
37.	Pocit, že jsou Vám lidé nepřátelští nebo Vás nemají rád	
38.	Nutnost dělat vše velmi pomalu, aby to bylo správně	
39.	Bušení srdce nebo jeho zrychlený tep	
40.	Návaly pocitu na zvracení nebo nevoľnosť od žaludku	
41.	Pocity mánčernosti vůči druhým	
42.	Bolesti svalů	
43.	Pocit, že druzí koukají, sledují Vás nebo si o Vás povídají	
44.	Potíže s usínáním	
45.	Potíže kontrolovat a překontrolovat po sobě to, co děláte	
46.	Nerozhodnost, rozhodování se s obtížemi	
47.	Strach z cesty autobusem, vlakem, tramvají nebo metrem	
48.	Pocity nedostatku vzduchu nebo "krátkosti dechu"	
49.	Návaly horka nebo chladu	
50.	Nutnost vyhnout se ze strachu určitým místům, předmětům nebo činnostem	
51.	Pocity prázdny hlavy (mít okénka)	
52.	Necitlivosti nebo pocity pálení některých částí těla	
53.	Pocit knedlíku v hrdle	
54.	Pocit bezraděje do budoucnosti	
55.	Vedlejší myšlenky brání soustředit se	
56.	Pocity slabosti v některých částech těla	
57.	Pocity napětí a vzrušenosti	
58.	Pocity tíže v rukou nebo v nohou	
59.	Myšlenky o smrti nebo umírání	
60.	Přejídání se	
61.	Cítit se nesvtj, nejistj, když se na Vás lidé dívají nebo o Vás hovoří	
62.	Objevují se myšlenky, které nejsou Vaše vlastní (jako by byly "vlozeny" druhými hypnózou, sugescí a pod.)	
63.	Míváte nutkání, nápady někoho zlovcí, zranit ho nebo mu jinak ublížit	
64.	Probouzet se příliš brzy	
65.	Nutkání opakovat tytéž úkony jako doteky, počítání, mytí se a podobně	
66.	Neklidný nebo narušený spánek	
67.	Touha lámat, rozbíjet nebo jinak ničit věci	
68.	Míváte nápady nebo názory, které nejsou pro druhé	
69.	Cítit se nesvtj, nejistj mezi lidmi	
70.	V návalu lidí jako ve frontě, v obchodě, kině se cítit nepřijemně, nejistě	
71.	Pocíťoval vše jako návalu	
72.	Čerťky pocitu hrůzy nebo paniky	
73.	Přijídle nebo pít v přítomnosti lidí nepřijemný pocit	
74.	Dostávat se do častých sporů	

75.	Neopříjemný pocit nervozity, jste-li e samozřejmě	
76.	Druzí Vám nevědí nebo nevyjadřují dostatečné uznání za Vaše úspěchy či zasluby	
77.	Pocit samoty, osamělosti i když jste mezi lidmi	
78.	Pocit takového neklidu, nepokoje, že nemůžete ani klidně sedět	
79.	Pocit, že za nic nestojíte, v něčem nejste, nikam se nehodíte	
80.	Pocit jako by známé věci byly (dojem) podivné nebo neskutečné	
81.	Zlostně na něcoko pokřikovat, křičet nebo zlostně, vztekale házet, bouchat věcmi	
82.	Strach z omdlení na veřejnosti	
83.	Myslenky, že Vás lidé využijí či zneužijí, čáte-li tím příležitost, pokud se necháte	
84.	Míváte myšlenky sexuálního obsahu, které Vás silně obtěžují či znepokojují	
85.	Myslenky, že byste měl být potrestán za Vaše hříchy, přestupky nebo poklesky	
86.	Neopříjemný, tísnivý pocit, že musíte něco udělat, něco si zařídít, dát si udělat nějakou věc	
87.	Myšlenka, že se děje nebo se již stalo něco vážného, změna s Vaším tělem	
88.	Nechtít citovou blízkost k žádné osobě	
89.	Pocit viny	
90.	Dojem, že s Vaším myšlením, myšlenkami, rozumem není něco v pořádku	

HELLERŮV DOTAZNÍK SACHARIDOVÉHO BAŽENÍ

Na každou otázku odpovězte: **1 = SOUHLASÍ**
2 = NESOUHLASÍ

Č.	Otázka	Odpověď
1.	V průběhu odpoledne bývám unavený a/nebo hladový.	
2.	1 až 2 hodiny po hlavním jídle zahrnujícím zákusek mám chuť na další zákusek (sladkost).	
3.	Je pro mě těžší kontrolovat svůj příjem potravy po zbytek dne v případě, že jsem den zahájil sacharidovou snídaní, než v případě, kdy jsem měl ke snídani jen kávu nebo vůbec nic.	
4.	Pokud chci zhubnout, je pro mě snazší přes den vůbec nejíst než jíst během dne více malých porcí.	
5.	Jestliže začnu jíst sladkosti či potraviny obsahující škroby (sacharidy), mám vždy/často problém přestat.	
6.	Raději si dám běžné jídlo se zákuskem než jídlo bez zákusku (sladkosti).	
7.	Poté, co sním kompletní jídlo, mívám občas pocit, že bych si mohl dát celé jídlo znovu.	
8.	Jídlo obsahující pouze maso a zeleninu mě neuspokojí.	
9.	Pokud se cítím „na dně“, dort či jiné sladkosti mi udělají dobře.	
10.	Pokud jsou na stole brambory, chléb, těstoviny či zákusek, často vynechávám zeleninu nebo salát.	
11.	Po velkém jídle obsahujícím chléb, brambory, těstoviny nebo zákusek mám pocit ospalosti až omámení (slastného opojení), zatímco po jídle obsahujícím jen maso a salát cítím, že mám víc energie.	
12.	Pokud sám nejím, pohled na lidi, kteří jedí, mě rozčiluje (znervózňuje).	
13.	Občas mám problém jít spát bez toho, že bych něco před spaním snědl.	
14.	Někdy se v noci probudím a nemohu usnout, dokud si nedám něco k jídlu.	
15.	Než jdu na pozdní večeři k přátelům, raději si vždy něco předtím sním.	
16.	Myslím si o sobě, že jsem „skrytý“ jedlík.	
17.	V restauraci sním obvykle hodně chleba, dokonce ještě předtím, než je jídlo servírováno.	

CLONINGERŮV DOTAZNÍK TEMPERAMENTU A CHARAKTERU: MUŽI

V tomto testu naleznete různá tvrzení o tom, jak se lidí cítí, jaké mají postoje, zájmy a názory. Důležité je dotazník vyplnit tak, **jak se běžně**, normálně cítíte nebo uvažujete, nejde nám o situace, kdy se necítíte dobře nebo se naopak cítíte velmi dobře, např. máte velký úspěch. Ještě jednou, vyplňte dotazník tak, **jak se běžně, obvykle cítíte a chováte**. V dotazníku **nejdou** správné nebo špatné odpovědi.

Přečtete si každé tvrzení pečlivě, ale odpovídejte spíše rychle. Odpovězte i když si nejste úplně jistý(á) jak odpovědět. Vždy se rozhodněte, nakolik na Vás tvrzení „sedí“ (nakolik je pravdivé) nebo „nesedí“ (nepravdivé).

Odpovědi si vždy rozhodněte na této škále: **1 = ÚPLNĚ NEPRAVDIVÉ**

2 = SPÍŠE NEPRAVDIVÉ

3 = ANI PRAVDIVÉ, ANI NEPRAVDIVÉ (NĚCO MEZI)

4 = SPÍŠE PRAVDIVÉ

5 = ÚPLNĚ PRAVDIVÉ

č.		opověď
1.	Často zkouším nové věci jen tak pro zábavu nebo pro pocit vzrušení, i když si většina lidí myslí, že to je jen plýtvání časem.	
2.	Obvykle jsem si jistý, že všechno půjde dobře, a to i v situacích, kterých se většina lidí obává.	
3.	Mám často pocit, že jsem se stal obětí vnějších okolností.	
4.	Obvykle přijímám lidi takové, jací jsou, i když jsou úplně jiní než já.	
5.	Radši než jednoduchou práci mám takovou, která na mě klade vyšší nároky.	
6.	Často mám pocit, že můj život nemá skoro žádný účel nebo smysl.	
7.	Rád pomáhám najít řešení problémů tak, aby z toho každý vyšel dobře.	
8.	Obvykle se dychtivě pouštím do každé práce, kterou je třeba udělat.	
9.	V neznámých situacích pociťuji často strach a napětí, i když si ostatní myslí, že se není čeho obávat	
10.	Často dělám věci na základě svých momentálních pocitů, bez toho, abych pomyslel na to, jak jsem je dělal dříve.	
11.	Obvykle dělám věci svým způsobem, než abych přistoupil na přání jiných lidí.	
12.	Často mám silný pocit jednoty se vším kolem mě.	
13.	Udělal bych téměř cokoli, co je povoleno zákonem, abych zbohatl a byl slavný, i bych přitom ztratil důvěru mnoha svých starých přátel.	
14.	Jsem zdrženlivější a více se ovládám, než většina lidí.	
15.	Rád mluvím otevřeně o svých zkušenostech a pocitech se svými přáteli, místo abych si je schovával pro sebe.	
16.	Mám méně energie a unavím se rychleji, než většina lidí.	
17.	Málokdy cítím, že si mohu svobodně vybrat, co bych chtěl dělat.	
18.	Zdá se mi, že většině lidí dost dobře nerozumím.	
19.	Často se vyhýbám setkání s neznámými lidmi, protože s lidmi, které neznám, se cítím nejistě.	
20.	Rád jiným lidem co nejvíce vyhovím.	
21.	Často si přeji, abych byl chytřejší než ostatní.	
22.	Žádný úkol pro mě není tak těžký, abych se ho nepokusil zvládnout co nejlépe.	
23.	Často se spoléhám na to, že mé problémy za mě vyřeší někdo jiný.	
24.	Často utrácím peníze tak dlouho, až u sebe žádné nemám nebo dokud se nedostanu na účtu do mínusu.	
25.	Často zažívám ve chvílích odpočinku či uvolnění neočekávané záblesky pochopení a porozumění.	
26.	Moc se nestarám o to, zda mě mají druzí lidé rádi nebo zda schvalují věci, které dělám.	

27.	Obvykle se snažím získat pro sebe to, co chci, protože stejně není možné uspokojit všechny.	
28.	Nemám trpělivost s lidmi, kteří nepřijímají mé názory.	
29.	Často cítím takové souznění s přírodou, že se mi vše jeví jako součást jednoho živého procesu.	
30.	Když se mám setkat se skupinou cizích lidí, jsem ostýchavější než většina ostatních lidí.	
31.	Jsem citlivější (více se dojmu) než většina lidí.	
32.	Domnívám se, že většina věcí, kterým říkáme zázraky, je jen náhoda.	
33.	Když mě někdo jakýmkoliv způsobem zraní, obvykle se mu to snažím oplatit.	
34.	Moje činy jsou do velké míry určeny vlivy, které jsou mimo mou kontrolu.	
35.	Každý den se snažím přiblížit se o další krok ke svému cíli.	
36.	Prosím, zakroužkujte čtyřku, jedná se o ověřovací položku.	
37.	Jsem velice ambiciózní (ctižádnostivý, cílevědomý) člověk.	
38.	Obvykle zůstávám v situacích, které by většina lidí považovala za nebezpečné, klidný a vyrovnaný.	
39.	Myslím si, že není chytré pomáhat slabým lidem, kteří si nedovedou pomoci sami.	
40.	Když se k někomu zachovám nespravedlivě, nemám klid v duši, ani když se on zachoval nespravedlivě ke mně.	
41.	Lidé se mi obvykle svěřují s tím, jak se cítí.	
42.	Někdy mám pocit, jako bych byl součástí něčeho, co nemá žádné omezení či hranice v čase ani v prostoru.	
43.	Někdy cítím takové duchovní spojení s jinými lidmi, které ani nedovedu popsat slovy.	
44.	Mám rád, když lidé mohou dělat to, co chtějí, bez přísných pravidel a předpisů.	
45.	Když se mi něco nepovede, přiměje mě to k tomu, abych se snažil ještě víc.	
46.	Obvykle mám větší strach než většina lidí, že by se v budoucnu mohlo stát něco špatného.	
47.	Než se rozhodnu, obvykle si všechno dopodrobna promyslím.	
48.	Mám hodně špatných návyků, kterých bych se rád zbavil.	
49.	Jiní lidé mě příliš ovládají.	
50.	Rád druhým posloužím.	
51.	Obvykle dokážu, že mi druzí lidé věří, i když vím, že to, co říkám, je přehnané nebo nepravdivé.	
52.	Někdy jsem pociťoval, že můj život je řízen duchovní silou, která je silnější než jakákoliv lidská bytost.	
53.	Mám pověst někoho, kdo je velmi praktický a nejedná na základě citových pohnutek.	
54.	Silně mě dojímá, když na mě někdo citově působí (například mě požádá, abych pomohl postiženým dětem).	
55.	Obvykle jsem tak odhodlaný dosáhnout cíle, že pokračuji v práci ještě dlouho poté, co to ostatní lidé vzdali.	
56.	Zažil jsem chvíle velké radosti, při nichž jsem najednou měl hluboký pocit jednoty se vším, co existuje.	
57.	Vím, co chci v životě dělat.	
58.	Často se nedokážu vypořádat s problémy, protože prostě nevím, co mám dělat.	
59.	Raději peníze utracím, než šetřím.	
60.	Často se mi pro mé nadšení pro těžkou práci přezdívá „horlivec“.	
61.	Když jsem na rozpacích nebo když mě někdo poníží, rychle to překonám.	
62.	Rád usiluji o větší a lepší věci.	
63.	Než se rozhodnu změnit své zaběhané způsoby, jak něco dělat, potřebuji k tomu obvykle dostatek velmi dobrých praktických důvodů.	
64.	Téměř vždy zůstanu uvolněný a bezstarostný, i když skoro všichni ostatní mají strach.	
65.	Smutné písničky a filmy mě dost nudí.	

66.	Okolnosti mě často nutí k tomu, abych dělal věci proti své vůli.	
67.	Když je na mě někdo protivný, obvykle mu to rád oplatím tím samým.	
68.	Často mě to, co dělám, tak pohltí, že úplně zapomenou na všechno kolem – jako by neexistoval čas ani prostor.	
69.	Myslím, že můj život nemá žádný opravdový účel nebo smysl.	
70.	V neznámých situacích se často cítím stísněně a úzkostně, i když si ostatní myslí, že se vůbec není čeho bát.	
71.	Často se řídím svými instinkty, vnuknutími nebo intuicí („šestým smyslem“), aniž bych si vše dopodrobna promyslel.	
72.	Rád jsem ve všem, co dělám, nejlepší.	
73.	Často cítím silné duchovní nebo citové spojení se všemi lidmi kolem.	
74.	Obvykle se snažím představit si sám sebe v kůži toho druhého, abych jej mohl skutečně pochopit.	
75.	Zásady, jako je spravedlnost a čestnost, hrají v některých stránkách mého života malou roli.	
76.	Jsem pracovitější než většina lidí.	
77.	I když se většina lidí domnívá, že to není důležité, trvám na tom, aby se věci dělaly přesně a pořádně.	
78.	Téměř ve všech společenských situacích se cítím velmi jistě.	
79.	Moji přátelé nedokážou odhadnout, co cítím, protože se jim se svými osobními pocity neshodují často.	
80.	Dokážu se snadno svěřit se svými pocity ostatním.	
81.	Mám více energie a unávím se pomaleji než většina lidí.	
82.	Často přestanu s tím, co dělám, protože dostanu strach, a to i když mi mí přátelé říkají, že všechno půjde dobře.	
83.	Často si přeji, abych byl mocnější než ostatní.	
84.	Členové týmu zřídka kdy dostanou svůj spravedlivý díl.	
85.	Neustupuji ze své cesty proto, abych vyhověl ostatním lidem.	
86.	Ve společnosti cizích lidí nejsem vůbec plachý.	
87.	Většinu času trávím věcmi, které se jeví jako nezbytně nutné, ale pro mě nejsou skutečně důležité.	
88.	Myslím si, že náboženské a morální zásady, týkající se toho, co je správné a co špatné, by neměly mít velký vliv při rozhodování o obchodních záležitostech.	
89.	Často se snažím dát svá vlastní hodnocení stranou, abych mohl lépe pochopit, co prožívají druzí.	
90.	Mnoho mých návyků mi brání v tom, abych dosáhl cílů, které za něco stojí.	
91.	Osobně jsem se hodně obětoval pro to, aby se svět stal lepším místem k životu – např. jsem se snažil zabránit válce, chudobě a nespravedlnosti.	
92.	Trvá mi dlouho, než se sblížím s druhými lidmi.	
93.	Dělá mi radost, když mí nepřátelé trpí.	
94.	Práci začínám rád rychle, bez ohledu na její obtížnost.	
95.	Jiným lidem se často zdá, jako bych byl v jiném světě, protože si vůbec nevšímám věcí, které se dějí kolem mě.	
96.	Obvykle rád zůstávám nad věcí a stranou ostatních.	
97.	Při smutném filmu se rozpláču častěji než ostatní.	
98.	Z lehkého onemocnění nebo stresu (nadměrné zátěže) se dokážu vzpamatovat rychleji, než většina lidí.	
99.	Často mám pocit, jako bych byl součástí duchovní síly, na které závisí veškerý život.	
100.	Než si mohu důvěřovat v mnoha lákavých (svůdných) situacích, potřebuji hodně času na to, abych rozvinul své dobré návyky.	
101.	Prosím zakroužkujte jedničku, jedná se o ověřovací položku.	
102.	Rád dělám rychlá rozhodnutí, abych pohnul s tím, co je třeba udělat.	
103.	Obvykle si věřím, že dokážu snadno zvládnout věci, které by většina lidí považovala za nebezpečné (jako řídit rychle auto na mokré nebo zledovatělé vozovce).	
104.	Rád vymýšlím nové způsoby, jak něco dělat.	

105.	Raději peníze šetřím, než abych je utrácel za zábavu a podobné věci.	
106.	Zažil jsem pocit kontaktu s božskou a nádhernou duchovní silou.	
107.	Mám tolik chyb, že se proto nemám moc rád.	
108.	Většina lidí se zdá být vynalézavější než jsem já.	
109.	Často porušuji pravidla a předpisy, pokud se domnívám, že si tím pomůžu.	
110.	I když jsem mezi svými přáteli, raději se před nimi moc „neotvírám“.	
111.	Čím je práce nebo úkol těžší, tím jsem raději.	
112.	Často, když se podívám na nějakou obyčejnou věc, stane se něco nádherného – dostanu pocit, jako bych ji viděl poprvé.	
113.	Vždy, když mám udělat něco nového a pro mě neznámého, pociťuji napětí a obavy.	
114.	Rád se pustím do práce na jakémkoliv přiděleném úkolu.	
115.	Moje vůle je příliš slabá na to, abych dokázal překonat silné pokušení, i když vím, že v důsledku toho budu trpět.	
116.	Když se cítím rozrušený, obvykle jsem raději s přáteli, než když jsem ponechán sám sobě.	
117.	Často dokážu víc, než ode mě lidé očekávají.	
118.	Náboženské zkušenosti mi pomohly porozumět skutečnému smyslu mého života.	
119.	Obvykle se snažím víc, než většina lidí, protože chci obstát co nejlépe.	
120.	Prosím zakroužkujte pětku, jedná se o ověřovací položku.	
121.	Obvykle mám větší sebedůvěru a více energie než většina lidí, dokonce i po kratší nemoci nebo stresu (nadměrném napětí).	
122.	Když se neděje nic nového, začnu se obvykle poohlížet po něčem vzrušujícím nebo napínavém.	
123.	Než se rozhodnu, rád si všechno pořádně promyslím.	
124.	Lidé, kteří se mnou mají co do činění, se musí naučit, jak dělat věci mým způsobem.	
125.	S většinou lidí navážu vřelý osobní vztah.	
126.	Často se o mě mluví jako o tom, kdo dokáže více než ostatní.	
127.	Raději bych si četl knihu, než bych hovořil o svých pocitech s jinou osobou.	
128.	Lidem, kteří mě zranili, to s chutí odplatím.	
129.	Když něco nefunguje tak, jak jsem si to představoval, spíše to vzdám, než abych v tom delší dobu pokračoval.	
130.	Jiní lidé se ke mně po citové stránce mohou snadno přiblížit.	
131.	Asi bych zůstal vstřícný a uvolněný při setkání se skupinou cizích lidí, i kdyby mi bylo řečeno, že nejsou přátelští.	
132.	Prosím zakroužkujte dvojku, jedná se o ověřovací položku.	
133.	Všeobecně nemám rád lidi, kteří mají odlišné názory než já.	
134.	Než se pustím do nějakého projektu, obvykle si dám trochu načas.	
135.	Obvykle trochu přeháním, když vyprávím zábavnou historku nebo si chci z někoho trochu vystřelit.	
136.	Je pro mě hodně těžké přizpůsobit se změnám v tom, jak něco dělám, protože hned pociťuji napětí, únavu a obavy.	
137.	Jsem větší perfekcionista (dělám věci pořádněji) než většina lidí.	
138.	Lidé si o mně myslí, že jsem příliš nezávislý, protože nedělám to, co po mně chtějí.	
139.	Oproti většině ostatních lidí dokážu lépe šetřit peníze.	
140.	Když nějaká práce zabere více času, než jsem předpokládal, často ji vzdám.	
141.	Jestli je něco dobré nebo špatné, je jen věcí názoru.	
142.	Často se toho od jiných lidí hodně naučím.	
143.	Věřím, že celý život závisí na nějakém duchovním řádu nebo síle, kterou nelze zcela vysvětlit.	
144.	Když si nedám velký pozor, často se mi něco pokazí.	
145.	Novými myšlenkami a činnostmi se nadchnu pomaleji než jiní lidé.	
146.	Asi bych toho dokázal víc, ale nevidím důvod, proč bych se měl honit víc, než je nutné.	

147.	Obvykle se straním situací, kde bych se měl setkat s neznámými lidmi, i když jsem byl ujistěn, že budou přátelští.	
148.	Často se cítím být v tak těsném spojení s lidmi kolem, že to vypadá, jako by nás nic neoddělovalo.	
149.	Ve většině situací jsou mé přirozené reakce založeny na dobrých návycích, které jsem si osvojil.	
150.	Často musím přestat s tím, co dělám, protože se začnu obávat, že by se něco mohlo pokazit.	
151.	Často se o mně říká, že jsem „mimo“, protože se tak zaberu do toho, co dělám, že ztratím poněti o všem kolem.	
152.	Často beru stejný ohled na pocity druhých lidí jako na své vlastní.	
153.	Často se o mně říká, že nedokážu dotáhnout věci do konce.	
154.	Většinou bych raději dělal věci, které jsou trochu riskantní (jako řídit auto do prudkých kopců a ostrých zatáček), než být pár hodin v klidu a nečinnosti.	
155.	Někteří lidé si myslí, že jsem moc skoupý na peníze nebo že je nerad vydávám.	
156.	Mám mnohem raději „vyzkoušené a osvědčené“ způsoby, jak něco dělat, než zkoušení „nových a vylepšených“ způsobů.	
157.	Často dělám věci na ochranu rostlin a zvířat před vyhynutím.	
158.	Často dělám věci až do svého vyčerpání nebo se snažím udělat víc, než skutečně dokážu.	
159.	Když jsem přichycen při tom, že něco dělám špatně, nedokážu se z toho dost dobře vykrotit.	
160.	Opakováním jsem si vypěstoval dobré návyky, které jsou silnější než většina okamžitých popudů nebo přesvědčení.	
161.	Myslím si, že v budoucnu mě potká velké štěstí.	
162.	Rychle se otevři druhým lidem, i když je moc dobře neznám.	
163.	Když se mi něco hned napoprvé nepodaří, dám si za úkol se to naučit.	
164.	Aby člověk uspěl v obchodu, nemusí být nečestný.	
165.	Při rozhovoru jsem daleko lepší posluchač než řečník.	
166.	Práce, kde bych nemohl být ve styku s lidmi, by mě neuspokojovala.	
167.	Moje postoje jsou většinou ovlivněny vlivy, které nemám pod kontrolou.	
168.	Často si přeji, abych byl silnější než ostatní.	
169.	Často si musím dát „šlofika“ nebo si odpočinout, protože se rychle unavím.	
170.	Nerad říkám lži, i když by to byla takzvaná lež z milosti.	
171.	Bez ohledu na jakékoli dočasné potíže, které musím překonat, vždycky myslím na to, že se to obrátí k lepšímu.	
172.	Jen s obtížemi utrácím peníze za své věci, dokonce i tehdy, když mám hodně našetřeno.	
173.	Často ze sebe vydám to nejlepší za obtížných okolností.	
174.	Raději si nechávám své problémy pro sebe.	
175.	Mám živou představivost.	
176.	Raději jsem doma, než abych cestoval nebo objevoval nová místa.	
177.	Vřelá přátelství s jinými lidmi jsou pro mě velice důležitá.	
178.	Často si přeji, abych zůstal navždy mladý.	
179.	Když mám podepsat nějaké papíry, všechno si nejdříve podrobně přečtu.	
180.	Myslím si, že při setkání s cizími lidmi bych zůstal klidný a vyrovnaný, i kdyby mi bylo řečeno, že se na mě zlobí.	
181.	Myslím si, že je důležitější snažit se pochopit druhé a soucítit s nimi, než být na ně tvrdý a přísný.	
182.	Často si přeji, abych měl zvláštní schopnosti, jako třeba Superman.	
183.	Rád se podělím o to, co jsem se naučil, s druhými lidmi.	
184.	Obvykle se na těžkou situaci dívám jako na příležitost nebo výzvu.	
185.	Většina lidí, které znám, se stará jen o sebe, bez ohledu na to, zda to zraní někoho jiného.	

186.	Když se mám zotavit po kratší nemoci nebo vypětí, potřebuji hodně odpočinku, podpory nebo ujištění.	
187.	Vím, že existují určité zásady pro život, které nikdo nemůže porušit bez toho, aby za to nakonec nepykal.	
188.	Nechci být bohatší než ostatní.	
189.	Rád začínám práci pomalu, i když je jednoduchá.	
190.	Rád bych riskoval vlastní život pro to, aby byl svět lepší.	
191.	Když si mé práce nikdo nevšímá, mé odhodlání uspět se ještě zvýší.	
192.	Často si přeji, abych dokázal zastavit běh času.	
193.	Velice nerad se rozhoduji jen na základě svého prvního dojmu.	
194.	Raději bych byl sám, než se zabývat problémy jiných lidí.	
195.	Nechci být obdivován víc než jiní lidé.	
196.	Potřebuji od druhých lidí velkou pomoc, abych si vypěstoval dobré návyky.	
197.	Rád udělám svou práci rychle, a pak se ještě přihlásím o další.	
198.	Je pro mě těžké tolerovat (snášet) lidi, kteří jsou jiní než já.	
199.	Když mě někdo zraní, namísto odplaty jsem k němu radši vlídný.	
200.	Jsem opravdu rád, když mám co na práci.	
201.	Snažím se co možná nejvíce spolupracovat s ostatními.	
202.	Často jsem díky své ctizádosti a tvrdé práci úspěšný.	
203.	Obvykle je pro mě snadné mít rád lidi, kteří vyznávají odlišné hodnoty než já.	
204.	Dobré návyky se pro mě staly mou „druhou přirozeností“ – téměř vždy se spustí automaticky a samovolně.	
205.	Hrozně nerad měním způsob, jak něco dělám, i když mi hodně lidí říká, že existuje nový a lepší způsob, jak to udělat.	
206.	Myslím, že není moudré věřit tomu, co nemůže být vědecky vysvětleno.	
207.	Kvůli úspěchu jsem odhodlán přinést mnoho obětí.	
208.	Rád si představuji, jak mí nepřátelé trpí.	
209.	Prosím zakroužkujte trojku, jedná se o ověřovací položku.	
210.	Při všem, co dělám, věnuji velkou pozornost detailům (jednotlivostem, drobnostem).	
211.	Obvykle se mohu svobodně rozhodnout, co budu dělat.	
212.	Často se tak zaberu do toho, co dělám, že na chvíli zapomenu, kde jsem.	
213.	Jsem rád, když jiní lidé vědí, že mi na nich opravdu záleží.	
214.	Většinou bych chtěl dělat něco riskantního (jako létat na rogalu nebo skákat padákem), než abych několik hodin musel zůstat v klidu a nečinnosti.	
215.	Protože často utrácím peníze z nějakého chvilkového popudu, těžko je dokážu ušetřit – dokonce i na takové věci, jako je dovolená.	
216.	Často se podvolím přání svých přátel.	
217.	Neobávám se nějakých hrozných věcí, které by se mohly stát v budoucnu.	
218.	Lidé si ke mně chodí často pro pomoc, pochopení a porozumění.	
219.	Většinou rychle odpustím každému, kdo mi ublížil.	
220.	Myslím, že mé současné přirozené reakce jsou obvykle shodné s mými zásadami a dlouhodobými cíli.	
221.	Raději počkám, až se toho, co se má udělat, ujme někdo jiný.	
222.	S potěšením nakupuji věci pro sebe.	
223.	Měl jsem zážitky, které mi natolik objasnilly mou roli v životě, že jsem z toho byl velice šťastný a rozrušený.	
224.	Obvykle respektuji (ohlížím se na) názory druhých.	
225.	Mé chování se řídí určitými cíli, které jsem si v životě vytýčil.	
226.	Je obvykle hloupé podporovat úspěch jiných lidí.	
227.	Často si přeji, abych mohl žít věčně.	
228.	Když někdo poukáže na mé chyby, pracuji o to víc, abych je napravil.	
229.	Nevzdám to, co dělám, jen kvůli dlouhému sledu neočekávaných nezdarů.	

230.	Ve všem, co se pokouším dělat, mám obvykle štěstí.	
231.	Přeji si, abych vypadal lépe, než ostatní.	
232.	Zprávy o mystických zážitcích odráží pravděpodobně jen toužebná přání.	
233.	Práva jedince jsou důležitější než potřeby jakékoliv skupiny.	
234.	Nepoctivost způsobí problémy jen tehdy, necháte-li se přichytit.	
235.	Dobré návyky mi usnadňují dělat věci tak, jak chci.	
236.	Za mé problémy mohou obvykle jiní lidé a nepříznivé podmínky.	
237.	Obvykle dokážu zůstat „v chodu“ celý den, aniž bych se k tomu musel nutit.	
238.	Ve všem, co dělám, chci být nejlepší.	
239.	Než se rozhodnu, <u>skoro pokaždé</u> promyslím všechny skutečnosti dopodrobna, i když po mně ostatní vyžadují rychlé rozhodnutí.	
240.	Když je zapotřebí něco udělat, rychle se přihlásím.	

PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

Kapitoly v monografiích

1. **Brunerová L**, Rychlík I.: Edukace pacientů s diabetickou nefropatií. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 276-278.
2. Rychlík I, **Brunerová L**: Kardiovaskulární komplikace u pacientů s diabetickou nefropatií. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 162-186.
3. Berdych M, Rychlík I, **Brunerová L**: Infekce močových cest u diabetiků. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 255-261.
4. Handlová R, **Brunerová L**: Oční komplikace a diabetická nefropatie. In: Horizonty diabetologie díl 2 – Onemocnění ledvin u diabetes mellitus, pořadatelé Rychlík I, Tesař V. Tigis. 2005, s. 274-282.
5. **Brunerová L**: Co je diabetes? In: Netradiční plodiny pro diabetiky, Fernández E, Viehmannová I et al. Grada. 2010, s. 9-12.
6. **Brunerová L**: Diabetes a poruchy příjmu potravy, kapitola v monografii Spektrum poruch příjmu potravy, Papežová H. ed., Grada, 2010, str. 267-275.
7. **Brunerová L**, Brož J. Ženy, diabetes mellitus a inzulinová senzitivita s ohledem na věk, fázi menstruačního cyklu a graviditu Diabetologie 2013. Kvapil M.(ed.) Triton. 2013, Praha.

Publikace s IF, které jsou podkladem dizertace

1. **Brunerová L**, Potocková J, Horáček J, Kopřivová H, Řehula M Anděl M. Sublingual apomorphine as a neuroendocrine probe. Psychiatry Res. 2012; 198(2): 297-299.
2. **Brunerová L**, Potockova J, Horacek J, Suchy J, Andel M. Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. Neuroendocrinology. 2013; 97: 132-138.
3. **Brunerová L**, Smejkalová V, Potocková J, Andel M: Comparison of the influence of high fat diet enriched in MUFA and diabetic diet on metabolic parameters in type 2 diabetic patients and obese nondiabetic subjects Diabet Med. 2007 May;24(5):533-40.

Publikace bez IF, které jsou podkladem dizertace

1. **Brunerová L**, Anděl M.: Regulace příjmu potravy I. DMEV. 2013; 16 (1): 15-23.
2. **Brunerová L**, Anděl M.: Regulace příjmu potravy II. DMEV. 2013, 16 (2): 93-105.
3. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Anděl M. Dietní léčba pacientů s diabetem. Remedia. 2011; 21(1): 54-58.
4. Anděl M, **Brunerová L**, Popová L, Šmejkalová V, Potočková J: Diabetic diet and reduction diet are worthy of a basic discussion of their paradigms. Vnitř Lek. 2004 ; 50(5):363-70.

Publikace s IF bez vztahu k tématu dizertace

1. Vernerová Z, Rychlík I, **Brunerová L**, Dvořáková L, Pavelková A, Šebesta I: An unusual cause of renal amyloidosis secondary to gout – the first description of familiar occurrence. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2006;25(9-11):1305-8.
2. Bazalová Z, Rypáčková B, Brož J, **Brunerová L**, Polák J, Rušavý Z, Trešlová L, Anděl M. Investigation of the effects of treatment planning variables in small animal radiotherapy dose distributions. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 88(2):132-8. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.005.
3. Demová H, Bolečková J, Rose D, Koppel H, Procházka B, **Brunerová L**, Rychlík I, Cerna M.: Gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. Central European Journal of Biology, 2012, 7(2): 210-218. ISSN 1895-104X. DOI: 10.2478/s11535-012-0003-x.

Publikace bez IF bez vztahu k tématu dizertace

1. **Brunerová L**, Anděl M: Ekonomické náklady syndromu diabetická noha v mezinárodním srovnání. DMEV, 2002, 3: 153-156
2. **Brunerová L**, Anděl M: Kalkulace nákladů na léky, zdravotní materiál, některé vybrané léčebné výkony a služby sociální oblasti u pacientů se syndromem diabetická noha. Vnitřní lékařství, 2003,49:457-464
3. **Brunerová L**, Bartáková H, Jankovská M, Kozák T, Anděl M: Buddův-Chiariho syndrom u pacientky s primární trombocytémií řešený pomocí TIPS. ČLČ, 2004, 143: 198-201
4. Anděl M, **Brunerová L**, Popová L, Šmejkalová V, Potočková J: Diabetic diet and reduction diet are worthy of a basic discussion of their paradigms. Vnitř Lek. 2004 May;50(5):363-70.
5. **Brunerová L**, Rychlík I, Bartáková H, Gregor P, Anděl M: Akutní myokarditida manifestující se obrazem transmurálního infarktu myokardu provázená akutním renálním selháním. Vnitř. Lek; 2005, 1: 106-111
6. Bartáková H, **Brunerová L**, Anděl M: Pneumologická problematika u pacientů s diabetes mellitus. Vnitř Lek.. 2005, 51(5): 566-577.
7. **Brunerová L**, Trešlová L, Průhová Š, Vosáhlo J, Brož J, Lebl J, Anděl M: Glibenklamid místo inzulínu: nová šance pro pacienty s MODY 3 – kazuistika, Vnitř lek, 2006, 52 (3):275-279
8. Rychlík I, **Brunerová L**: Diabetická nefropatie, Postgraduální medicína, 2006, 8 (2):200-206.
9. **Brunerová L**, Brož J, Průhová Š, Lebl J, Anděl M: Maturity Diabetes of the Young 3, DMEV, 2006, 9(2):57-61
10. **Brunerová L**, Herold M: HRT a kardiovaskulární systém. Medical Tribune, 2006, 17: 20
11. **Brunerová L**, Rychlík I: Diabetická nefropatie a antihypertenzní léčba. Lékařské listy, 2006, 17: 31-32.
12. Brož J, **Brunerová L**, Šilhová E, Macharáček D: Samostatná titrace inzulínu glargine u pacienta s diabetes mellitus 2.typu léčeného intenzifikovaným inzulínovým režimem. Kazuistiky v diabetologii. 2007; 1:54-56.
13. Anděl M, **Brunerová L**, Kraml P, Hašpicová M, Macharáček D: Postprandiální hyperglykemie její kardiovaskulární riziko. Kardiologie v primární péči. 2007;2:2-4.
14. Anděl M, **Brunerová L**, Novák J, Hašpicová M, Trešlová L: Diabetes mellitus: současný pohled na patogenezi, klasifikaci a léčbu. Neurologie pro praxi, 2007; 8: 49-54.
15. **Brunerová L**: Novinky v léčbě diabetu. NEUMM. 2008;1: 18-21
16. **Brunerová L**, Bartáková H.: Asthma bronchiale u diabetika 1.typu: současný výskyt Th1 a Th2 choroby nebo projev orgánové komplikace? Farmakoterapie. 2008,1: 7-10.
17. **Brunerová L**, Sotorník R.: Primární hyperparathyreóza manifestovaná desetiletou anamnézou vředové choroby gastroduodenální. Kazuistiky v diabetologii. 2008; 6(3): 30-31
18. **Brunerová L**: Diabetická osteopatie. NEUMM. 2009: 1-2:71-73.
19. Brož J, Šilhová E, **Brunerová L**, Mokrý J: Intenzifikovaný režim s analogy inzulínu ke snížení rizika hypoglyémie při sportování u pacienta s diabetes mellitus 1.typu. Kazuistiky v diabetologii – supplementum 1. 2009 (7): 16-18.
20. **Brunerová L**, Sotorník R: Klinefelterův syndrom – neobvyklá příčina gynekomastie. Kazuistiky v diabetologii. 2010, 1: 32-34.
21. **Brunerová L**, Valentová A: Kongenitální adrenální hyperplázie jako příčina hirsutismu a androgenní alopecie u starší pacientky. Kazuistiky v diabetologii. 2010. 2: 42-45.
22. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Anděl M. Dietní léčba pacientů s diabetem. Remedia. 2011; 21(1): 54-58.
23. Hachová A, **Brunerová L**, Gregor P. Cardiac symptoms in a patient with Addison's disease and hypothyreosis on the basis of autoimmune polyglandular syndrome type II. Vnitř Lek. 2012; 58(6):473-6

-
24. **Brunerová L.**: Postavení bisfosfonátů v léčbě osteoporózy. *Klimakterická medicína*, 2013; 1(18): 7-11.
 25. **Brunerová L, Šmejkalová V, Suchý J.** Výživa ve sportu. *Medical Tribune*. 2013; 9(6): C2.

Abstrakta v časopisech a sbornících:

Publikace v zahraničních sbornících – prezentace ze zahraničních kongresů:

1. Rychlik I, **Brunerova L**, Nehezova K: The value of ambulatory blood pressure monitoring (ABMP) in dialysis patients. Prezentováno na 12th Assisi European meeting on cardioneurology. Assisi 13.15.3.2008. *Cardioneurology* (editors: Timio M, Wizemann V, Venanzi S), Nuova Editoriale Bios. ISBN 978-88-6093-033-2; 2008; 331-333.
 2. **Brunerova L**, Sotornik R, Rychlik I: Primary hyperaldosteronism-the results of out-patient screening. Prezentováno na 12th Assisi European meeting on cardioneurology. Assisi 13.15.3.2008. *Cardioneurology* (editors: Timio M, Wizemann V, Venanzi S), Nuova Editoriale Bios. ISBN 978-88-6093-033-2; 2008; 157-159.
 3. Rychlik I, **Brunerova L**, Ronova P, Potockova J, Kmentova T, Portova M: When to measure blood pressure at the beginning of hemodiafiltration session? Prezentováno na 12th Assisi European meeting on cardioneurology. Assisi 13.15.3.2008. *Cardioneurology* (editors: Timio M, Wizemann V, Venanzi S), Nuova Editoriale Bios. ISBN 978-88-6093-033-2; 2008; 339-341.
 4. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M: Comparison of isocaloric high fat diet enriched with monounsaturated fatty acids and conventional diet on metabolic parameters. A pilot study. – prezentováno na 2nd International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Barcelona, Spain, April 25-28, 2007. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007; Vol 4, Suppl 1: S142-S143.
 5. **Brunerova L**, Potockova J, Horacek J, Andel M: Food preference, central serotonergic activity, depression and insulin resistance in obese and lean healthy men: a pilot study. Prezentováno na 9th European Congress of Endocrinology 28th April-2nd May 2007. *Endocrine Abstracts*. 2007, vol 14:P520
 6. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M: Comparison of isocaloric high fat diet rich in monounsaturated fat and conventional diet on metabolic parameters and adiponectin levels in obese and type 2 diabetic patients. Prezentováno na 30th Congress of ESPE, Florence, Italy 13-16 Sept 2008. Publikováno *Clinical Nutrition Supplements*. 2008, Vol. 3, Suppl. 1:124.
 7. **Brunerová L**, Potockova J, Horáček J, Anděl M: Relationship between food preference, depression and insulin resistance in healthy men. Prezentováno na 7th EFIM Congress 7.-10.5.2008 v Římě.
 8. **Brunerová L**, Potockova J, Horáček J, Anděl M: Relationship between food preference, depression and insulin resistance in healthy men. Prezentováno na TPE Congress, 5.-8. Nov 2008. Budapest.
 9. **Brunerova L**, Smejkalova V, Potockova J, Andel M: Comparison of metabolic effect of isocaloric conventional diet and high fat diet rich in monounsaturated fatty acids. *Nutrition*. 2009. 25:244
 10. **Brunerová L**, Sotornik R, Rychlík I: Primary hyperaldosteronism: results of outpatient screening. *Eur J Int Med*. 2009; Vol 20, Suppl.1: S190. Prezentováno na VIII. Congress of EFIM 27.-30.5.2009 Istanbul. ISSN 0953-6205.
 11. **Brunerová L**, Potocková J, Horáček J, Anděl M: Relationship between metabolic parameters and central dopaminergic activity in healthy men. *Endocrine abstracts*. 2010, vol. 22: str. P633, prezentována jako přednáška na 12th European Congress of Endocrinology, 24-28th April 2010, Prague, Czech Republic
 12. **Brunerová L**, Smejkalová V, Potockova J, Andel M.: Acute metabolic effects of high monounsaturated fat diet and conventional diet in healthy men and type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2011. 27: 126. Prezentováno jako přednáška na kongresu SKVIMP 18.-20.2.2010
 13. **Brunerová L**, Potocková J, Horáček J, Anděl M: Is there a relationship between depression, food preference and insulin resistance? Presentováno jako přednáška na 2nd INTACT Symposium, VIII. Mezinárodní konference o poruchách příjmu potravy a obezitě. 3.-5.3.2011 v Praze, str. 58-60 ve Sborníku abstrakt
-

-
14. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Does central dopaminergic activity influence metabolic parameters? Prezentováno jako poster na 47th AESD, Lisabon 12.-16-9-2011, Diabetologie, 2011: 54, suppl. 1 S288.

Abstrakta z českých kongresů:

1. Bakalář B, Anděl M, Pachel J., Otáhal M, **Brunerová L**, Duška F, Štěpánek K: ovlivnění inzulinové rezistence podváním alanylglutaminu polytraumatizovaným. Nutriční a metabolická podpora u kritických stavů a orgánového selhávání. ČLS JEP, Praha 2001: 177-179
2. Bakalář B, Anděl M, Pachel J., Otáhal M, **Brunerová L**, Duška F, Štěpánek K: Podávání dipeptidu alanylglutaminu v dávce 0,83g/kg tělesné hmotnosti/den snižuje stupeň inzulinové rezistence u nemocných s polytraumatem. XXXVII. Diabetologické dny v Luhačovicích, 21.4.2001
3. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Duška F, Romanová H, Anděl M: Vliv vysokotukové diety obohacené MUFA a diabetické diety na redukcii hmotnosti a metabolické parametry u obézních a diabetiků 2.typu – XL. Diabetologické dny v Luhačovicích. DMEV, 2004 (7), Suppl. 1: 12
4. Šmejkalová V, **Brunerová L**, Potočková J, Duška F, Romanová H, Anděl M: Kompozice vysokotukové diety s vyšším zastoupením MUFA a compliance při jejím užívání – poster – XL. Diabetologické dny v Luhačovicích. DMEV, 2004 (7), Suppl. 1: 43
5. Kraml P, Syrovátka P, **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Ferritin a inzulinová rezistence – poster – XL. Diabetologické dny v Luhačovicích. DMEV, 2004 (7), Suppl. 1: 29
6. Kraml P, Syrovátka P, **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Ferritin and insulin resistance – poster EASD 2004 Diabetologia, 2004, 47, Suppl 1, poster 628
7. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Porovnání vlivu redukční vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a diabetické diety na rizikové faktory aterosklerózy u obézních a diabetiků 2. typu. DMEV, 2004, 7, suppl 3: 19-20
8. **Brunerová L**, Trešlová L, Průhová Š, Vosáhlo J, Brož J, Lebl J, Anděl M: Glibenklamid místo inzulínu: nová šance pro (mladé) pacienty s diabetem MODY 3 (kazuistika). DMEV, 2005, 8 Suppl. 1: 13 – prezentace na XLI. Diabetologických dnech v Luhačovicích 21.-23.4.2005
9. **Brunerová L**, Trešlová L, Brož J, Průhová Š, Vosáhlo J, Lebl J, Anděl M: Glibenclamide instead of insulin – a new chance for young patients with MODY3. DMEV, 2005, 8 Suppl. 2:11-12 – prezentace na MESPE 11.-12.11.2005 v Mikulově
10. Rychlík I, **Brunerová L**, Romžová M, Kohutová A: Porovnání kardiovaskulárního rizika diabetiků 2.typu s renální insuficiencí na podkladě diabetické nefropatie nebo vaskulární nefrosklerózy – prezentováno na XLII. Diabetologických dnech v Luhačovicích 20.-22.4.2006. DMEV, 2006, 9, suppl. 2:42
11. **Brunerová L**, Trešlová L, Průhová Š, Lebl J, Anděl M: Glibenklamid – šance pro nespolupracující pacienty s MODY 1? – prezentováno na 3. Hradeckém postgraduálním kurzu v endokrinologii 18.-20.5.2006 v Hradci Králové, 3.postgraduální kurzu v endokrinologii, Program + sborník abstrakt. 2006. str. 138-139.
12. Rychlík I, **Brunerová L**, Romžová M, Kohutová A: Porovnání kardiovaskulárního rizika diabetiků 2.typu s renální insuficiencí na podkladě diabetické nefropatie nebo vaskulární nefrosklerózy – prezentováno na Nefrologickém kontresu
13. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi potravní preferencí, depresí a inzulinovou rezistencí u zdravých mužů. Pilotní studie. – prezentováno na 29. Endokrinologických dnech v Ružomberku 21.-23.9.2006. DMEV, 2006, (9), 3:128.
14. **L. Brunerová**, V. Šmejkalová, J. Potočková, M. Anděl: Vliv izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami na vybrané rizikové faktory aterosklerózy. Pilotní studie. – prezentováno na X.kongresu o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 7.-9.12.2006. Vnit. Lek.2006,52:1217
15. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Porovnání vlivu izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a diabetické diety na vybrané metabolické para-

-
- metry u obézních a diabetiček 2.typu. – prezentována na 43. Diabetologických dnech v Luhačovicích 19.-21.4.2007. DMEV Suppl. 2007;1: 15.
16. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi potravní preferencí, depresí a inzulínovou rezistencí u zdravých mužů. Pilotní studie. – prezentována na 43. Diabetologických dnech v Luhačovicích 19.-21.4.2007. DMEV Suppl. 2007;1: 28
 17. **Brunerová L**, Kopřivová H, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Odpověď prolaktinu a růstového hormonu v apomorfínovém testu se sublinguálním apomorfínem u mladých zdravých mužů. Pilotní studie. – prezentována na XXVIII. Imunoanalytických dnech 1.-3.4.2007, České Budějovice. Sborník abstrakt. 52-53.
 18. Bartáková H, **Brunerová L**: Závažná kombinovaná porucha acidobazické rovnováhy (metabolická alkalóza a respirační acidóza) u alkoholika s CHOPN řešená umělou plicní ventilací – prezentováno na Pneumologickém kongresu v Hradci Králové 4/2007.
 19. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Relationship between food preference, depression and insulin resistance in healthy men. A pilot study. New frontiers in the Research of PhD Students. Hradec Králové 29.11.-1.12.2007. S 14-15.
 20. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Srovnání účinku izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety na vybrané metabolické parametry a plazmatický adiponektin. – prezentováno na XI. Kongresu o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn 6.-8.12.2007. Vnitřní lék. 2007;53,12: 1343.
 21. **Brunerová L**, Šmejkalová V: Interakce léků a potravin. Prezentováno na XXIV. Kongresu SKVIMP. 28.2.-1.3.2008 v Hradci Králové. Sborník (editoři: Sobotka, Těšínský, Vaňková), Nucleus. 2008. ISBN 978-80-87009-39-0. str. 91-92.
 22. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Srovnání metabolických účinků izokalorické konvenční a vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami. Prezentováno na XXIV. Kongresu SKVIMP. 28.2.-1.3.2008 v Hradci Králové. Sborník (editoři: Sobotka, Těšínský, Vaňková), Nucleus. 2008. ISBN 978-80-87009-39-0. str. 36
 23. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi výsledky neuroendokrinních funkčních testů a inzulínovou rezistencí u zdravých mužů. Prezentováno na XLIV. Diabetologických dnech v Luhačovicích 17.-19.4.2008: DMEV. 2008; suppl. 1: 24
 24. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Vliv izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami na vybrané metabolické parametry a plazmatický adiponektin. Prezentováno na XLIV. Diabetologických dnech v Luhačovicích 17.-19.4.2008: DMEV. 2008; suppl. 1: 30.
 25. **Brunerová L**, Sotorník R: Primární hyperparathyreóza manifestovaná 10-letou anamnézou vředové choroby gastroduodenální. Prezentováno na IV. Hradeckém postgraduálním kurzu v endokrinologii. 15.-17.5.2008. Sborník (editor Čáp J), Nucleus HK. ISBN 978-80-87009-47-5; 2008: 95-96
 26. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Srovnání akutních metabolických účinků vysokotukové a konvenční diety. Pilotní studie. Prezentováno na XII. Kongresu o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn 11.13.12.2008. Vnit. Lek. 2008, 12: 1224.
 27. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: porovnání akutních metabolických účinků vysokotukové a konvenční diety. Pilotní studie. Prezentováno na 45. Diabetologických dnech v Luhačovicích 23.-25.4.2009. DMEV. Suppl. 1. 2009:17.
 28. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Akutní metabolické účinky vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami. Vnitřní Lek. 2009; 12:P1. Prezentováno na XIII. Kongresu o ateroskleróze 10.-12.12.2009 Špindlerův Mlýn
 29. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Akutní metabolické účinky vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety u zdravých mužů a diabetiků 2.typu. Prezentováno na XXVI. Mezinárodním kontresu SKVIMP 18.-20.2.2010, Hradec Králové. Str. 35 ve sborníku.
 30. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Potočková J, Anděl M: Akutní metabolické účinky vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety u zdravých a diabetiků 2.typu.
-

-
- DMEV, 2010, suppl. 1: 17. Presentováno jako přednáška na XLVI. Diabetologických dnech v Luhačovicích, 22.-24.4.2010.
31. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Vztah mezi metabolickými parametry a centrální dopaminergní aktivitou u zdravých mužů. DMEV, 2010, suppl. 1: 23. Presentováno jako přednáška na XLVI. Diabetologických dnech v Luhačovicích, 22.-24.4.2010.
 32. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M: Ovlivňuje centrální dopaminergní tonus rizikové faktory aterosklerózy? Presentováno jako přednáška na XIV. Kongresu o ateroskleróze ve Šp. Mlýně 9.-11.2010
 33. **Brunerová L**, Potočková j, Horáček J, Anděl M: Ovlivňuje centrální serotonin a dopamin jídelní chování a metabolické parametry? Presentováno jako vyzvaná přednáška na 38. etologické konferenci v Kostelci nad Černými lesy 9.-12.11.2011, str. 21 ve Sborníku přednášek a abstrakt
 34. **Brunerová L**: Potravní preference, anxióza, deprese. Presentováno jako přednáška na XXVIII. Mezinárodním kongresu SKVIMP 1.-3.3.2012 v Hradci Králové. Publikováno ve sborníku prezentací, vydal Euroverlag, v Plzni 2012, str. 69-70.
 35. **Brunerová L**, Potočková J, Šmejkalová V, Horáček J, Anděl M. Osobnost a potravní preference – studie s funkční magnetickou rezonancí, presentováno jako přednáška na XLVIII. Diabetologických dnech v Luhačovicích, 18.-20.4.2012. DMEV, 2012, 15, suppl. 1: str.26
 36. **Brunerová L**, Potočková J, Horáček J, Anděl M.: Ovlivňuje centrální dopaminergní tonus metabolické parametry? Presentováno na XXXV. Endokrinologických dnech v Bratislavě 4.6-10.2012 jako přednáška. DMEV, 2012: 15/3: str. 4
 37. **Brunerová L**, Šmejkalová V, Suchý J.: Výživa ve sportu. Presentováno jako přednáška na XXIX. Mezinárodní kongres SKVIMP, 7.-9.3.2013 v Hradci Králové. Publikováno ve Sborníku prezentací VVIX. Mezinárodní kongres SKVIMP, 2013, Euroverlag: str. 51-53, ISBN 978-80-7177-975-9