

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Neuronální okruhy příjmu potravy jako možný cíl terapie
antiobezitiky.

Neural circuits of feeding as a potential target of the anti-
obesity drugs.

Hana Zápotocká

Školitel: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

HRADEC KRÁLOVÉ 2011

Prohlašuji, že tato diplomová práce „Neuronální okruhy příjmu potravy jako možný cíl terapie antiobezitiky“ je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky a zdroje, ze kterých jsem během práce čerpala, jsou uvedeny v seznamu literatury nebo vznikly na základě konzultací se školitelem, kterému tímto děkuji. Zároveň prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání stejného nebo podobného titulu.

V Hradci Králové dne:

OBSAH

Seznam zkratk	5
Abstrakt	7
Abstract	7
1. Zadání a cíl práce	8
1.1. Úvod	8
2. Neuronální okruhy zapojené do regulace příjmu potravy	9
2. 1. Energetická homeostáza a její regulace	9
2.2. Hypotalamus	10
2.3. Mozkový kmen	12
3. Mediátory a hormony signálu sytosti a hladu	12
3. 1. Centrální regulátory orexigenní	13
3. 1. 1. Neuropeptid Y (NPY).....	13
3. 1. 2. Melanin-koncentrující hormon (MCH)	14
3. 1. 3. Orexiny (OX)	14
3. 1. 4. AgRP.....	15
3. 1. 5. Galanin.....	16
3. 1. 6. Endogenní opioidy	16
3. 1. 7. Endokanabinoidy	17
3.2. Centrální regulátory anorexigenní	17
3. 2. 1. Kokain a amfetamin regulující transkript (CART)	17
3. 2. 2. Melanokortiny	18
3. 2. 3. Kortikoliberin (CRF)	18
3. 2. 4. Serotonin (5-HT)	19
3.2.5. Neurotensin (NT).....	19

3. 2. 6. Glucagon-like peptid- 1 (GLP-1)	20
3. 3. Periferní orexigenní signály	20
3. 3. 1. Ghrelin	21
3. 4. Periferní anorexigenní signály	22
3. 4. 1. Peptid YY (PYY)	22
3. 4. 2. Cholecystokinin (CCK).....	22
3. 4. 3. Bombesin.....	23
3. 4. 4. Amylin.....	23
3. 4. 5. Leptin.....	24
4. Přehled antiobezitik s centrálním mechanismem účinku	26
4. 1. Antiobezitika ovlivňující zpětné vychytávání serotoninu, dopaminu a noradrenalinu.....	27
4. 1. 1. Fentermin	27
4. 1. 2. Fenfluramin	28
4. 1. 3. Elsinorské prášky	28
4. 1. 4. Sibutramin	29
4. 1. 5. Fluoxetin	30
4. 1. 6. Lorkaserin	30
4. 1. 7. Tesofensin.....	30
4. 1. 8. Bupropion v kombinaci s naltrexonem	31
4. 2. Agonisté glukagon-like peptidu.....	31
4. 2. 1. Agonisté GLP-1	31
4. 2. 2. Exenatid	32
4. 2. 3. Liraglutid.....	32
4. 2. 4. Taspoglutid a albiglutid	33
4. 2. 5. Oxyntomodulin.....	33

4. 3. Antagonisté CB-1 receptorů	33
4. 4. Terapeutické využití ghrelinu	34
4. 4. 1. Antagonisté ghrelinu	34
4. 4. 2. Inverzní agonisté ghrelinu	35
4. 4. 3. Neutralizace ghrelinu	35
4. 5. Antiepileptika s vedlejším efektem redukce hmotnosti	36
4. 5. 1. Zonisamid v kombinaci s bupropionem	36
4. 5. 2. Topiramát v kombinaci s fenterminem	36
4. 6. Ostatní	37
4. 6. 1. Amylinový analog-pramlintid	37
4. 6. 2. Ciliární neurotrofní faktor (CNTF).....	38
5. Multifaktoriální etiologie obezity	38
5. 2. Výskyt obezity v ČR.....	39
5. 3. Zdravotní rizika spojená s obezitou.....	41
5. 4. Diagnostický postup	43
5. 5. Strategie léčby	44
5. 6. Bariatrická chirurgie	46
6. Závěr	49
7. Seznam použité literatury	51

Seznam zkratek

ACTH-adrenokortikotropní hormon

AgRP-agouti-related peptide

AMPK-adenosinmonofosfát aktivující kinázy

AP-area postrema

ARC-nucleus arcuatus

BMI-body mass index

CART-kokain a amfetamin regulující transkript

CB-R-kanabinoidní receptory

CCK-cholecystokinin

CNTF-ciliární neurotrofní faktor

DM-diabetes mellitus

DMH-nucleus dorsomedialis

DPP IV-dipeptidyl peptidáza

EMA-Evropská léková agentura

ER-endoplazmatické retikulum

FDA-Food and drug administration

GABA- γ -aminomáselná kyselina

GALP-galanin-like peptide

GH-růstový hormon

GIT-gastrointestinální trakt

GLP-1-glucagon-like peptide

GRP-gastrin-releasing peptide

ICV-intracerebrovaskulární

JAK-Janus kinase

LHA-laterální hypotalamus

MSH-melanocyty stimulující hormon
MCH-melanin koncentrující hormon
NMB-neuromedin
NPY-neuropeptid Y
NT-neurotensin
NTS-nucleus tractus solitarius
OX-orexin
PFA-perifonical area
POMC-proopiomelanokortin
PVN-nucleus paraventricularis
PYY-peptid YY
SOCS-3-supressor of cytokine signallling-3
STAT-signal transducer and activator of transcription
TRH-tyreoliberin
VMH-nucleus ventromedialis

Abstrakt

Problém zvyšující se prevalence nadváhy a obezity je v současnosti považován za jeden z hlavních zdravotních problémů nejen vyspělé západní společnosti, ale i chudých rozvojových států. Během posledních dvaceti let došlo k pochopení principů podílejících se na regulaci příjmu potravy a neuronálních okruhů zapojených do této regulace. To vedlo k myšlence farmakologického ovlivnění těchto regulačních mechanismů a vývoji nových potenciálních antiobezitik. Cesta od vývoje léčiva vedoucí až ke klinické aplikaci je nesmírně dlouhá, složitá a finančně náročná. Nyní na konečné schválení a uvedení na trh čeká řada léčiv. Tato práce představuje výčet potenciálních antiobezitik, které snad představují nový směr pro efektivní terapii obezity.

Abstract

The problem of rising prevalence of underweight and obesity is considered to be one of the main health problem including not only western society but as well as poor states. During last twenty years a lot of work have been done for better understanding of the mechanisms involved in regulation of appetite and neuronal circuits encompassed in it. This one led to an idea of pharmacological management of this regulation and development of new potential antiobesity drugs. The approach from development leading to clinical application is a hard long-term and economically demanding task. In spite of it there are some new types of drugs waiting for approval and market introduction. This work summarizes characteristics of new potential antiobesity drugs, which may represent new target for the treatment of obesity.

1. Zadání a cíl práce

Tato práce „Neuronální okruhy příjmu potravy jako možný cíl terapie antiobezitiky“ uvádí jednak v současnosti využívané metody léčby obezity a nadváhy i vlastní farmakoterapii. S využitím recentních poznatků popisuje neuronální regulace příjmu potravy a na základě dosavadních poznatků o účasti mediátorů a hormonů na těchto mechanismech charakterizuje nová potenciální antiobezitika.

1.1. Úvod

Obezita je závažné chronické onemocnění. Na přelomu tisíciletí se pandemie obezity stala celosvětovou hrozbou pro lidské zdraví. Podle údajů WHO více než 1 miliarda dospělých trpí nadváhou a více než 300 milionů dospělých je obézních. O pandemii se hovoří proto, že se epidemie netýká pouze vyspělých západních států, ale prevalence obezity stále více stoupá i v chudých rozvojových zemích. Tato problematika se tedy stala dominantním celosvětovým zdravotnickým problémem. Nadváha a obezita významně přispívá k rozvoji dalších chronických onemocnění, jako jsou hypertenze, diabetes 2. typu, zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob, je spojena s výskytem jistých typů karcinomů, zkracuje životní prognózu a v neposlední řadě snižuje kvalitu života. Výše jmenovaná onemocnění mají s obezitou společný původ (genetická predispozice, nevhodný životní styl, eliminace náročnější fyzické aktivity), a rozlišit, co je příčina a co následek je obtížné.

Úspěšná léčba je podmíněna porozuměním a pochopením příčin vedoucích k rozvoji obezity. Předpoklad, že obezita vzniká v důsledku nedisciplinovaného životního stylu, soustavného přejídání a že se rozvíjí na podkladě lenosti a pohodlnosti, je pak důkazem nepochopení těmto příčinám. Obezita také musí být přestat vnímána jako pouze kosmetická vada.

Závažnost této problematiky vedla mnohé farmaceutické firmy k vývoji nových typů antiobezitik. Také díky tomu se za posledních dvacet let uskutečnily velké pokroky vedoucí k lepšímu pochopení principu regulace příjmu potravy a možných terapeutických zásahů do této regulace. Velké očekávání představovalo několik nadějných a v klinických testech účinných léčiv. Očekávání ale vystřídalo zklamání a následné opuštění od vývoje nebo stažení z trhu z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků. Nyní se naděje vkládají do kombinované farmakoterapie. Tato farmakoterapie se skládá ze dvou léčiv mající odlišný

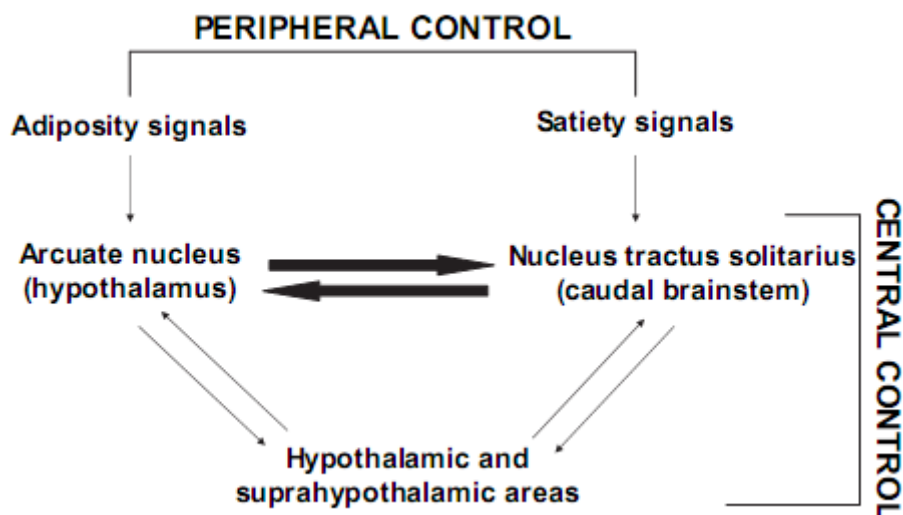
mechanismus účinku a ovlivňující různé mechanismy v organismu. Výsledkem je pak efektivnější redukce hmotnosti při současné minimalizaci nežádoucích účinků.

2. Neuronální okruhy zapojené do regulace příjmu potravy

2. 1. Energetická homeostáza a její regulace

V průběhu posledních dvaceti let došlo k mnoha objevům vedoucí k objasnění a pochopení fungování neuronálních okruhů zapojených do regulace příjmu potravy. Přesto mnoho otázek zůstává nezodpovězeno a nabízí tak prostor pro další vědecké bádání. Tato regulace je evolučně nejstarší a v dávných dobách zajišťovala dostatek energie i v době nedostatku potravy. Regulaci příjmu potravy řídí centrální nervový systém (CNS) v součinnosti s periferními regulačními mechanismy. Energetická homeostáza je výsledkem složitě propojených neuronálních okruhů, které kontrolují příjem a výdej energie. První teorie snažící se vysvětlit regulaci příjmu potravy byla lipostatická hypotéza formulovaná Kennedym v roce 1953. Limitujícím faktorem zde bylo množství energetických zásob ve formě tuku. Kennedy zde předpověděl existenci periferního faktoru, který informuje CNS o množství energetických zásob. Další teorie byla glukostatická, kterou představil Mayer v roce 1967. Regulujícím faktorem zde byla glykémie a její malé změny vedly k inhibici nebo stimulaci příjmu potravy (cit.: Haluzík, 2002).

Regulaci příjmu potravy můžeme rozdělit na periferní a centrální. Na periferní regulaci se podílejí signály sytosti a signály adipozní (signály nesoucí informaci o stavu tukových zásob). Z jiného úhlu pohledu můžeme regulaci příjmu potravy dělit na krátkodobou a dlouhodobou. Mezi signály sytosti, patřící mezi periferní signály, můžeme zařadit cholecystokinin (CCK), ghrelin, glucagon-like petid-1 (GLP-1), peptid YY (PYY), amylin a bombezin. Mezi adipozní signály patří hormony leptin a inzulin. Na centrální regulaci příjmu potravy se podílejí neuropeptidy, monoaminy a endokanabinoidy (Valassi et al. 2007). Leptin a inzulin patří mezi signály dlouhodobé, zatímco signály pocházející z gastrointestinálního traktu (ghrelin, cholecystokinin) a neuronální signály jsou krátkodobé. Tyto signály spolu vzájemně interagují a výsledkem jsou složité mechanismy, které na několika úrovních regulují příjem potravy. Klíčové místo vzájemné interakce je hypotalamus.



Obrázek 1: Mechanismus kontroly příjmu potravy, převzato Valassi et al., 2007

2.2. Hypotalamus

Úloha hypotalamu jako centra příjmu potravy byla dokázána klasickými experimenty na zvířecích modelech (Arora, 2006). Hypotalamus je lokalizován na bazi mozku v blízkosti 3. mozkové komory. Hypotalamus je funkční složkou limbického systému a nadřizen hypofýze. Je to hypothalamo-hypofyzární systém, který řídí homeostatické mechanismy, a to především, prostřednictvím hormonů. Hypotalamus je dělen na oblasti: dorzální (regio hypothalamica dorsalis), přední (regio hypothalamica anterior), střední (regio hypothalamica media) a zadní (regio hypothalamica posteriori). Každá z těchto oblastí obsahuje hypothalamická jádra (shluky těl neuronů), které se více či méně podílejí na vyhodnocení dostředivých informací o momentálním i dlouhodobém nutričním stavu organismu. Nejdůležitější oblasti účastnící se kontroly příjmu potravy jsou: nucleus arcuatus (ARC), nucleus paraventricularis (PVN), nucleus ventromedialis (VMH) a nucleus dorsomedialis (DMH). K aktivaci těchto jader dochází signály z periferního nerstva nervovými impulzy (kontrakce prázdného žaludku), chemickými impulzy (glykémie, lipidémie), účinkem hormonů a signály z CNS- zapojením smyslů, navyklý rytmus stravy a psychický stav člověka.

Nucleus arcuatus (ARC)

ARC je jedno z nejdůležitějších center příjmu potravy. Spojuje a vyhodnocuje signály energetické homeostázy (Funahashi et al. 2000; cit.: Arora, 2006). Přiléhá ke třetí komoře mozkové a leží bezprostředně nad oblastí eminentia mediana. Hematoencefalická bariéra (HEB) je v této oblasti propustná pro periferní signály–peptidy a proteiny (Friedmann a Halaas, 1998; Schwartz et al. 1992a,b; cit.: Arora 2006). ARC obsahuje dva typy navzájem propojených neuronů. Neurony prvního typu, mezi které patří skupina neuronů, které syntetizují neuropeptid Y (NPY) a agouti-related peptid (AgRP). NPY i AgRP mají orexigenní účinek (navozují příjem potravy). Druhá skupina neuronů, která syntetizuje naopak anorexigenní (snižující příjem potravy) látky, především pak proopiomelanokortin (POMC) - prekurzor pro α -melanocyt stimulující hormon (α -MSH) a neurony označované jako cocaine and amphetamine regulated transcript (CART). Axony těchto neuronů projikují do PVN (Valassi et al. 2007).

PVN

PVN je umístěno v přední části hypotalamu. Představuje nejdůležitější místo sekrece kortikoliberinu (CRH) a tyreoliberinu (TRH). Hlavní projekce směřují z oblasti ARC. PVN hraje hlavní roli v integraci nutričních signálů se štítnou žlázou a osou hypotalamus-hypofýza (Neary et al. 2004, cit.: Arora 2006).

VMH

VMH je označováno jako „centrum pocitu sytosti“. Experimentálně bylo zjištěno, že léze v oblasti VMH způsobují hyperfáгии (chorobnou žravost) a navozují tak obezitu (Coll et al. 2007).

Laterální hypotalamus (LHA)

LHA je naproti tomu označováno jako „centrum pocitu hladu“. Destrukce této oblasti vedla k navození anorexie a ztráty váhy (Coll et al. 2007). LHA obsahuje glukózo-senzitivní neurony, které jsou stimulovány hypoglykemií a navozují hyperfagii (Bernardis a Bellinger 1996, cit.: Arora 2007).

2.3. Mozkový kmen

Aferentní impulzy z oblasti periferie jsou vedeny přes nervus vagus do oblasti nucleus tractus solitarius (NTS), kde jsou vzruchy dále přepojovány do vyšších úrovní CNS- hypotalamu, limbického systému a mozkové kůry. NTS představuje místo významných recipročních spojení mezi mozkovým kmenem a hypotalamem (Ricardo a Koh, 1978; van der Kooy et al., 1984, Horst et al., 1989; cit.: dle Arora, 2006). Neurony v oblasti NTS obsahují významné leptinové receptory, které zprostředkují vzájemnou interakci – společně se signály sytosti z gastrointestinálního traktu (GIT) - anorexigenní efekt leptinu. Pokusem bylo zjištěno, že vyřazení („*knock-down*“) těchto receptorů vedlo k významné hyperfágii a vzrůstu váhy u potkanů. Tyto potkani měli i sníženou citlivost na inhibiční efekt CCK na příjem potravy a měli zvýšenou hladinu adenosin monofosfát-aktivující protein kinázy (AMPK). Zvýšená aktivita AMPK zřejmě zprostředkuje mechanismus vedoucí k hyperfágii a snižuje citlivost na CCK. Hyperfágie u těchto „*knock-down*“ potkanů je zřejmě zapříčiněna snížením potenciace signálů sytosti leptinem, která je nezbytná pro výsledný anorexigenní efekt. Výsledky této studie naznačují, že vzájemný synergismus mezi leptinovými receptory a signály sytosti by se mohl terapeuticky využít. (Hayes et al., 2010).

3. Mediátory a hormony signálu sytosti a hladu

Regulace vedoucí ke zvýšení energetických zásob nebo naopak poklesu příjmu potravy a zvýšení energetického výdeje probíhá prostřednictvím neuropeptidů a dalších neurotransmiterů, a to aktivací složitých mechanismů probíhajících na několika úrovních. Nejjednodušší rozdělení představuje centrální a periferní regulace. Mezi periferní regulaci patří signály sytosti a signály z tukové tkáně (adipózní signály).

Signály sytosti jsou zprostředkovány např. CCK, GLP-1, peptidem YY (PYY). Tyto signály jsou generovány během jídla a putují cestou bloudivého nervu do NTS v kaudální části mozkového kmene. Z tohoto místa vedou aferentní vlákna do vyšších úrovní CNS, zejména pak do hypotalamu a sofistikovaná interakce všech signálů vede k regulaci příjmu potravy a vyjádření „jídelní odpovědi“.

Centrálními regulátory jsou neuropeptidy (např. NPY), monoaminy (serotonin, dopamin) a endokannabinoidy (anandamid). Tyto můžeme rozlišit na orexigenní (např. orexiny, AgRP, NPY a další.) a anorexigenní (např. serotonin, neurotensin). Přičemž neuropeptidy jsou nejpočetnější skupinou neurotransmiterů, vznikají z větších neaktivních prekurzorů (prepro-peptidů). Jejich receptory mají vyšší afinitu než u klasických neurotransmiterů. (Fišar a kol., 2009)

3. 1. Centrální regulátory orexigenní

3. 1. 1. Neuropeptid Y (NPY)

NPY se skládá z 38 aminokyselin (AMK) a je nejmohutnějším orexigenním neuropeptidem (Valassi et al., 2007). Ovlivňuje příjem potravy, podílí se na kardiovaskulární regulaci, má vliv i na učení a paměť (Pedrazzini, 2004; cit.: Arora, 2006). Jeho exprese je nejvyšší v oblasti ARC, odkud NPY neurony projikují do PVN, LHA a perifornikální oblasti hypotalamu (Valassi et al. 2007). Hlavní účinek NPY, jako centrálně působícího signálu, spočívá ve stimulaci příjmu potravy (Inui 2000, cit.: Arora, 2006). Po jeho intracerebroventrikulárním podání (ICV) nastává u potkanů výrazné a dlouhodobé zvýšení příjmu potravy (Clark et al. 1984, cit.: Arora, 2006). Chronické podávání NPY způsobuje hyperfágií, snižuje termogenezi a navozuje obezitu (Stanley et al., 1986, cit.: Arora, 2006). Receptory pro NPY jsou spřáhány s G- proteiny. Bylo popsáno 6 podtypů označovaných jako Y1, Y2, Y4, Y5 a Y6 (Y3 ještě nebyl naklonován). Orexigenní účinek je zejména přisuzován vazbě NPY na podtyp Y1 a Y5. (Henrey et al., 2005). Největší denzita NPY receptorů se nachází v oblasti LHA („centra hladu“), tedy místa, odkud je zároveň nejefektivnější stimulace příjmu potravy (Williams et al. 2000; cit.: Arora, 2006). Během potravní deprivace denzita NPY receptorů klesá, patrně jde o „down“ regulaci v důsledku zvýšené sekrece NPY (Kalra et al. 1991, cit.:

Arora, 2006). Syntéza NPY v ARC je naopak snížena při aferentní signalizací leptinem a inzulinem. Glukokortikoidy mají stimulační efekt. Inhibice syntézy NPY je pravděpodobně příčinou leptinem navozené hypofágie a následného snížení hmotnosti (Arora, 2006). NPY sekrece je up-regulována v případě energetického nedostatku, zvýšených metabolických požadavků, inzulin-dependentnímu diabetu, laktace a při zvýšeném fyzickém výkonu (Inui, 2000; cit.: Arora, 2006).

3. 1. 2. Melanin-koncentrující hormon (MCH)

MCH je orexigenní cyklický neuropeptid. Je tvořen z prekurzoru prepro-MCH společně s dalšími neuropeptidy, jejichž role není zatím úplně vysvětlena (Lieberman et al. 2006; cit.: Arora, 2006). MCH se váže na dva typy receptorů spřaženými s G-proteiny: MCH-1-R a MCH-2-R (Maulon-Feraille et al. 2002; cit.: Arora, 2006). MCH-2-R obsahuje ze 32 % homologní AMK sekvenci jako MCH-1-R a má vyšší afinitu k MCH než MCH-1-R (Rodriguez et al., 2001; cit.: Arora, 2006). Denzita těchto receptorů je nejvyšší v hipokampu, amygdale a mozkové kůře. Lieberman (2001) usuzuje, že MCH může regulovat hypofyzární sekreci růstového hormonu (GH) (Arora, 2006). Jeho ICV podání zvyšuje příjem potravy a naopak snižuje energetický výdej u laboratorních potkanů. MCH a MCH-1-R deficitní myši jsou rezistentní k obezitě navozené vysoce tučnou dietou (Ludwig et al., 2001; cit.: Arora, 2006). Katsuura a Inui (2003) uvádí, že MCH navozuje úzkost, zvyšuje propustnost synaptických spojení v hipokampu, které usnadní učení a paměťové procesy. Pereira da Silva (2005) zjistili, že nezávisle na těchto efektech transgenní „over“ exprese MCH-R vede k inzulinové rezistenci. V preklinickém testování je několik MCH-1-R antagonistů, mezi nimiž se sloučenina označovaná jako SNAP-7941 ukázala jako nadějná. U potkanů působila proti centrálním účinkům MCH, snižovala příjem potravy a hmotnost (Valassi et al. 2007).

3. 1. 3. Orexiny (OX)

Orexiny byly identifikovány v roce 1998 dvěma nezávislými týmy (Sakurai et al., 1998; De Lecea et al., 1998). Tyto neuropeptidy vznikají z prekurzoru prepro-orexinu (Valassi et al., 2007). Jsou rozeznávány 2 typy orexinů: OX A a OX B nazývané také hypokretiny. Sakurai (2003) zjistil, že jsou kódovány stejným genem a lokalizovány v LAH, perifornikálním a

dorzálním hypotalamu. (Arora, 2006). Jejich receptory jsou spřažené s G-proteiny (OX-1-R, OX-2-R). OX A má stejnou afinitu k oběma receptorům, OX B má mnohem vyšší afinitu k OX-2-R (Sakurai et al., 1998; Smart et al., 1999; Smart et al., 2000; cit.: Arora, 2006). OX-1-R je široce zastoupen v ARC, VMH zatímco OX-2-R byl nalezen zejména v PVN. Na periférii se OX-1-R nachází v hnědé tukové tkáni a OX-2-R v dřeni nadledvinek (Rodgers et al., 2002). Bylo dokázáno, že OX A zvyšuje příjem potravy zpožděním signálů sytosti. Selektivní antagonist OX-1-R (SB 334867) snižuje příjem potravy a prodlužuje účinek signálů sytosti. (Rodgers et al., 2002). Orexinové neurony projíkájí skrze celou CNS do jader, kde kontrolují příjem potravy, spánek, bdělost a neuroendokrinní homeostázu. Orexinová exprese mRNA je up-regulována hladověním a inzulinem navozenou hypoglykemií. Největší aktivita těchto neuronů se předpokládá během fáze bdělosti, naopak aktivita klesá v průběhu REM a non-REM fáze (Willie et al., 2001; cit.: Arora, 2006). Předpokládá se tedy, že orexiny jsou významným spojovacím článkem spánku a energetické homeostázy (Sakurai et al., 2003). Uvažuje se o tom, že hladina orexinů stoupá bezprostředně po příjmu potravy a tím způsobí únavu a ospalost. Porucha orexinového systému může vést k narkolepsii. (Bronský et al., 2008).

3. 1. 4. AgRP

AgRP je centrálně působící neuropeptid skládající se z 132 AMK. Je to další z řady orexigenních signálních molekul označovaných také jako anabolické signální molekuly (Schwartz et al., 2000). Během studií zaměřených na signální aktivitu melanokortinů byl u myšičích identifikován agouti gen (Miller et al., 1993; cit.: Schwartz et al., 2000) a jím nasyntetizovaný protein vázající se na receptor pro melanokortin 1 (MC-1-R). Při snížené expresi MC-1 dochází ke hromadění agouti proteinu v kůži, které barví myšičí kůže žlutě. Vedle žlutého zabarvení byly tyto myšiči obézní (Cone et al., 1996; cit.: Schwartz et al. 2000). V průběhu klonování agouti proteinu byl identifikován peptid AgRP jako antagonist MC-4-R a MC-3-R (Yang et al., 1999; cit.: Arora, 2006). Exprese AgRP byla prokázána v ARC oblasti (Shutter et al., 1998; cit.: Schwartz et al., 2000), jeho exprese je up-regulována hladověním (Hahn et al., 1998; Broberger et al., 1998; cit.: Schwartz et al. 2000) a leptinovým deficitem (Shutter et al, 1998; cit.: Schwartz et al. 2000). Tyto nálezy naznačily případný význam antagonismu melanokortinových receptorů při redukci váhy (Schwartz et al., 2000). ICV podání AgRP navozuje hyperfázi přetrvávající až jeden týden (Hagan et al., 2000; cit.:

Schwartz et al., 2000). Ve srovnání s NPY, který je považován za nejvýznamnější orexigenní neuropeptid, je orexigenní účinek AgRP dlouhodobý. NPY účinek přetrvává jen několik hodin. V současnosti probíhají studie in vivo a in vitro s látkami nazývanými jako inhibitory syndekanů. Syndekany patří mezi transmembránové proteoglykany, které fungují jako koreceptory, umožňují mezibuněčnou komunikaci a podílí se na buněčné adhezi (Reizes et al., 2001; cit.: Valasii et al., 2007). Syndekan-1 a syndekan-3 zvyšují aktivitu AgRP (Reizes et al., 2001; cit.: Valasii et al., 2007). Zejména inhibitory syndekanu-3 jsou ve výzkumu potenciálních kandidátů zaměřených na vývoj nových antiobezitik (Valassi et al., 2007).

3. 1. 5. Galanin

Galanin je neuropeptid, který se skládá z 29 AMK (u člověka 30 AMK). V mozku reguluje řadu procesů zahrnující kognitivní funkce, bolest, hormonální sekreci a příjem potravy (Leibowitz et al., 1995; Leibowitz et al., 1998; cit.: Arora, 2006). Galaninové receptory jsou spřažené s G-proteiny a iontovými kanály. Galanin je také tlumivým modulátorem dalších neuropeptidů. Tato inhibice je v určitém úhlu pohledu podobná inhibičním účinkům kyseliny γ -aminomáselné (GABA) (Arora, 2006). ICV podání galaninu vede ke zvýšené konzumaci tuků (Smith et al., 1994). V roce 2002 byl popsán galanin-like peptide (GALP) patřící do rodiny galaninových peptidů a byla odhalena i jeho pravděpodobná role v regulaci hmotnosti a reprodukci (Gundlach, 2002; cit.: Arora, 2006). GALP jeví sekvenční homologii s galaninem a váže se na jeho receptory (Krasnow et al., 2003; cit.: Arora, 2006). GALP je produkován v oblasti ARC. GALP exprimují leptinové receptory. ICV podaný GALP zvyšuje rovněž hladinu luteinizačního hormonu, a to vysvětluje efekt GALP na gonadotropní sekreci a účinek leptinu spojující reprodukční systém s hladinou tuků v těle (Gundlach, 2002; cit.: Arora, 2006).

3. 1. 6. Endogenní opioidy

Mezi endogenní opioidy se řadí: β -endorfin, dynorfin a enkefaliny. Vážou se na opioidní μ -receptory, κ -receptory a δ -receptory. ICV podání opioidů stimuluje příjem potravy (Baille et

al., 1986; cit.: Arora, 2006). Antagonisté opioidních receptorů snižují příjem potravy a tento efekt je významnější u obézních jedinců (Morley 1987; cit.: Arora, 2006).

3. 1. 7. Endokanabinoidy

Mezi endogenní kanabinoidy patří anandamid vzniklý z fosfolipidů a 2-arachinodylglycerol vzniklý z triglyceridů. Jejich orexigenní účinek je zprostředkován vazbou na receptory CB-1-R a CB-2-R. Tyto receptory se nenachází jen v CNS, ale také v trávicím systému (Wenger 2002; cit.: Arora, 2006). Orexigenní účinek po podání endogenních i exogenních opioidů se přičítá hlavně receptoru CB-1 (Vickers, 2005; cit.: Arora, 2006). Endokanabinoidy regulují příjem potravy a hmotnost na úrovni limbického systému, GIT, tukové tkáně a hypothalamu. Podání leptinu snižuje hladinu endokanabinoidů v hypothalamu u normálních potkanů, ale u chronicky hyperfágních zvířat se naopak hladina 2-arachinodylglycerolu zvyšuje (Di Marzo et al., 2002; cit.: Arora, 2006). Selektivní antagonisté CB-1-R (rimonabant) snižují příjem potravy a hmotnost, mají vliv na upravení lipidového profilu a snižují prevalenci metabolického syndromu.

3.2. Centrální regulátory anorexigenní

3. 2. 1. Kokain a amfetamin regulující transkript (CART)

CART je relativně nedávno objevený neuropeptid, který se zdá být silným anorexigenním signálem (Arora, 2006). Většina CART neuronů je lokalizována v ARC společně s POMC neurony. CART neurony jsou spojeny s regulací příjmu potravy, endokrinní a stresovou regulací (Kristensen et al. 1998; cit.: Arora, 2006). V obou oblastech ARC-NPY/AgRP a CART/POMC byly zjištěny leptinové receptory. Zatímco NPY/AgRP jsou leptinem inhibovány, CART/POMC jsou naopak aktivovány. ICV CART podání snižuje příjem potravy a vede k aktivaci neuronů v oblasti PVN (Zhen et al. 2002; cit.: Arora, 2006).

3. 2. 2. Melanokortiny

Melanokortiny patří mezi bioaktivní peptidy, které vznikají ze svého prekurzoru proopiomelanokortinu (POMC). Řadí se k nim α -melanocyt stimulující hormon (α -MSH), β -MSH, γ -MSH a ACTH. Nejvýznamnějším melanokortinem regulující příjem potravy je α -MSH (Valassi et al. 2007). Gen pro POMC je exprimován v různých tkáních jako kůže, imunitní systém, hypotalamus a jiných. Výsledný produkt, který vznikne je determinován specifickou endoproteázou (konvertázou) vyskytující se v té dané tkáni (Bloomquist et al., 1991; cit.: Arora, 2006). Melanokortiny se váží na receptory MC-3-R a MC-4-R. ICV podání α -MSH snižuje příjem potravy a hmotnost (Rossi et al., 1998; cit.: Arora, 2006). Mutace MC-4-R způsobuje těžkou obezitu až u 4 % dospělých. Tento typ obezity je častější než obezita způsobená leptinovou rezistencí. V důsledku nedostatku POMC a z jeho produktů vzniká obezita. Hypokortizalismus a alterace pigmentace jsou způsobeny deficitem z POMC odvozených peptidů, které obsazují MC-2 receptory v nadledvinkách a MC-1 receptory v kůži (Krude et al., 2003; cit.: Arora, 2006). V souvislosti se současným výskytem obezity dětského věku, zrzavých vlasů a nadledvinkového hypokortizalismu se mluví o tzv. POMC deficitním syndromu (Arora, 2006). Zrzavé vlasy jsou výsledkem mutace genu pro MC-1-R, který je normálně obsažen ve vlasových folikulech. MC-1-R je klíčovým regulátorem pro biosyntézu melaninu. Významná role melanokortinového systému v regulaci příjmu potravy nabízí možné terapeutické uplatnění antagonistů, popř. agonistů v léčbě poruch příjmu potravy. V terapii obezity by se mohli uplatnit agonisté MC-4-R díky tomu, že stimulace tohoto receptoru navozuje dlouhotrvající anorexigenní účinek. (Valassi et al., 2007).

3. 2. 3. Kortikoliberin (CRF)

Je to regulátor uvolňování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), podílí se také na fyziologické odpovědi na stres. Významně přispívá k regulaci energetické rovnováhy a hmotnosti. Je exprimován v PVN a po ICV podání snižuje příjem potravy a hmotnost (Vettor et al., 2002; cit.: Valasii et al., 2007). Periferní podání CRF zvyšuje energetický výdej a metabolismus tuků (Smith et al., 2001; cit.: Valasii et al., 2007). CRF se váže na receptory CRF-1 a CRF-2, kde zvláště interakce s CRF-2 má anorexigenní účinek. Byly identifikovány dva endogenní ligandy pro CRF-2-R způsobující anorexigenní efekt i vaskulární reakci na stresový podnět. Tyto látky se nazývají strescopin a strescopin-related peptid a jsou schopné

snížit příjem potravy zejména díky zpožděné evakuaci žaludku. Gen pro obě látky se nachází jak periferně tak centrálně. Tyto peptidy se zdají být účinné jako ochrana organismu před dlouhodobou expozicí stresu (Arora, 2006). Crespi et al. v roce 2004 objasnili, že zvýšený příjem potravy po glukokortikoidech je způsoben zpětnovazebnou inhibicí CRF a zvýšenou aktivitou NPY neuronů (Arora, 2006).

3. 2. 4. Serotonin (5-HT)

5-HT zasahuje do řady fyziologických i patologických pochodů jako jsou termoregulace, příjem potravy, citlivost k bolesti, deprese a jiné. Jeho role v regulaci příjmu potravy byla poprvé popsána před 30 lety a 5-HT byl spojován především s procesy vedení signálu sytosti vedoucí k ukončení příjmu potravy. Bylo zjištěno více subtypů receptorů, nejvýznamnější úlohu v navození sytosti mají 5-HT_{1B} a 5-HT_{2C} receptory (Halford et al., 2005; cit.: Arora, 2006). 5-HT snižuje příjem potravy jak po podání celkovém tak i periferním, a to i hladovým zvířatům. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a agonisté 5-HT receptorů snižují přírůstek váhy, kalorický příjem a snižují chuť k jídlu jak u zvířat, tak u lidí (Arora, 2006). Léčba s 5-HT_{2C} preferenčními agonisty receptorů a serotoninovými prekurzory 5-HTP také výrazně přispívá ke snížení hmotnosti u obézních (Halford et al., 2005; cit.: Arora, 2006).

3.2.5. Neurotensin (NT)

Tento neuropeptid obsahující 13 AMK poprvé izoloval v roce 1973 Leeman a Carraway. Kislauskis et al. (1988) lokalizovali gen kódující NT a příbuzné peptidy - tridekapeptid, hexapeptid a neuromedin. Jsou popsány celkem 3 NT receptory: receptor s nízkou afinitou - NT-2-R - který mimo jiné váže i H1-antagonistu levokabastin a receptor s vyšší afinitou NT-1-R (Tanaka et al., 1990; Vita et al., 1993; cit.: Arora, 2006). Třetí receptor - NT-3-R je lokalizován intracelulárně (Mazella et al., 1998). Receptory jsou spřaženy s G-proteiny. NT je produkován v PVN, ARC a DMH a mikroinjekce NT do oblasti PVN snižuje příjem potravy (Stanley et al., 1983; Alexander et al., 1989; Kalra et al., 1999; cit.: Arora, 2006). Cui et al. (2005) předpokládají, že NT by mohl ovlivňovat centrální účinky leptinu na příjem potravy a že NT navozený anorexigenní účinek by mohl být podmíněn leptinovými signály. ICV

podání leptinu do PVN totiž stimuluje syntézu NT společně s poklesem příjmu potravy (Beck et al. 1998; cit.: Arora, 2006) a navíc podání NT antiséra nebo podání antagonisty NT receptorů kompletně blokuje leptinem navozené snížení příjmu potravy (Sahu et al., 2001). Tritos et al. (1998) dokázali, že ICV podání NT inhibuje orexigenní účinek MCH, nikoliv však NPY. Tyto poznatky potvrzují určitou úlohu NT v komplexním ovlivnění příjmu potravy.

3. 2. 6. Glucagon-like peptid- 1 (GLP-1)

Expres genu pro preproglukagon (prekurzor pro GLPy) se nachází v α buňkách pankreatu, L-buňkách tenkého střeva a v neuronech mozkového kmene a hypotalamu. (Arora, 2006). Společný prekurzor dává vznik glukagonu ve slinivce, proteolytickým štěpením v L-buňkách a mozkovém kmeni vznikají peptidy glycerin, oxyntomodulin, GLP-1 a GLP-2 a další proglukagonní fragmenty. (Vrang et al., 2003). GLP-1 a GLP-2 řídí periferně mnoho funkcí: evakuaci žaludku, glukózovou homeostázu, inzulínovou sekreci a příjem potravy (Small a Bloom, 2004; Tang-Christensen et al., 2001). Sekrece GLP-1 a GLP-2 je spouštěna bezprostředně po jídle. Intravenózní podání GLP-1 navozuje inhibici evakuace žaludku, tím se snižuje pocit hladu i příjem potravy (Schmidt et al., 2003). GLP-1 zvyšuje sekreci inzulínu navozenou glukózou a potlačuje účinek glukagonu (Valassi et al., 2007). Jeho krátký biologický poločas je limitující v terapeutickém využití, neboť je během tří minut inaktivován enzymem dipeptidyltransferázou IV (DPPIV). Exenatid, který je v současnosti dostupný pro terapii diabetu 2. typu, patří mezi dlouhodobé agonisty GLP-1. Antagonista receptoru pro GLP-1 - exendin - po podání společně s GLP-1 potlačí jeho anorexigenní účinky (Haluzík, 2002). Antagonisté GLP-1-R obecně blokují leptinem navozené snížení potravy a naopak zvyšují NPY navozené zvýšení příjmu potravy. Předpokládá se tedy, že účinek GLP-1 může být zprostředkován pomocí inhibice uvolňování NPY (Kalra et al., 1999).

3. 3. Periferní orexigenní signály

Periferní neuropeptidy, jejichž hlavní úloha spočívá v časně postprandiální signalizaci pocitu nasycení, jsou významnými krátkodobými regulátory příjmu potravy. Aferentní vedení

signálu probíhá cestou X. hlavového nervu do oblasti NTS, odkud je signál přepojován do vyšších úrovní CNS.

3. 3. 1. Ghrelin

Ghrelin je jediný orexigenní hormon, který stimuluje apetit (Nakazato et al., 2001; Tschop et al., 2000; cit.: Depoortere 2009). Ghrelin v organismu existuje ve dvou formách: acylované a neacylované. Acylaci kyselinou oktanovou na serinových reziduí ghreluinu katalyzuje enzym ghrelin-O-acetyltransferáza (GOAT- Gutierrez et al., 2008; cit. Depoortere, 2009). Ghrelin je produkován endokrinními buňkami mukózy žaludku. Byl ale také nalezen v dalších tkáních jako ve slinivce, placentě, neurohypofýze a hypotalamu (Hageman et al., 2003; Hubina et al., 2005; cit.: Arora, 2006). Ghrelin je endogenní ligand sekrečního receptoru pro růstový hormon (GHS-R). Transmembránový ghrelinový receptor (GHS-R) stimuluje uvolňování GH a zvyšuje koncentraci ACTH, aldosteronu a katecholaminů v séru (Hageman et al., 2003, cit.: Arora, 2006). Ghrelin uplatňuje svůj orexigenní efekt stimulací NPY, AgRP a antagonizuje leptinem navozené snížení příjmu potravy (Greenman et al., 2004, cit.: Arora, 2006). ICV i periferní podání ghreluinu vede ke zvýšení příjmu potravy a redukci tukové utilizace. Ghrelin ale není považován jen jako orexigenní peptid, ale jeho úloha v organismu zasahuje do mnoha oblastí. Jednak slouží jako homeostatický mediátor, dále signalizuje hlad, informuje mozek o stavu tukových zásob organismu a je i zahrnut do mozkového systému odměny. Má přímý efekt na hippokampus, ovlivňuje tedy i kognitivní funkce organismu. (Carlini et al. 2002; Carlini et al., 2004; cit.: Depoortere, 2009). Další úloha ghreluinu je modulace inzulínové a glukózové senzitivity. Pozorováním bylo dokázáno, že vzájemná hladina inzulínu a ghreluinu je reciproká. Inzulin zřejmě negativně ovlivňuje sekreci ghreluinu (Dezaki et al., 2006; Sun et al., 2008; cit. Depoortere, 2009). Nejvyšší koncentrace ghreluinu v plazmě je tedy v době hladovění a s následným postprandiálním poklesem. U obézních je zřejmě tento pokles oslaben (English et al., 2002; cit.: Field et al., 2009), naopak citlivost na orexigenní účinek ghreluinu je u nich zvýšena (Druce et al., 2005; cit.: Field et al., 2009). Terapeuticky by se látky jako ghrelin nebo jeho antagonisté mohly uplatnit v terapii obezity, mentální anorexie a jiných kachektických stavů, diabetu a metabolického syndromu. Další peptid odvozený od společného prekurzoru pre-proghreluinu se jmenuje obestatin a má zcela opačný efekt než ghrelin. Interakcí s receptorem GPR-39 snižuje příjem potravy a inhibuje jejunální kontrakce (Zhang et al., 2005). Jeho fyziologická úloha je zatím nejasná a jako antiobezitikum se zřejmě

neuplatní, protože pokusy in vivo nepřinesly očekávaný efekt (Holst et al., 2007; Nogueiras et al., 2007; cit.: Coll et al., 2007).

3. 4. Periferní anorexigenní signály

3. 4. 1. Peptid YY (PYY)

PYY obsahuje 36 AMK a patří do stejné rodiny peptidů jako NPY. Je produkován L-buňkami tenkého střeva. Vyskytuje se ve dvou formách PYY₁₋₃₆ a PYY₃₋₃₆ (zároveň je to jeho hlavní forma). Stejně jako NPY se váže na Y receptory. Nejvyšší afinitu má Y-2-R (Larhammar, 1996). Hladina PYY se zvyšuje postprandiálně a koreluje proporčně s energetickou hodnotou aktuálně přijatého jídla. Po vyšším příjmu tuků jeho hladina stoupá (Lin a Chey, 2003). Periferně podaný PYY₃₋₃₆ snižuje příjem potravy, redukuje hmotnost a zlepšuje glykemický profil u diabetu 2. typu (Pittner et al., 2004). Vazbou na Y-2-R se inhibují NPY neurony a stimuluje POMC. Funguje zde silná zpětná vazba na hypothalamické okruhy. U obézních byla zjištěna snížená exprese PYY a jistý deficit v jeho postprandiálním vylučování (Renshaw a Batterman, 2005). Rozvoj Y-2 agonistů, využití exogenního podání PYY nebo zvýšení uvolňování z GITu, to všechno jsou uvažované alternativy využití tohoto peptidu při terapii obezity (Renshaw 2005 a Batterman, 2005).

3. 4. 2. Cholecystokinin (CCK)

CCK je peptid uvolňovaný v duodenu a jejunu. Jeho aktivní formy jsou CCK-8, CCK-33 a CCK-58 vznikající jako produkt aktivace stejného genu (Reeve et al., 1994). Hladina CCK stoupá postprandiálně a zůstává zvýšená až 5 hodin. CCK reguluje příjem potravy endokrinní, parakrinní a neurokrinní aktivací v různých částech těla, zejména pak mozku. Má vliv na stimulaci sekrece pankreatu, střevní peristaltiku a žaludeční motilitu naopak inhibuje (Morley 1982; Morgan, 2000, Morgan 2004; cit.: Arora, 2006). Váže se na dva typy receptorů CCKA a CCKB. Zprostředkování signálu sytosti je přisuzováno vazbě s CCKA (Morgan, 2000). Podání CCK snižuje příjem potravy a velikost porcí, ale účinek trvá příliš krátce (1-2 minuty). Předpokládá se synergická reakce leptinu a CCK (Gibbs et al., 1973; cit.: Arora, 2006).

3. 4. 3. Bombesin

Tento peptid obsahuje 14 AMK. Mezi savčí „bombesin-like“ peptidy patří neuromedin B (NMB) a gastrin-releasing peptide (GRP), oba se vážou na receptory spřažené s G-proteiny. Receptory jsou popisovány jako BB1, který specificky váže neuromedin a BB2, který váže GRP (Battey et al., 1991; cit.: Arora, 2006). Nedávno byl naklonován i třetí receptor, ale endogenní ligand je zatím neznámý. Příslušné receptory jsou lokalizované v GITu, CNS, BB2 zejména v hypotalamu v oblasti PVN. GRP vykazuje větší anorexigenní účinek než NMB.

3. 4. 4. Amylin

Amylin se skládá z 37 AMK a je sekretován postprandiálně společně s inzulinem z β -buněk pankreatu (Bhavser et al., 1998; cit.: Arora, 2006). Jeho úlohou je ukončení příjmu potravy. Experimentálně bylo zjištěno, že jeho dlouhodobé podávání vede k signifikantnímu úbytku váhy (Lutz et al., 1998; cit.: Arora, 2006). Amylin účinkuje zřejmě současně s inzulinem a leptinem. Amylinové receptory byly zjištěny v oblasti area postrema (AP), NTS a amygdaly (Lutz et al., 2001; cit.: Arora, 2006). Především pak oblast AP/NTS je důležitá pro zprostředkování anorexigenního účinku amylinu. U potkanů s lézemi v této oblasti po opakovaném podávání amylinu, nedošlo k váhovému úbytku, ani ke snížení příjmu potravy, zatímco u intaktních potkanů ano. (Lutz et al., 2001; cit.: Arora, 2006). Anorexigenní účinek amylinu je zřejmě umožněn snížením exprese orexigenních neuropeptidů v LAH (Lutz et al., 2005; cit.: Arora, 2006). Úlohu zde hraje zvýšení transportu serotoninového prekurzoru tryptofanu do mozku (Chance et al., 1992) a zřejmě i aktivace H_1 histaminových receptorů (Mollet et al., 2001). Anorexigenní účinek byl oslaben u potkanů, jimž byl podáván dopaminový antagonist (D₂). Efekt amylinu tedy zahrnuje dopaminový, serotoninový a histaminový systém. V lidském organismu amylin snižuje příjem potravy, tlumí sekreci glukagonu a zpožďuje evakuaci žaludku. V USA je k dispozici syntetický analog pramlintid pro pacienty s diabetem 2. typu. Jako antiobezitikum čeká na ověření účinnosti kombinovaný preparát: naltrexon, bupropion, amylin a leptin (Hainer, 2010).

3 .4. 5. Leptin

Leptin byl objeven v roce 1994 Friedmanem a jeho existence byla předpovězena na základě přibližně o 20 let dříve formulované lipostatické teorie regulace příjmu potravy (Kennedy, 1953). Jeho objev byl přijat s velkým mediálním nadšením, neboť jak vědci, tak veřejnost se domnívali, že byl nalezen univerzální lék na obezitu. Toto nadšení vcelku brzy opadlo po experimentálním průkazu existence leptinové rezistence. Leptin je produkt ob genu nazývaného také ob protein. Je produkován bílými i hnědými tukovými buňkami, jeho exprese byla zjištěna v žaludku, ováriích i placentě. Mutace ob genu vede k leptinovému deficitu u ob/ob myši projevující se hyperfágií s rozvojem obezity a infertility (Campfield et al., 1995; cit.: Arora, 2006). Tento stav lze zvrátit podáváním leptinu. Podobné mutace jsou zjištěny i u lidí, potom je u nich obezita způsobena absencí leptinu. Tento typ obezity je vždy spojen s hyperfágií doprovázenou poruchou fertility podobně jako u ob/ob myši. Podávání rekombinantního leptinu u leptin-deficitních pacientů vedlo během 18-ti měsíců k poklesu hmotnosti až o 40 % (Licinio et al., 2004; cit.: Valassi et al., 2007). Avšak tyto mutace jsou u lidí velice vzácné. Podobné experimenty jako u ob/ob myši byly prováděny i u db/db myši. Mají podobný fenotyp jako ob/ob myši. Jejich obezita je zapříčiněna mutací genu kódující leptinový receptor. Myši mají poruchu glukózového metabolismu a hladina leptinu je vysoce zvýšena. Ovšem v důsledku nefunkčních receptorů pro leptin, neuplatní se supresivní efekt leptinu na příjem potravy a ani podávání rekombinantního leptinu pochopitelně nepřináší žádné výsledky (Haluzík, 2002). Leptin reguluje energetickou homeostázu, a to jak dlouhodobě (informuje CNS o celkovém nutričním stavu organismu), tak krátkodobě (velikost porce potravy, signál k ukončení příjmu potravy). Leptin také stimuluje uvolňování gonadoliberinu a folikul stimulující hormon. U pacientek s mentální anorexií, které mají nízkou leptinémii, se objevuje amenorea. Po podání rekombinantního leptinu dochází k obnovení menstruačního cyklu. Leptin cirkuluje v séru proporčně k množství tuku v organismu. Zvýšení procenta tuku v organismu vede ke zvýšení hladin leptinu a anlogicky snížení obsahu tuku vede i ke snížení hladin leptinu (Haluzík, 2002). Předpokládá se provázání jeho funkce s orexigenními i anorexigenními neuropeptidy, zejména pak s nejsilnějším orexigenním neuropeptidem NPY. NPY syntéza je v případě zvýšených hladin leptinu snížena, naopak negativní energetická bilance inaktivuje anorexigenní POMC/CART, což má za následek zvýšení příjmu potravy a snížení energetického výdeje (Schwartz, 2000). U pacientů s mentální anorexií a u vytrvalostních sportovců byla leptinémie téměř neměřitelná důsledkem nízkého obsahu tuku v organismu. Po realimentaci se hladina výrazně

zvýšila (Haluzík, 2002). Receptory pro leptin existují ve 3 izoformách a patří do rodiny cytokinových receptorů: krátká izoforma, dlouhá a cirkulující neboli solubilní forma (Tartaglia 1997; Ge et al., 2002; cit.: Arora, 2006). Leptinové receptory využívají tzv. Janusovy kinázy (JAK) a STAT proteinů pro přenos signálu (Tartaglia 1997; Ge et al., 2002; cit.: Arora, 2006). JAK a STAT proteiny jsou spojeny s intracelulárními doménami receptorů a po navázání indukují fosforylaci zmíněné domény. Aktivace domény navázáním STAT vede k přesunu receptoru do buněčného jádra (Haluzík, 2002). Krátké izoformy se zřejmě podílí na aktivním transportu leptinu z periferie přes HEB do CNS. Kromě tohoto transportu se předpokládá i transport nezávislý na leptinových receptorech. Solubilní izoformy jsou tvořeny jen extracelulární doménou a jejich role je dosud neznámá. Předpokládá se, že mohou sloužit jako vazebné proteiny pro leptin (Haluzík, 2002). Produkce leptinu tedy koreluje s množstvím tuku v organismu. Sekreci leptinu dále stimuluje inzulin a glukokortikoidy, naproti β -adrenergní agonisté sekreci leptinu potlačují (Coll et al., 2007).

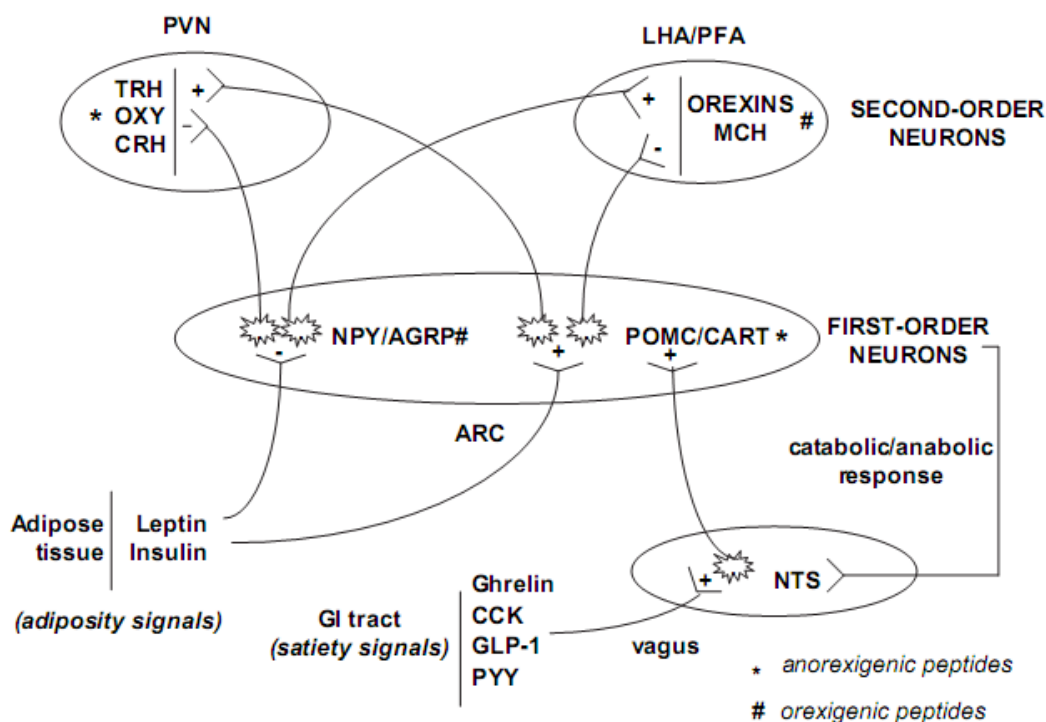
Leptinová rezistence

Jak již bylo zmíněno u obézních je vysoká hladina leptinémie. Odpověď CNS na leptin klesá a supresivní efekt na příjem potravy se nedostavuje. Příčinou může být několik mechanismů:

- Snížená schopnost transportu leptinu přes HEB (Schwartz et al., 2000)
- Redukce leptinových receptorů. Zde se předpokládá role supresoru cytokinové signalizace -3 (SOCS-3) (Schwartz, 2000), kdy aktivací cytokinových receptorů dojde k indukci exprese SOCS-3, která inhibuje další transdukcí leptinu.
- Porucha funkce endoplazmatického retikula (ER) v hypotalamických buňkách, které nesprávně „zabalí“ nově nasyntetizované proteiny. Tyto proteiny pak nemohou správně plnit svou úlohu v organismu. Tato dysfunkce je nazývána jako ER stres. Studiemi bylo prokázáno, že čím větší je dysfunkce ER, tím větší je leptinová rezistence. Podáním 4-fenylmáslé a tauroursodeoxycholové kyseliny se zmírní ER stres a také působí jako leptin-senzitivující látky. U myši byla významně snížena leptinová rezistence a myši výrazně zhubly (Ozcan et al., 2009).

Leptinová rezistence je ale řadou vědců zpochybňována. Arch et al. (1998) se domnívají, že zvýšený příjem potravy není důsledkem necitlivosti na leptin, ale vyvolaný řadou jiných faktorů např. psychosociálními. Pro tento fakt hovoří to, že po normalizaci tělesné hmotnosti,

dochází k poklesu leptinémie pod úroveň běžnou u štíhlých lidí a nezůstává tedy vyšší, tak jak by se u rezistence předpokládalo (Arch et al., 1998; cit.: Haluzík, 2002).



Obrázek 2: Schéma hlavních mechanismů zahrnutých do regulace příjmu potravy, převzato Valassi et al., 2007.

4. Přehled antiobezitik s centrálním mechanismem účinku

V současné době můžeme antiobezitika používaná ve farmakoterapii rozdělit do dvou hlavních skupin. Antiobezitika působící centrálně a antiobezitika působící na periférii. Centrálně působící antiobezitika především ovlivňují neurony v laterálním a ventromediálním hypotalamu. Periferně působící antiobezitika se neabsorbují do systémové cirkulace a neovlivňují tedy koncentrace příslušných neuromediátorů. Jejich účinek je prakticky omezen na GIT a zde pak hlavně na redukci absorpce živin. Za posledních dvacet let bylo na trh uvedeno několik léčiv určených k terapii obezity, z nichž řada byla velice nadějná. Některá z nich ale byla pro výskyt nežádoucích účinků z trhu následně stažena.

Centrálně působící antiobezitika můžeme rozdělit na látky zasahující do serotoninergního, noradrenergního a dopaminergního systému. Ovlivňují tedy dostupnost neuromediátorů

serotoninu, noradrenalinu a dopaminu. Některá z nich mohou působit aktivaci β -3 receptorů. Stimulace adrenergických β -3 receptorů vede ke zvýšení lipolýzy. Tyto receptory se nacházejí zejména v tukové tkáni, v menší míře jsou zastoupeny v žaludku, tenkém střevě a endoteliálních buňkách koronárních artérií (Slíva, 2007). Mezi centrálně působící antiobezitika řadíme

1. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu
2. Agonisty „glukagon-like“ peptidu
3. Antagonisty CB-1 receptoru
4. Antagonisty ghrelinu
5. Antiepileptika s vedlejším efektem redukce hmotnosti
6. Ostatní

4. 1. Antiobezitika ovlivňující zpětné vychytávání serotoninu, dopaminu a noradrenalinu

4. 1. 1. Fentermin

Fentermin je antiobezitikum s psychostimulačním účinkem. Centrálním noradrenergickým působením potlačuje chuť k jídlu, inhibuje degradaci serotoninu a stimuluje uvolňování dopaminu. Je určeno pro obézní pacienty s hodnotou body mass indexu > 30 . Délka terapie by neměla přesáhnout 3 měsíce. Při delším užívání hrozí riziko návyku. U tohoto přípravku je popisován vyšší výskyt nežádoucích účinků, mezi které patří tachykardie, psychoaktivní účinky, nespavost, pulmonální hypertenze a vzácně byly popsány případy kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod potencovaných prudkým snížením hmotnosti.

Účinek fenterminu je snížen současným užíváním chlorpromazinu, haloperidolu a tricyklických antidepresiv. Kombinací s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy může vyvolat hypertenzní krizi. Naopak psychostimulancia jeho účinek zvyšují (Databáze SÚKL, SPC).

Vzhledem k výše popsaným nežádoucím účinkům byl fentermin stažen z trhu ve většině zemí Evropské unie. V ČR se může nadále předepisovat, ale v současnosti nepatří mezi léky první volby v terapii obezity, neboť nesplňuje současná kritéria pro moderní antiobezitikum.

4. 1. 2. Fenfluramin

Fenfluramin inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a zároveň stimuluje jeho uvolňování (Davis a Faulds, 1996; cit.: Ioannides-Demos et al., 2005). Zvýšená hladina serotoninu následně stimuluje hypotalamická centra spojená s příjmem potravy a dále se podílí i na ovlivnění nálady, spánku, tělesné teploty a dalších vitálních funkcí. Analogem fenfluraminu je jeho D-izomer dexfenfluramin (Davis a Faulds., 1996; cit.: Ioannides-Demos et al., 2005). Četné studie prokázaly statisticky významné snížení hmotnosti po dexfenfluraminu oproti placebo.

Ještě účinnější v tomto ohledu byla kombinace fenterminu a fenfluraminu. Studie potvrdily signifikantní snížení hmotnosti u pozorované skupiny, která užívala tuto kombinaci oproti placebové skupině (Weintraub et al., 1984; cit.: Ioannides-Demos et al., 2005). Dávkové schéma bylo 15 mg fenterminu a 30 mg fenfluraminu. Tato kombinace (nazývaná jako „phen-fen“) si zvláště v USA získala pro svou účinnost nesmírnou popularitu. Na základě zvýšeného rizika chlopenních vad, byla však tato kombinace na doporučení FDA stažena z trhu. Toto doporučení vyvolalo protichůdné názory, neboť např. jen v roce 1996 bylo v USA vydáno 18 milionů receptů na tuto kombinaci. Počet zaznamenaných chlopenních vad byl ovšem zanedbatelný. Nadále bylo provedeno několik studií s cílem jasně vymezit potenciální kardiovaskulární riziko. Výsledky potvrdily souvislost s výskytem chlopenních vad v důsledku potenciace serotoninergního systému, nicméně výskyt v obrovském souboru probandů, které byly vystaveny účinkům kombinace, byl velmi vzácný. Je otázkou, na kolik je v tomto směru rizikem samotná obezita. Přesto tato situace zřejmě způsobila celkové ochladnutí nadšení pro farmakoterapii obezity.

4. 1. 3. Elsinorské prášky

Elsinorskými prášky se rozumí magistraliter připravované kapsle s obsahem kofeinu 50- 200 mg a efedrinu 20 mg. Tyto kapsle snižují apetit centrálním noradrenergním mechanismem a současně zvyšují energetický výdej, protože patří mezi tzv. termogenní farmaka. Preskripce

takto připravovaných kapslí je v ČR omezena jen na specializované obezitologické pracoviště. Užívají se 1-3 krát denně a stejně jako u fenterminu by doba užívání neměla přesáhnout 3 měsíce. Nežádoucími účinky jsou tachykardie, nespavost, tremor, zvýšení krevního tlaku a psychická agitovanost. Kontraindikací je těžší hypertenze, psychické poruchy, glaukom, jaterní a ledvinné onemocnění (Polák, 2006).

4. 1. 4. Sibutramin

Sibutramin byl původně určen k terapii deprese a až následně byly odhaleny jeho účinky potlačující chuť k jídlu (Padwal a Majumdar, 2007; cit.: Ioannides-Demos et al., 2010). Sibutramin působí jako selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS. Protože sibutramin nemá přímý vliv na uvolňování noradrenalinu a serotoninu, je riziko vzniku serotoninového syndromu minimalizováno. Zároveň ani neovlivňuje uvolňování dopaminu, takže ani nevede k možnému rozvoji závislosti (Polák, 2006). Působí duálním mechanismem, kdy vlastní anorektický efekt je způsoben stimulací centrálních $\alpha 1$ a $\beta 1$ adrenergických receptorů, zatímco termogenní efekt prostřednictvím periferních $\beta 3$ receptorů (Connoley et al., 1999; cit.: Ioannides-Demos et al. 2010). Sibutramin přispívá nejen k redukci hmotnosti, ale napomáhá i dlouhodobému udržení hmotnostního poklesu. Jeho užívání vede k poklesu LDL cholesterolu a triglyceridů, ale zvyšuje srdeční frekvenci a krevní tlak (Padwal et al., 2004; cit.: Ioannides-Demos et al. 2010). Kromě těchto vedlejších účinků se objevuje i sucho v ústech, obštipace a cefalgie. V souvislosti s užíváním sibutraminu byly zaznamenány minimálně dvě úmrtí a pro četný výskyt závažných nežádoucích účinků požadovala Evropská léková agentura (EMA) přehodnocení poměru rizik a prospěšnosti užívání tohoto přípravku. Výsledky studie SCOUT potvrdily (Ioannides-Demos et al. 2010), že sibutramin zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních příhod. EMA tak na základě výsledků studie, které vedlo k přehodnocení poměru rizik a benefitů, vydala obecné doporučení ke stáhnutí sibutraminu z trhu. FDA sice nadále povolila užívání tohoto přípravku, ale se zesíleným varováním na obale a s navýšením kontraindikací. V ČR je sibutramin přesto dostupný na lékařský předpis (Databáze SÚKL, SPC).

4. 1. 5. Fluoxetin

Fluoxetin funguje jako selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu na presynaptickém nervovém zakončení, což vede k jeho hlavnímu antidepresivnímu účinku. Není proto primárně určen pro terapii obezity, v tomto případě se jedná o „off-label“ využití. Jeho přednostní indikací je léčba depresí u obézních, neboť snižuje příjem potravy. Tento výhodný efekt se však zhruba po pěti měsících zastaví (Svačina, 2004). Klinické studie prokázaly dávkovou závislost snižování hmotnosti, přičemž denní dávka 60 mg se jeví jako nejefektivnější (Katsilambros, 2000). Nežádoucí účinky jsou nauzea, somnolence, sucho v ústech, úzkost a tremor.

4. 1. 6. Lorkaserin

Lorkaserin je selektivní agonista 5-HT_{2C} receptorů. Nedávné placebem kontrolované studie ukázaly významné snížení hmotnosti. Zároveň se ukázalo, že lorkaserin se jeví jako velice bezpečné léčivo bez kardiovaskulárního rizika. Neovlivňuje totiž serotoninové receptory v srdci a cévách. Průměrné snížení hmotnosti po 52 týdnech a dávce 10 mg dvakrát denně bylo 5, 8 kg. Zároveň se dostavily i výhodné změny v lipidovém profilu i glykémii. Výsledky klinických studií napověděly, že lorkaserin by mohlo být velice bezpečným léčivem, proto byl FDA navrhnout pro klinické použití. Poradní sbor ale nakonec schválení nedoporučil, neboť lorkaserin nesplňoval kritéria v poměru-benefit vs. riziko – z důvodu výskytu nežádoucích účinků jako cefalgie a nauzea (Ioannides-Demos et al. 2010).

4. 1. 7. Tesofensin

Tesofensin je nová látka, která inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu, serotoninu a dopaminu. Tesofensin byl původně vyvinut jako pomocné léčivo při farmakoterapii Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby, tak aby se u těchto pacientů nadále nezvyšovala hmotnost. Studie ukázaly, že snížení hmotnosti je závislé na dávce a léčivo bylo dobře tolerované. Nedochozelo k významnému zvýšení krevního tlaku, ale zvyšovala se srdeční frekvence. Tato látka proto představuje jedno z velmi nadějných potenciálních antiobezitik. Pokud všechny výsledky studií budou splňovat kritéria pro moderní a bezpečné antiobezitikum, měl by se tesofensin objevit na trhu během příštích třech let (Ioannides-Demos et al. 2010).

4. 1. 8. Bupropion v kombinaci s naltrexonem

Bupropion je antidepresivum s unikátním mechanismem účinku. Předpokládá se, že inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Jde tedy o látku označovanou jako NDRI (Norepinephrin-Dopamine Reuptake Inhibitor). Psychiatři bývají upozorňováni, že nemá být podáván, je-li snížení váhy známkou deprese. Jde totiž o antidepresivum, po kterém se často hubne (Svačina, 2004). Naltrexon je antagonist opioidních receptorů, který byl původně indikován pro léčbu závislosti na alkoholu a opioidech. Při experimentálním podávání potkanům se signifikantně snížil příjem potravy. Kombinace obou látek se z hlediska účinku zdá být výhodná. Naltrexon blokuje účinek β -endorfinu a dochází tak krátkodobě ke snížení příjmu potravy. Bupropion prostřednictvím dopaminových receptorů aktivuje POMC neurony a dochází tak k uvolňování anorexigenního neuropeptidu α -MSH. Kombinace obou látek zřejmě ovlivňuje pocit odměny a potěšení z příjmu potravy. Kombinace byla velmi dobře tolerována. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila nauzea. Tato kombinace byla navržena ke schválení FDA a očekává se rozhodnutí (Ioannides-Demos et al. 2010).

4. 2. Agonisté glukagon-like peptidu

4. 2. 1. Agonisté GLP-1

GLP-1 je jedním z hormonů GITu, který se podílí na regulaci energetické homeostázy. GLP-1 vzniká štěpením z proglukagonového prekursoru v L-buňkách umístěných v distálním intestinu (Varndell a Bishop et al., 1985; cit.: Field et al., 2009). Uvolňování GLP-1 nastává po příjmu potravy a je kontrolováno prostřednictvím bloudivého nervu, enterického nervového systému a hormonálně dalšími peptidy GITu a dále i přímým efektem živin z potravy. GLP-1 se váže na GLP-1-receptory spřažené s G-proteiny. Navázáním ligandu na receptor se aktivuje adenylátcykláza a zvyšuje se influx extracelulárních vápenatých iontů (Thorens, 1992; Lu et al., 1993; cit.: Field et al., 2009). Receptory pro GLP-1 se nacházejí v plicích, žaludku, pankreatu, ledvinách a v srdci. Funkce GLP-1 v těchto orgánech není zatím úplně vysvětlena. Jisté však je, že v pankreatických buňkách funguje GLP-1 jako inkretinový hormon, kde potencuje glukózo-dependentní uvolňování inzulínu (Kreymann et al., 1987; cit.: Field et al., 2009). GLP-1 dále inhibuje uvolňování glukagonu a zpomaluje vyprazdňování žaludku. Intravenózní podání snižuje energetický příjem a chronické

subkutánní podání u pacientů s DM 2 vede ke zlepšení kontroly glykémie a snížení hmotnosti (Zander et al., 2002; cit.: Field et al., 2009). Pocit sytosti, který GLP-1 navozuje, je způsoben jednak zpožděním evakuace žaludku, ale i účinkem v CNS. Z těchto důvodů na sebe GLP-1 upoutal pozornost a následně i našel uplatnění v terapii DM 2 a dále se nabízí jako potenciální léčivo v terapii obezity u nediabetických pacientů. Jeho velice krátký poločas se vyřešil orálně podávanými inhibitory dipeptidyl peptidázy (DPP-IV) a DPP-IV rezistentními inkretinovými mimetiky (Field et al., 2009).

4. 2. 2. Exenatid

Exenatid je prvním klinicky využívaným představitelem DPP-IV rezistentních inkretinových mimetik. Jedná se vlastně o syntetickou formu přirozeně se vyskytujícího a DPP-IV rezistentního GLP-1-R agonisty-exenidinu 4, který byl objeven v krvi a izolován ze slin ještěrky *Heloderma suspectum* (Gila monster), kde se objevuje jako odpověď na jídlo (Eng et al., 1992; Thum et al., 2002; cit. Field et al., 2009). Exenatid je v současnosti využíván v terapii DM 2 a tito pacienti si ho aplikují subkutánně. Dochází tak k významnému zlepšení glykemické kontroly a ke snížení hmotnosti, což je pro diabetické pacienty velice výhodné. Mezi nežádoucí účinky patří hlavně nauzea, která je častá v začátcích farmakoterapie, ale v průběhu léčby postupně odeznívá. Ve vývoji jsou v současnosti depotní analoga taspoglutid a albiglutid, u kterých by stačila aplikace jedenkrát týdně (Hainer, 2010). Výhodou exenatidu je, že nezpůsobuje hypoglykémii. Nedávno byly publikovány výsledky studií u non-diabetických obézních žen se syndromem polycystických ovárií. Byl jim podáván exenatid v kombinaci s metforminem, což vedlo k pozitivnímu ovlivnění menstruačního cyklu, ovulace a hmotnosti, jakož i inzulinové senzitivity. Tento efekt byl významnější v této kombinaci než při monoterapii ať již se samotným exenatidem nebo metforminem (Elkind-Hirsch et al., 2008; cit. Field et al., 2009).

4. 2. 3. Liraglutid

Liraglutid je dalším zástupcem z inkretinových mimetik, které se již také využívá v terapii DM 2. Silná vazba na albuminy vede k podloužení biologického poločasu (Russell-Jones, 2009; cit. Field et al., 2009). Proto stačí oproti exenatidu jediná denní dávka subkutánně.

V průběhu terapie dochází jak ke zlepšení kontroly glykemie, tak i ke snížení hmotnosti. Nejčastějším nežádoucím účinkem je opět nauzea.

4. 2. 4. Taspoglutid a albiglutid

Jedná se o depotní analoga GLP- 1, u kterých se předpokládá možnost podání jedenkrát týdně (Marre, 2009; Nauck et al., 2009; cit. Field et al., 2009). Albiglutid i taspoglutid se pomalu uvolňují z depa a jsou také rezistentní k odbourávání (Svačina, 2009)

4. 2. 5. Oxyntomodulin

Oxyntomodulin je další produkt proglukagonového prekurzoru. Stejně jako GLP-1 je uvolňován postprandiálně v L- buňkách intestina (Mojsov et al., 1986; cit.: Field et al., 2009). Inhibuje žaludeční sekreci, pankreatickou exokrinní sekreci a prodlužuje evakuaci žaludku. U potkanů dochází po ICV podání ke snížení příjmu potravy a hmotnosti, energetický výdej se naopak zvyšuje (Baggio et al., 2004; Dakin et al., 2001; Dakin, 2002; Dakin et al., 2004; cit.: Field et al., 2009). U lidí bylo po intravenózní infuzi pozorováno snížení příjmu potravy (Cohen et al., 2003; cit. Field et al., 2009) a opakované subkutánní injekce zvyšovaly energetický výdej a snižovaly hmotnost (Wynne K., 2005; cit.: Field B. C. T. et al., 2009). Oxyntomodulin blokuje příjem potravy v hypotalamu vazbou na různé receptory: GLP-1-R, receptor pro glukagon a samotný receptor pro oxyntomodulin (Svačina, 2009). Je dále velice pravděpodobné, že existují dosud nerozpoznané specifické receptory pro oxyntomodulin (Field et al., 2009). Oxyntomodulin je inaktivován DPP-IV. Za účelem lepšího klinického využití se podařilo syntetizovat analoga oxyntomodulinu, která jsou vůči DPP-IV rezistentní. Výhodou oxyntomodulinu je, že nevykazuje nauzeu tak, jak je tomu u jiných analogů GLP-1. Nedávno proběhlé studie prokázaly aditivní efekt oxyntomodulinu v kombinaci s peptidem YY na snížení hmotnosti (Field, 2010; cit.: Svačina, 2010).

4. 3. Antagonisté CB-1 receptorů

Endokanabinoidní systém se významně podílí na patofyziologii obezity. Ovšem klinické použití kanabinoidních antagonistů bylo zastaveno kvůli závažným vedlejším účinkům. Blokace CB-1 receptorů se z těchto důvodů zdála být nadějným cílem terapie obezity. V roce

2006 byla na základě slibných výsledků klinického testování povolena registrace rimonabantu jako selektivního antagonisty CB-1-R. Ale už o dva roky později bylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) doporučeno jeho stažení z trhu pro výskyt neočekávaných nežádoucích účinků-zejména psychiatrických jako anxieta, deprese a psychická agitovanost. Na základě výskytu těchto neočekávaných účinků byla zastavena i 3. fáze klinického zkoušení taranabantu jako inverzního agonisty CB-1-R. V roce 2010 Martin-Garcia a kolektiv provedli studii, kdy po 6 měsíců podávali potkanům rimonabant nebo taranabant. Cílem studie bylo poznat efekt obou látek a jejich souvislost s blokací CB-1-R na periferní i centrální úrovni. Rimonabant byl podáván v dávce 10 mg/kg/den sublinguálně a taranabant 3 mg/kg/den sublinguálně. Jak se očekávalo, došlo ke snížení hmotnosti a obsahu tuku v těle potkanů. Zjistilo se dále, že při opakovaném podávání rimonabantu se snižuje funkční aktivita CB-1-R, aniž by se měnila jejich hustota. Naopak u taranabantu docházelo jak ke snížení funkční aktivity, tak i ke snížení hustoty CB-1-R. Tato „down-regulace“ receptorů, stejně tak i snížená funkční aktivita se po vysazení vrátí na výchozí úroveň. Dále se ukázalo, že rimonabant je účinnější u obézních potkanů, zatímco taranabant byl účinný jak u obézních zvířat, tak i u potkanů s normální hmotností. Taranabant jako inverzní agonista CB-1-R zvyšuje koncentraci cAMP, zatímco čistý antagonist neindukuje změny v cAMP (Lange a Kruse, 2008; cit. Martin-Garcia et al., 2010). CB-1-R jsou přítomny v jak hlavních regulačních oblastí příjmu potravy, jako v hypotalamu, ale podílí se rovněž na emocionální kontrole organismu zahrnující prefrontální kortex, hippokampus a limbický systém (Breivogel a Sim-Selley, 2009; cit.: Martin-Garcia et al., 2010). Změny CB-1-R v průběhu užívání rimonabantu v prefrontálním kortexu by mohly vysvětlit nežádoucí výskyt vedlejších psychických účinků jako jsou anxieta a deprese popisovaných již dříve v literatuře (Akbas et al., 2009; cit.: Martin-Garcia et al., 2010). Nejzávažnější nežádoucí jev, který byl důvodem stažení z trhu, představuje kardiometabolické riziko (Bellocchio, 2006; cit.: Martin-Garcia et al., 2010).

4. 4. Terapeutické využití ghrelinu

4. 4. 1. Antagonisté ghrelinu

Experimentálním podáním antagonistů ghrelinu nebo antighrelinových protilátek obézním zvířatům dochází k poklesu příjmu potravy a snížení hmotnosti v důsledku selektivní ztráty

tukové tkáni. Nadto se zlepšuje glukózová homeostáza zesílením glukózou-stimulované sekrece inzulínu (Asakawa et al., 2003). To by mohlo být aplikovatelné při terapii diabetu typu 2. Ovšem veškeré tyto experimenty s antagonismem ghrelinu, které Asakawa s kolektivem (2003) provedli, byly krátkodobé. Je tedy nezbytné vyhodnotit efektivitu i na dlouhodobých testech a zahrnout i lidské studie. Jako nadějně se jeví to, že obézní pacienti jsou ke ghrelinu stále citliví a nebyl prokázán výskyt či postupný rozvoj rezistence (tolerance).

4. 4. 2. Inverzní agonisté ghrelinu

Inverzními agonisty se rozumí takové látky, které stabilizují receptor, který existuje v aktivní a inaktivní konformaci, v jeho inaktivní konformaci. Právě u receptorů pro ghrelin byla in vitro prokázána vysoká konformační aktivita (Holliday et al., 2007; Holst et al., 2003; Holst et al., 2004; cit.: Depoortere, 2009). Konformační aktivita je vysoká v momentě, kdy hladina ghrelinu je nižší a inverzní agonisté mohou zablockovat právě tuto konformační aktivitu, což by mohlo zamezit typickému „uždibování“ mezi jídly. K potvrzení těchto předpokladů je nutné provedení dalších cílených studií s inverzními agonisty před eventuálním rozhodnutím, zda a jak by se mohly tyto látky v terapii obezity využít (Depoortere, 2009).

4. 4. 3. Neutralizace ghrelinu

Zorilla et al. v roce 2006 provedli studii s vakcinací potkanů proti endogenním účinkům ghrelinu. Byly použity 3 typy syntetických analogů ghrelinu označovány jako Ghr 1, Ghr 2 a Ghr3. Vakcinace u potkanů neovlivnila spontánní příjem potravy, ale snížila její využitelnou energii. Došlo ke snížení hmotnosti, klesl podíl tuku a s ním i hladina leptinu (Zorilla et al., 2006). Ovšem vývoj antighrelinových vakcín byl zastaven vzhledem k negativním výsledkům druhé fáze klinického testování (Depoortere, 2009).

Další látka blokující efekt ghrelinu je označována jako “RNA Spiegelmers“. Jedná se o oligonukleotidy s L-enantiomery ribosy stabilní in vivo. Specificky se váží na acylovaný ghrelin a brání tak aktivaci ghrelinových receptorů. Infúze této látky vedla u obézních myší ke snížení hmotnosti, tuku v těle a snížení využitelné energie z přijaté potravy. Nicméně v průběhu pokusů došlo následně k vzestupu hmotnosti zřejmě z důvodu kompenzačně nasyntetizovaného ghrelinu de novo (Shearman, 2006; cit.: Depoortere, 2009).

Jako další metoda zabránění orexigenního působení ghrelinu je inhibice enzymu GOAT, který katalyzuje acylaci ghrelinu kyselinou oktanovou. Nedochozí tak k acylaci ghrelinu, ale zvyšuje se podíl neacylované formy, která neproказuje orexigenní účinek. Očekává se proto testování této metody na zvířecích modelech a prokázání její účinnosti (Depoortere, 2009).

4. 5. Antiepileptika s vedlejším efektem redukce hmotnosti

4. 5. 1. Zonisamid v kombinaci s bupropionem

Zonisamid je nové antiepileptikum, jehož mechanismus účinku nebyl plně objasněn. Předpokládá se, že blokuje kalciové a sodíkové kanály, a tak zabraňuje synchronizaci aktivity nervových buněk a šíření abnormální elektrické aktivity mozku. Tím se snižuje pravděpodobnost vzniku epileptického záchvatu. Zonisamid také s vysokou pravděpodobností ovlivňuje neurotransmitter GABA-hlavní inhibiční neurotransmitter v CNS. V průběhu klinického testování se zjistilo, že v průběhu užívání zonisamidu dochází k významnému poklesu váhy. V dalších studiích bylo potvrzeno, že kombinace bupropionu a naltrexonu je mnohem efektivnější ve smyslu poklesu hmotnosti oproti placebo. Pokles hmotnosti se jeví mnohem výrazněji než u kombinace bupropion/naltrexon (Greenway et al., 2009; cit.: Ioannides-Demos et al. 2010).

4. 5. 2. Topiramát v kombinaci s fenterminem

Topiramát je antiepileptikum, které se využívá i v profylaxi migrény. Působící jako agonista GABA. Topiramát byl rovněž testován se záměrem monoterapie obezity a také jako terapie záchvatovitého přejídání, které je považováno za poruchu příjmu potravy společně s mentální anorexií a mentální bulimii. Placebem kontrolované studie, které proběhly u pacientů trpící záchvatovitým přejídáním, ukázaly, že topiramát efektivně snižuje četnost počtu epizod přejídání a tím i vedl ke snížení hmotnosti. (McElroy et al., 2007). Jeho mechanismus účinku vedoucí k potlačení chuti k jídlu není úplně objasněn. Předpokládá se ovlivnění NPY a glutamátového systému (Valassi et al., 2007). Z dřívějších klinických studií (Stanley et al., 1993; Zeni et al., 2000; Duva et al., 2002; cit.: McElroy et al., 2007) plyne, že agonisté glutamátu zvyšují příjem potravy, zatímco jeho antagonisté snižují příjem potravy.

Efekt topiramátu vedoucí ke snížení hmotnosti zahrnuje několik mechanismů. Topiramát zřejmě redukuje glutamátovou neurotransmisi antagonizací AMPA/ kainátových receptorů, zvyšuje energetický výdej a snižuje energetický příjem. Dále ovlivňuje pocit odměny a neuronální okruhy, které se podílí na tomto systému. Vysvětluje se, že pocit odměny, který nastává po příjmu potravy v terapii topiramátem, je výsledkem GABAergního a antiglutamátového působení s následnou modulací kortikomesolimbického dopaminu (Johnson et al., 2003; cit.: McElroy et al., 2007). U potkanů byla pozorována inhibice nikotinem navozeného uvolňování dopaminu (Schiffer et al., 2001; cit.: McElroy et al., 2007). Celkově se uvažuje o antiimpulzivním účinku topiramátu. Právě pacienti s diagnózou mentální bulimie, záchvatovitého přejídání a mentální anorexie jsou charakterističtí patologickou impulzivitou (McElroy et al., 2007).

Kombinace fenterminu a topiramátu s postupným uvolňováním vedla k výraznému snížení hmotnosti (Kaplan, 2005; cit.: Ioannides-Demos et al., 2010). FDA sice uznala tuto kombinaci jako velice efektivní v redukci hmotnosti, přesto ji odmítla schválit pro terapii obezity. Důvodem je důraz na bezpečnost, neboť bylo zjištěno, že tato kombinace zvyšuje srdeční frekvenci, byla zaznamenána vyšší míra suicidálních tendencí, deprese, zhoršená paměť a koncentrace (Ioannides-Demos et al., 2010).

4. 6. Ostatní

4. 6. 1. Amylinový analog-pramlintid

Amylin je pankreatický hormon secernovaný β -buňkami pankreatu. Váže se na receptorový komplex zahrnující kalcitoninové receptory spřažené s proteiny modifikující aktivitu receptoru (Butler et al., 1990; Moore et al., 1991; Chen et al., 1997; cit.: Field et al., 2009). Periferním podáním amylinu dochází u potkanů ke zpoždění evakuace žaludku a redukuje se příjem potravy (Lutz et al., 1998; cit.: Field et al., 2009). Tento anorektický efekt je zřejmě zprostředkován prostřednictvím area postrema, neboť bylo experimentálně zjištěno, že léze v této oblasti účinek amylinu ruší (Lutz et al., 1998; cit. Field et al., 2009). V terapii se nyní využívá syntetický analog pramlintid, původně určený pro terapii diabetu typu 1 i typu 2 jako adjuvantní léčivo při terapii inzulinem. U těchto pacientů došlo ke snížení chuti k jídlu a s tím souvisejícímu poklesu příjmu potravy, zvýšení sytosti díky zpožděné evakuaci žaludku a

poklesu hmotnosti. V současnosti probíhají studie na ověření využití pramlintidu při monoterapii obezity. Pramlintid podávaný subkutánně 2-3krát denně vykazoval snížení hmotnosti u 31 % pacientů (Aronne et al., 2007; cit.: Ioannides-Demos et al., 2010). Navíc po vysazení pramlintidu nedošlo k nárůstu hmotnosti, někdy naopak progrese redukce hmotnosti pokračovala. Jako nejčastější nežádoucí účinek byla hlášena nauzea. Uvažuje se, že tento analog by mohl být terapeuticky využitelný buď při monoterapii, nebo v kombinaci s leptinovým analogem meterleptinem (Smith et al., 2008; cit.: Field et al., 2009).

4. 6. 2. Ciliární neurotrofní faktor (CNTF)

CNTF je rekombinantně připravený neuroaktivní cytokin s určitou podobností ve vztahu k účinku s leptinem. Ovlivňuje příjem potravy a pocit sytosti. Předpokládá se, že se váže na specifické receptory pro CNTF v hypotalamu, kde stimuluje mechanismy vedoucí k potlačení apetitu. CNTF aktivuje stejné signální cesty jako leptin. V klinických studiích kontrolovaných placebem byl CNTF podáván 12 týdnů subkutánně. Tato skupina pacientů vykazovala vyšší redukci hmotnosti než skupina kontrolovaná placebem (Ettinger et al., 2003; cit.: Ioannides-Demos et al., 2005). Dávka 1 µg/kg byla dobře tolerována, dávka 2 µg/kg byla spojena s výskytem nauzey a symptomy podobné chřipce. Ovšem limitujícím faktorem pro účinnost CNTF bylo vytvoření protilátek proti CNTF u části subjektů klinického hodnocení (Ettinger et al., 2003; cit.: Ioannides-Demos et al., 2005). Skupina pacientů, u kterých se tyto protilátky nevytvořily, dosáhla redukce hmotnosti obdobné jako v klinických studiích na jiná antiobezitika. V současnosti probíhají vyhodnocování s cílem upřesnit specifickou skupinu pacientů, u nichž by terapie CNTF byla efektivní. Byla také vyvinuta orálně dostupná forma CNTF pro zvýšení adherence léčených (Ettinger et al., 2003; cit.: Ioannides-Demos et al., 2005).

5. Multifaktoriální etiologie obezity

Obezita je v současnosti prezentována jako nežádoucí fenomén moderní doby. Nicméně obezita byla prokázána již v dávné minulosti. Důkazem dávné existence obezity i na našem území je nález takzvané Věstonické Venuše. Další zmínky pochází ze starověkého Egypta i Řecka. Někteří starověcí lékaři jako Hippokrates nebo Galén uváděli i návody k její léčbě, kde zmiňovali zejména účinnost fyzické aktivity (Svačina a Bretšnajderová, 2008).

Odpověď na otázku, proč je dnes obezita tak hojně rozšířena (hovoří se o světové pandemii), není však jednoduchá. Faktory, které se podílí na vzniku obezity, se obecně dělí na vnější, vnitřní a smíšené faktory. Mezi faktory vnitřní můžeme zařadit genetickou predispozici k obezitě, která je polygenního charakteru. Monogenní poruchy vedoucí k obezitě jsou u lidí velmi vzácné. Jedná se například o mutaci genu pro leptinový receptor nebo mutaci genu receptoru pro α -MSH a mutace genu POMC. Uvádí se, že podíl genetických faktorů na určování tělesné hmotnosti je více než 50% (Hainer a Bendlová, 2004). Geny, které se podílí na jejím vzniku, se nazývají obezigenní. Opakem obezigenních genů jsou geny leptogenní, které naopak organismus před obezitou chrání. Genetická výbava dále významným dílem určuje klidový energetický výdej, výběr a regulaci potravy. Klidový energetický výdej je závislý na pohlaví, tělesném stavu a povrchu těla. Dále mezi vnitřní faktory mohou být zařazeny i faktory psychologické. Jako příklad lze uvést psychogenní přejídání jako důsledek psychické nepohody.

Faktory vnější jsou pak ty, které nás zevně ovlivňují. Jedná se o sociálně-kulturní a ekonomické faktory. Řada autorů uvádí, že prevalence obezity roste v horším socio-ekonomickém prostředí. Zrovna tak výskyt obezity je častější u osob se základním vzděláním než u osob s vysokoškolským vzděláním. Obezita tak vzniká jako důsledek dlouhodobé pozitivní energetické bilance a je dále udržována zvýšeným energetickým příjmem, který přesahuje potřebu jednotlivce.

Přestože za posledních 20 let jen v ČR poklesla průměrná energetická spotřeba asi o 500 kJ a denní konzumace tuků klesla o 13 g, prevalence obezity stoupla. Nárůst prevalence se vysvětluje celkovým snížením fyzické aktivity v pracovním i běžném životě. Vytíženost městské hromadné dopravy klesla za 5 let o 40 %. Počínaje vzrůstající automatizací výroby, konče dálkovým ovládáním téměř na všechno se postupně eliminují byť jen drobné fyzické aktivity, které ve výsledku přispívají k rozvoji nezdravých návyků podmíněných přirozenou pohodlností vedoucích k nadváze a obezitě.

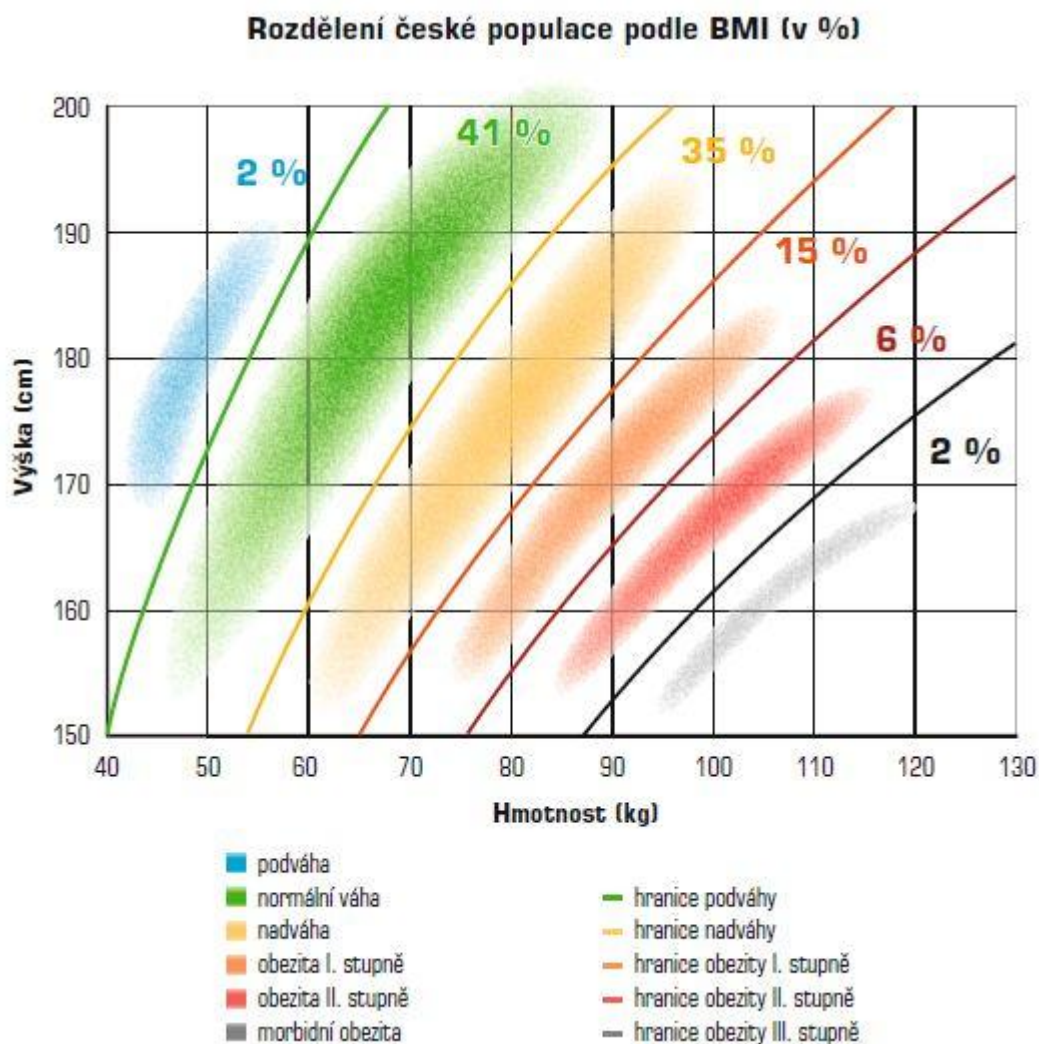
5. 2. Výskyt obezity v ČR

Podle posledních údajů o výskytu obezity v ČR spadá do kategorie nadváhy 35 % dospělé populace (BMI 25, 1- 29, 9 kg /m²) a 23 % do kategorie obezity (BMI >30 kg /m²).

V porovnání s posledním výzkumem z roku 2008 nedošlo k výraznému nárůstu v této oblasti (Matoulek, 2011).

Z výsledku výzkumu také vyplynulo, že ti, kteří měli problémy s nadváhou či obezitou v dětství, mají tyto problémy i v dospělosti. Z toho plyne, že již v raném věku je třeba aktivně intervenovat do životního stylu, neboť v tomto období je velmi reálná šance zvrátit možnost rozvoje nadváhy nebo obezity a s tím spojené problémy nejen zdravotního charakteru.

K nejvýznamnějšímu nárůstu hmotnosti dochází po 50. roce života. To platí nejen u bývalých aktivních sportovců, ale i u lidí, kteří sport aktivně neprovozovali. Dále je zajímavý také fakt, že více než 25 % obézních mužů nepovažuje svou obezitu za problém. Zřejmě to souvisí s celospolečenským vnímáním, kdy starší muž s obezitou je chápán jako „normál“ (Matoulek, 2011).



Obr. 3.: Rozdělení obezity v ČR, převzato z www.obesity-news.cz

5. 3. Zdravotní rizika spojená s obezitou

Nadváha a obezita je považována jako jeden z mnoha rizikových faktorů přispívající ke vzniku řady onemocnění. Dříve se udávalo, že obezita má dva typy komplikací - mechanické a metabolické. Metabolické komplikace jako hypertenze či diabetes 2. typu ale nejsou komplikacemi obezity v pravém slova smyslu. Tato onemocnění mají obvykle s obezitou společný původ (genetika, nezdravý životní styl, absence náročnější fyzické aktivity) a rozlišit, co je příčina a co následek je velmi těžké.

Mechanické komplikace obezity souvisí s vysokou tělesnou hmotností. Patří mezi ně bolesti zad, nemoci pohybového aparátu, dušnost, poruchy dýchání ve spánku- syndrom takzvané spánkové apnoe. Tyto komplikace vznikají přímo jako důsledek nadváhy a obezity.

Pro metabolické komplikace se od 80. let minulého století vžil termín metabolický syndrom. Termín zahrnuje společnou koincidenci onemocnění jako stav se společnou příčinou i vývojem poruch. Nová definice metabolického syndromu od roku 2005 zahrnuje :

- Abdominální obezitu
- Triacylglyceroly > 1,7 mmol/l
- Hypertenzi >130/ 85
- Poruchu glukózové tolerance
- HDL < 1,1 mmol/l u žen a <0,9 u mužů

O metabolickém syndromu se u pacienta hovoří, pokud splňuje kritéria abdominální obezity a alespoň 2 ze 4 složek výčtu kritérií.

Metabolický syndrom	Muži	Ženy
Abdominální obezita (obvod pasu)	> 94 cm	>80 cm
TAG	> 1,7	> 1,7
Krevní tlak	> 130/85	> 130/85
Lačná glykémie	> 5,6 mmol/l	> 5,6 mol/l
HDL	< 0,9	< 1,1 mmol/l

Tabulka 1: Kritéria metabolického syndromu

Obezita je tedy nově pokládána za základní složku metabolického syndromu. Dále jsou metabolické komplikace posuzovány jako jedna z hlavních příčin rozvoje aterosklerózy nejen v ČR. Dokonce jsou tyto metabolické komplikace považovány za závažnější příčinu rozvoje aterosklerózy než je zvýšený cholesterol nebo kouření (Svačina a Bretšnajderová; 2008).

V ČR bylo zjišťováno relativní riziko vzniku onemocnění v souvislosti s nadváhou (BMI > 25) v letech 2000-2001 v kvótním vzorku české populace čítající 1429 mužů a 1624 žen. Bylo zjištěno, že v závislosti na obezitě nejvíce stoupala prevalence diabetu 2. typu (Hainer, 2006).

Diabetes 2. typu přímo souvisí s androidní obezitou (preference ukládání tuku v abdominální oblasti). Udává se, že celkově je prevalence diabetu v české populaci 7,5 %. Z celkového počtu diabetiků je 95 % diabetiků 2. Typu. Příčina onemocnění spočívá v rezistenci na inzulin, který obezita nadále zhoršuje, dále pak je i změněná sekrece inzulinu. Změna sekrece inzulinu vzniká jako následek vyčerpání slinivky v důsledku celoživotní přetížené aktivity s cílem překonání snížené citlivosti na inzulin. Dále jsou pak za patologickou sekreci inzulinu považovány změny probíhající v samotných ostrůvcích slinivky.

Druhou nejčastější nemocí doprovázející obezitu je hypertenze. Androidní obezita přímo souvisí s poruchou metabolismu lipidů, která se spolu s hypertenzí podílí na vzniku aterosklerózy. Při obezitě je snížena hladina ochranného HDL cholesterolu a zvýšena hladina LDL cholesterolu. LDL částice jsou významným rizikovým faktorem vzniku infarktu myokardu. Dále se s obezitou typicky sdružuje výskyt některých zhoubných nádorů. U obézních mužů se jedná o karcinom tlustého střeva a prostaty, u žen pak maligní gynekologické tumory. Je třeba upozornit, že i malý úbytek hmotnosti toto riziko výrazně snižuje.

Celkový přehled komplikací:

- Metabolické komplikace - inzulinoreistence, DM 2, dyslipidémie, hyperurikémie
- Endokrinní poruchy- hyperestrogenismus (důsledek zvýšené aromatizace androgenů v tukové tkáni), hyperandrogenismus u žen, hypogonadismus u mužů, hyposekrece růstového hormonu)
- Kardiovaskulární komplikace - hypertenze, ischemická choroba, arytmie, náhlá srdeční smrt, cévní mozková příhoda, tromboembolická nemoc
- Respirační komplikace - syndrom spánkové apnoe
- Gastrointestinální komplikace- gastroezofageální reflux, hiátová hernie, jaterní steatóza
- Kožní komplikace- ekzémy, mykózy, strie
- Psychosociální komplikace- deprese, úzkost a sociální diskriminace

5. 4. Diagnostický postup

Předtím, než je určena diagnóza obezita, měl by pacient podstoupit dále zmíněný uvedený sled procedur.

Prvním lékařem, se kterým se obézní setkává, je praktický lékař. Základním pilířem, na kterém stojí volba strategie léčby by měla být pečlivě odebraná kompletní anamnéza. Dále by pacient měl podstoupit klinické vyšetření zahrnující i antropometrické měření jako je výška, hmotnost, obvody. Měla by také být vyslovena velikost zdravotního rizika pro pacienta. Toto

riziko se odhaduje na základě BMI, distribuce tuku a obvodu pasu. Jednoznačným kritériem obezity je pak vysoké procento tělesného tuku. Procento tuku v organismu se stanovuje metodou bipedální bioimpedance. Tato metoda není vhodná pro pacienty mající otoky, neboť dochází ke zkresleným výsledkům. Také by se mělo provést biochemické vyšetření krve, kdy se stanoví hodnota HDL, LDL, TAG, kyseliny močové, glykémie, bilirubinu a dalších látek. Vyšetření příjmu potravy a jídelních zvyklostí by mělo být nedílnou součástí komplexního vyšetření. To by mělo zahrnovat rekapitulaci příjmu potravy během posledních 3 dní (Hlubík et al., 2009).

5. 5. Strategie léčby

Obezita se dnes léčí pěti základními postupy.

1. Dieta
2. Fyzická aktivita
3. Farmakoterapie
4. Psychoterapie
5. Chirurgická léčba

Léčba by měla být komplexní, pod odborným dohledem a celoživotní. Předpoklad úspěšné léčby obezity spočívá v účelné intervenci do životního stylu. Důležitá je motivace pacienta.

Velmi důležitým opatřením je dieta. Efektivita této metody plyne z navození negativní energetické bilance, kdy příjem energie je menší než její výdej. Hlavní zásady redukčních diet jsou:

- Pravidelnost příjmu potravy
- Rovnoměrné rozdělení energie
- Zásady racionální stravy
- Omezení soli
- Zvýšený příjem neenergetických tekutin

Pozitivní efekt fyzické aktivity přináší:

- Zvýšení energetického výdeje produkcí tepla
- Snížení množství tuku v organismu
- Krátkodobý anorektický efekt
- Zvýšená citlivost na inzulín
- Lepší kontrola hladiny krevních tuků
- Pozitivní psychologický efekt

Výběr vhodné fyzické aktivity by měl být konzultován s odborníkem s ohledem na stupeň obezity. Pro silně obézní pacienty je jako vhodná aktivita doporučována chůze nebo plavání.

Indikace farmakoterapie je podle České obezitologické společnosti při České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně doporučena u pacientů s BMI > 30, pokud selhala komplexní nefarmakologická léčba. To znamená, že v průběhu 3 měsíců nedošlo k poklesu hmotnosti alespoň o 5 %. Dalším kritériem indikace farmakoterapie je přítomnost kardiovaskulárního či metabolického rizika (Hainer a Bendlová, 2004).

Kritéria moderní farmakoterapie:

- Léčiva by měla specificky vyvolávat redukci tukové tkáně, zejména viscerálního tuku
- Měla by pozitivně ovlivňovat rizikové faktory kardiovaskulárních či metabolických chorob
- U respondentů by po 3 měsících užívání mělo dojít k redukci hmotnosti alespoň o 5 %
- Měly by být známy nežádoucí účinky a interakce
- Nenávykovost

Je-li obezita považována za chronické onemocnění, pak by se k její léčbě mělo přistupovat podobně jako u jiných chronických onemocnění jako je hypertenze nebo diabetes 2. typu.

K dlouhodobé léčbě jsou v ČR indikovány zatím pouze 2 typy léčiv-orlistat a sibutramin. Sibutramin byl charakterizován v předchozích kapitolách. Orlistat je chemicky

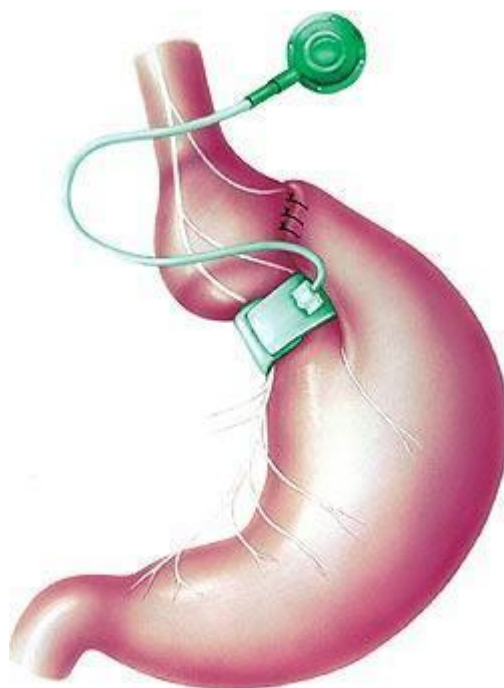
tetrahydrolipstatin. Váže se na aktivní místo střevní lipázy, a tím o 30 % snižuje absorpci tuku z trávicího systému. Nevstřebaný tuk odchází z organismu stolicí. Orlistat se z 95 % nevstřebává a nevyvolává lékové interakce. Rovněž nemá významné kontraindikace. Orlistat by měl být přednostně indikován u pacientů, kteří nejsou schopni omezit příjem tuků v potravě. Podává se třikrát denně v dávce 120 mg před jídlem. Orlistat dále pozitivně ovlivňuje celkový cholesterol, LDL cholesterol, glykémii a inzulinémii (Hainera Bendlová, 2004). Podávání orlistatu obézním pacientům snižuje riziko rozvoje diabetu 2. typu u o 37 % (Torgurson, Hauptman et al., 2004; cit. Hainer 2006). Orlistat dále snižuje hodnotu systolického i diastolického tlaku (Wirth, 2005; cit. Hainer 2007). Tento lék tady plně splňuje kritéria pro moderní farmakoterapii obezity. Nežádoucí účinky jsou steatorea, imperativní stolice, flatulence a bolest břicha. Další zástupce z řad inhibitorů střevní lipázy-celistat se v průběhu klinického zkoušení jeví jako ještě výhodnější, neboť má výrazně nižší incidenci nežádoucích účinků (Slíva, 2007).

5. 6. Bariatrická chirurgie

Termín bariatrická chirurgie je odvozen od řeckého slova „bari“, což znamená těžký a označuje chirurgickou léčbu obezity. Indikací bariatrických výkonů je pak selhání předchozí farmakoterapie, BMI > 40 nebo 35 s výskytem rizikových faktorů (Hainer a Bendlová, 2004).

Mezi základní chirurgické léčby obezity patří bandáž žaludku, tubulizace žaludku (neboli rukávová gastroplastika-sleeve gastrectomy) a zavedení žaludečního balónu.

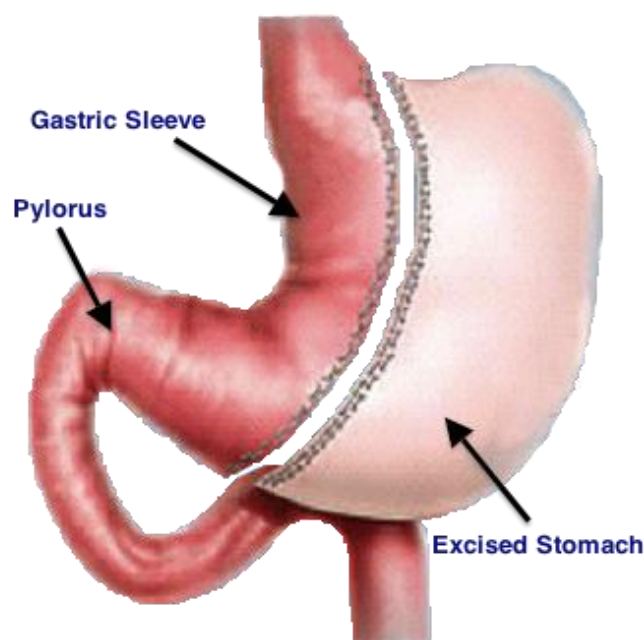
Bandáž žaludku je jednoduchý chirurgický výkon, který je plně reverzibilní. Jedná se o výkon první volby. Dnes se provádí laparoskopicky a hospitalizace trvá 1-2 dny. První laparoskopická operace tohoto druhu byla provedena v Praze profesorem Friedem a profesorkou Peškovou. Dnes je laparoskopické provedení naprosto běžné. Princip spočívá v podvázání žaludku speciální svorkou. Žaludek tak získá tvar přesýpacích hodin. Svorka se umísťuje tak, aby vrchní díl byl formován na objem 50 ml. Modernější verzí je pak adjustabilní bandáž. Manžeta je v tomto případě naplněna tekutinou a pacient si prostřednictvím hadičky vyvedené z podkoží sám reguluje míru stažení žaludku. Tento výkon je u pacientů velmi efektivní, a to dokonce i u pacientů, kde jiná léčba selhala. Ročně se v ČR provede více jak 300 výkonů (Svačina a Bretšnajderová, 2008).



Gastrická bandáž.

Obrázek 4.: Gastrická bandáž. Převzato z <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/sleeve-gastrectomy-jako-alternativni-lecba-metabolickeho-syndrom-323371>

Tubulizace žaludku je restriční operační zákrok, kdy obsah žaludku je zmenšen až o 80 %. Při tubulizaci dochází k resekci velkého zakřivení žaludku, a tím tento orgán získá tvar úzké trubice. Resekovaná část žaludku je zodpovědná za produkci hormonu ghrelinu. Důsledkem je pak snížení pocitu hladu nalačno. Dochází tak nejen ke zmenšení absorpční plochy, ale především ke snížení pocitu hladu nalačno a zvýšení pocitu sytosti i po malém množství přijaté potravy.



Obrázek 5.: Tubulizace žaludku. Převzato z http://www.texasbariatricspecialists.com/gastric_sleeve_austin.php

Zavedení žaludečního balonu má dnes jedinou indikaci, a to kontraindikace klasické bandáže z důvodu extrémní hmotnosti. Jde totiž o nejrizikovější výkon. Provádí se pouze krátkodobě – balon se aplikuje na 4 měsíce. Z důvodu možné perforace balonu a následných komplikací je balon naplněn tekutinou, která v případě perforace barví moč modře. Pacient tak ihned ví, že se má ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Výkony bariatrické chirurgie vedou velmi efektivně k redukci hmotnosti. Do budoucna se počítá s výraznějším využitím těchto zákroků (Svačina a Bretšnajderová, 2008).

6. Závěr

Obezita je závažné onemocnění, které je zcela srovnatelné s jinými civilizačními chorobami, jako je hypertenze nebo diabetes mellitus typu 2. Chápání obezity jako kosmetické vady nebo jako důsledek nezdrženlivého příjmu potravy a soustavného přejídání je důkaz nepochopení příčin podílejících se na jejím vzniku.

V současné době se hovoří o celosvětové pandemii obezity postihující i chudé rozvojové země. Obezita vzniká v důsledku mnoha příčin. V první řadě se jedná o genetickou predispozici, změnu životního stylu i prostředí, které nás obklopuje (mnoho autorů používá termín toxické nebo obezigenní prostředí), minimalizaci náročnější i méně náročné fyzické aktivity a samozřejmě nevhodné stravovací návyky.

Z důvodu četnosti výskytu mnoha nejen zdravotních rizik spojených s obezitou, by se k terapii mělo přistupovat velice důsledně, odborně a celoživotně. Péče věnovaná obéznímu pacientovi by měla být komplexní, diferencovaná a vzbuzující a podporující pacientovu motivaci k hubnutí a změně životního stylu. Konečným vykonavatelem je totiž sám pacient a výsledek terapie závisí na jeho vůli, odhodlanosti a důslednosti.

Klinická praxe ukazuje, že velmi efektivní složkou boje proti obezitě i dalším chronickým onemocněním je účinná prevence proti jejich vznikům. Samotná prevence a předcházení jejímu vzniku je pak nejen ekonomicky mnohem méně náročná než samotná léčba. V ČR působí mnoho organizací a společností zabývajících se touto problematikou. Dle mého názoru by měla jistá intervence pocházet i ze stran zdravotních pojišťoven a měla by zde existovat i jistá míra bonifikace pro ty, kteří ke svému zdraví přistupují zodpovědně. Významnou roli v tomto směru sehrávají i média a různé life-stylové magazíny, které přímo využívají a dále propagují „módní vlnu“ v zálibě o zdravý životní styl.

V neposlední řadě je velká naděje vkládána do vývoje nových antiobezitik a jejich uvedení do klinické praxe. Jedná se zejména o agonisty MC receptorů, okreotid, obestatin, adiponektin, antagonisty ghrelinu ale i řady dalších. Ovšem tento pokrok v oblasti nových antiobezitik nás zároveň nutí k jisté obezřetnosti a zmírnění očekávání. Parametry schválení nového léčiva jsou velmi přísné s ohledem na bezpečnost, která je prosazována především, mnohdy dochází k předčasnému ukončení klinického testování a opuštění od vývoje daného léčiva.

Doufejme však, že vývoj zcela nových antiobezitik je pro farmaceutické firmy natolik lákavé sousto, že jejich snaha financovat vývoj a testování léčiv neopadne. Snad budou očekávání

naplněna, a na trh se tak dostanou zcela nová, účinná, kvalitní a bezpečná antiobezitika. Nelze také vyloučit tu možnost, že za několik desítek let bude k dispozici „zázračná pilule“, která umožní redukci hmotnosti při neomezené konzumaci potravy a minimální fyzické aktivitě. Tato myšlenka, spíše z říše sci-fi, je jistě velkým přáním mnoha obézních pacientů. Je však otázkou do diskuze, zda v éře umělé inteligence a transpozice reálných životů do virtuálních je takový prostředek žádoucí a zda veškerá snaha lidstva o zlepšení, zjednodušení, které implicitně skrývá vyšší složitost, a zrychlení lidského bytí nevede spíše k systematické destrukci spočívající ve ztrátě vlastní individuality a delegace vlastní zodpovědnosti. Já osobně si myslím, že největší díl by měl záviset na každém z nás. Střídmost, umírněnost a obezřetnost je třeba nejenom na talíři.

7. Seznam použité literatury

- AKBAS F., GASTEYGER C., SJODIN A., ASTRUP A., LARSEN T. M. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management. *Obes.Rev.*, 2009, 10,58–67.
- ALEXANDER M. J., MILLER M. A., DORSA D. M., BULLOCK B. P., MELLONI J. R., DOBNER P. R., LEEMAN S. E. Distribution of neurotensin /neuromedin mRNA in rat forebrain: Unexpected abundance in hippocampus and subiculum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 5202–5206.
- ARCH J. S., STOCK M. J., TRAYHURN P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean? *Int. J. Obes.*, 1998, 22, 1159-63.
- ARIYASU H., TAKAYA K., TAGAMI T., OGAWA Y., HOSODA K., AKAMISU T., SUDA M., KOH T., NATSUI K., TOYOOKA S., SHRIKAMI G., USUI T., SHIMATSU A., DOI K., HOSODA H., KOJIMA M., KANGAWA K., NAKAO K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol.*, 2001, *Metab.* 86, 4753–4758.
- ARONNE L. J., TONSTAD S., MORENO ET AL M. A clinical trial assessing the safety and efficacy of taranabant, a CB 1 R inverse agonist, in obese and overweight patients: a high-dose study. *International Journal of Obesity*, 2010, 34, no. 5, 919–935.
- ARORA S., ANUBHUTI. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. *Neuropeptides*, 2006, 40, s. 375- 401.
- BAGGIO L. L., HUANG Q., BROWN T. J., DRUCKER D. J. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology* 2004, 127, 546–58.

- ASAKAWA A., INUI A., KAGA T. ET AL. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 2003, 52, 947–952.
- BAILE C. A., McLAUGHLIN C. L., DELLA-FERA, M. A. Role of cholecystokin in and opioid peptides in control of food intake *Physiol. Rev.*, 1986, 66, 172–234.
- BATTEY J. F., WAY J. M., CORJAY M. H., SHAPIRA H., KUSANO K, HARKINS R., WU J. M., SLATTERY T., MANN E., FELDMAN R. Molecular cloning of the bombesin/gastrin-releasing peptide receptor from Swiss 3 T3 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 395–399.
- BECK B., STRICKER-KRONGRAD A., RICHY S., BURLET C. Evidence that hypothalamic neurotensin signals leptin effects on feeding behavior in normal and fat-preferring rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 252, 634–638.
- BELLOCCHIO L., MANCINI G., VICENNATI V., PASQUALI R., PAGOTTO U. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for obesity and metabolic diseases. *Curr.Opin.Pharmacol.*, 2006, 6, 586–591.
- BERNARDIS L. L., BELLINGER L. L. The lateral hypothalamic area revisited: Ingestion behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1996, 20, s. 189- 287.
- BHAVSAR S., WATKINS J., YOUNG A. Synergy between amylin and cholecystokin in for inhibition of food intake in mice. *Physiol. Behav.*, 1998, 64, 557–561.
- BLOOMQUIST B. T., EIPPER B. A., MAINS R. E. Prohormone-converting enzymes: regulation and evaluation of function using antisense RNA. *Mol. Endocrinol.*, 1991, 5, 2014–2024.
- BREIVOGEL C. S., SIM-SELLEY L. J. Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *Int. Rev. Psychiatry*, 2009, 21, 113–121.
- BROBERGER C., JOHANSEN J., JOHASSON C., SCHALLING M. & HOKFELT T. The

neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1998, 95, s. 15043-15048 .

BRONSKÝ J., PRŮŠA R. Biochemické markery v regulaci nutričního stavu. *Klin.*

Biochem. Metab., 2008,16, s. 6-13.

BUTLER P. C., CHOU J., CARTER W. B, WANG Y. N., BUB H., CHANG D.,

CHANG J. K., RIZZAR A.Effects of meal ingestion on plasma amylin concentration in NIDDM and non diabetic humans.

Diabetes, 1990, 39, 752–6.

CAMPFIELD L. A., SMITH F. J., GUISEZ Y., DEVOS R., BURN P.

Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995, 269, 546–549.

CARLINI V. P., MONZON M. E., VARAS M. M., CRAGNOLINI A. B., SCHIOTH H. B.,

SCIMONELLI T. N., DE BARIOGLIO S. R. Ghrelinin creases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2002, 299, 739–43.

CARLINI V. P., VARAS M. M., CRAGNOLINI A. B., SCHIOTH H. B., SCIMONELLI T.

N., DE BARIOGLIO S. R. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2004, 313, 635–41.

CARRAWAY R. E., LEEMAN S. E. The isolation of a newhypotensive peptide,

neurotensin, from bovine hypothalamus. *J.*

Biol. Chem., 1973, 248,6854–6861.

COHEN M. A., ELLISS M., LEROUX C. W., BATTERHAM R. L., PARK A.,

PATTERSON M., FROST G. S., GHATEI M. A., BLOOM S. R.

Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2003, 88, 4696–701.

CONE R. et al. The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the

hormonal control of pigmentation. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1998, 51, 287-318.

CLARK J. T., KALRA P. S., CROWLY W. R., KALRA S. P.Neuropeptide Y and human

pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology*, 1984, 115, s. 427-429.

COLL A. P., FAROOQI S., O'RAHILLY S. The hormonal control of food intake. *Cell*, 2007, 129, s. 251- 258.

CONNOLLEY I. P. L., LIU Y.-L., FROST I., RECKLESS I. P., HEAL D. J., A STOCK M. J. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *British Journal of Pharmacology*, 126, no. 6, 1999, 1487–1495.

CRESPI E. J., VAUDARI H., DENVER R. J. Roles of corticotropin-releasing factor, neuropeptide Y and corticosterone in the regulation of food intake in *Xenopus laevis*. *J. Neuroendocrinol.*, 2004, 16, 279–288.

CUI H., CAI F., BELSHAM D. D. Anorexigenic hormones leptin, insulin and a melanocyte stimulating hormone directly induce neurotensin (NT) gene expression in novel N-T expressing cell models. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 9497–9506.

DAKIN C. L., GUNN I., SMALL C. J., EDWARDS C. M. B., HAYD L., SMITH D. M., GHATEI M. A., BLOOM S. R. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology*, 2001, 142, 4244–50.

DAKIN C. L., SMALL C. J., PARKA J., SETH A., GHATEI M. A., BLOOM S. R. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in bodyweight gain than inpair-fed rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*, 2002, 283, 1173–7.

DAKIN C. L., SMALL C. J., BATTERHAM R. L., NEARY N. M., COHEN M. A., PATTERSON M., GHATEI M. A., BLOOM S. R. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology*, 2004, 145, 2687–95.

DATABÁZE SÚKL, SPC. (online). Cit.: 12.3. 2011. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC7404.pdf>

DATABÁZE SÚKL, SPC. (online). Cit.: 12.3. 2011. Dostupné z:

[http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[search_for\]=sibutramin&data\[code\]=&data\[atc_group\]=&data\[material\]=&data\[path\]=&data\[reg\]=&data\[radi\]=none&data\[rc\]=&data\[with_adv\]=0&data\[listing\]=20&search=Vyhledat&page=2](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=sibutramin&data[code]=&data[atc_group]=&data[material]=&data[path]=&data[reg]=&data[radi]=none&data[rc]=&data[with_adv]=0&data[listing]=20&search=Vyhledat&page=2)

- DAVIS R., FAULLDS D. Dexfenfluramine: an updated review of its therapeutic use in the management of obesity. *Lancet*, 1989, II, 1142-5.
- DEPOORTERE I. Targeting the ghrelin receptor to regulate food intake. *Reg. Pept.*, 2009, 156, 13-23.
- DEZAKI K., SONE H., KOIZUMI M., NAKATA M, KAKEI M., NAGAI H., HOSODA H., KANGAWA K., YADA T. Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*, 2006, 55, 3486–93.
- DI MARZO V., GOPARAJU S. K., WANG L., LIU J., BATKAI S., JARAI Z., FEZZA F., MIURA G. I., PALMITER R. D., SUGIURA T., KUNOS G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintainig food intake. *Nature*, 2001, 410, 822–825.
- DE LECEA L., KILDUFF T. S., PEYRON C., GAO X., FOYE P.E., DANIELSON P. E., FUKUHARA C., BATTENBERG E. L. GAUTVIK V. T., BARTLETT F. S., FRANKEL W. N., VONDENPOL A. N., BLOOM F. E., GAUTVIK K. M., SUTCLIFF J. G. The hypocretins: Hypothalamic-specific peptide with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, s. 322–327.
- DRUCE M. R., WRENA M., PARKA J., MILTON J. E., PATTERSON M., FROST G., GHATEI M. A., SMALL C., BLOOM S. R. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int. J. Obes.* (Lond), 2005, 29, 1130–6.
- DUVA M. A, TOMKINS E. M., MORANDA L. M., KAPLAN R., SUKHASEUM A., BERNARDO J. P, STANLEY B. G. Regional differences in feeding and other behaviors elicited by N-methyl-D-aspartic acid in the rodent hypothalamus: A reverse microdialysis mapping study. *Brain Res*, 2002, 925, 141–147.
- ELKIND-HIRSCH K., MARRIONEAU X. O., BHUSHAN M., VERNOR D., BHUSHAN R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicality in overweight women with polycysticovary syndrome. *J. Clin.*

Endocrinol. Metab, 2008, 93, 2670–8.

ENG J., KLEINMAN W. A., SING H. L., SING H. G., RAUFMAN J. P. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J. Biol. Chem*, 1992, 267, 7402–5.

ENGLISH P. J., GHATEIM A., MALIKI A., BLOOM S. R., WILDING J. P. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2002, 87, 2984–7.

ETTINGER M. P., LITTLEJOHN T. W., SCHWARTZ S. L. ET AL. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized-dosed study. *JAMA*, 2003, 290, 1389–1497.

FIŠAR Zdeněk a kol. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. 2. vydání Praha:

Grada, 2009. s. 384. ISBN 978- 80-247-2737-0. Kapitola 11: Poruchy příjmu potravy, s. 339-351.

FRIEDMAN J. M., HALAS J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998, 395, s. 763-770.

FUNAHASHI H., HORI T., SHIMODA Y., MIZUSHIMA H., RYUHI T., KATOD S., SHIODA S. Morphological evidence for neural interaction between leptin and orexin in the hypothalamus. *Regulat. Pept.*, 2000, 92, 31-35.

GE H., HUANG L., POURBAHRAMI T., LI C. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 45898–45903.

GIBBS J., YOUNG R. C., SMITH G. P. Cholecystokin in decreases food intake in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1973, 84, 488–495.

GREENMAN Y., GOLANI N., GILAD S., YARON M., LIMOR R., STERN N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient-and gender-specific manner. *Clin. Endocrinol.*, 2004, 60, 382–386.

GREENWAY F. L., DUNAYEVICH E., TOLLEFSON ET AL. G. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *Journal of Clinical*

- Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94, no.12, 4898–4906.
- GUNDLACH A. L. Galanin /GALP and galanin receptors: role in central control of feeding, body weight /obesity and reproduction. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 440, 255–268.
- GUTIERREZ J. A., SOLENBERG P. J., PERKINS D. R., WILLENCY J. A., KNIERMAN M. D., WITCHER D. R. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105, 6320–5.
- HAGAN M. et al. Effect of agouti-related peptide (83-132) on food intake: competitive melanocortin receptor antagonism on short but not long term effects. *Am. J. Physiol.*, 2000, 83-132.
- HAGEMANN D., MEIER J. J., GALLWITZ B., SCHMIDT W. E. Appetite regulation by ghrelin—a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis. *Gastroenterol.*, 2003, 41, 929–936.
- HAHN T., BREININGER J., BASKIN D., SCHWARTZ M. Coexpression of AGRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature Neurosci*, 1998, 1, 271-272.
- HAINER V. A BENDLOVÁ B. Základy klinické obezitologie. Praha. grada, 2004. 356 s. ISBN 80-247-0233-9. kapitola 4: s. 75-104.
- HAINER V. Farmakoterapie a zdravotní rizika obezity. *Klin. farm.*, 2006, 20, 103-107.
- HAINER V. Terapie obezity. *Zdravotnické noviny*, 2010, 38.
- HALFORD J. C., HARROLD J. A., LAWTON C. L., BLUNDELL J. E. Serotonin (5-HT) drugs: Effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr. Drug Targets*, 2005, 6, 201–213.
- HALUZÍK, Martin. Poruchy výživy a leptin. Praha: Grada, 2002. 188 s. ISBN 80-7169-972-1
- HAYES M. R., SKIBICKA K. P., LEICHTNER T. M., GUARNIERI D. J., DILEONE R. J., BENCE K. K., GRILL H. J. Endogenous leptin signalling in the caudal nucleus tractus solitarius and area postrema is required for energy balance regulation. *Cell metabolism*, 2010, 11, 77- 83.
- HENRY M., GHIBAUDI L., GAO J., HWA J. Energy metabolic profile of mice after

chronic activation of central NPY Y1, Y2 or Y5 receptors. *Obesity research*, 2005, 13, 36-47.

HLUBÍK P., KUNEŠOVÁ M., FRIED M., BÝMA S. Doporučený diagnostický a

léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře-obezita. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2009.

HOLLIDAY N. D., HOLST B., RODIONOVA E. A., SCHWARTZ T. W., COX H. M.

Importance of constitutive activity and arrestin-independent mechanisms for intracellular traffic king of the ghrelin receptor. *Mol. Endocrinol*, 2007, 21, 3100–12.

HOLST B., CYGANKIEWICZ A., JENSEN H., ANKERSEN M., SCHWARTZ T. W. High

constitutive signaling of the ghrelin receptor—identification of apotentinverse agonist. *Mol. Endocrinol.*, 2003, 17, 2201–10.

HOLST B., EGEROD K. L., SCHILD E., VICKERS S. P., CHEETHAM S., GERLACH L. O.,

STORJOHANN L., STIDSEN C. E., JONES R., BECK-SICKINGER A. G., SCHWARTZ T. W. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology*, 2007, 148, 13–20.

HORST G. J., DE BOERP., LUITEN P. G., VAN WILLINGEN J. D. Ascending

projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. *Neuroscience*, 1989, 31, s. 785- 797.

Hubina E., Goth M., Korbonits M. Ghrelin—a hormone with

multiple functions. *Orv. Hetil.*, 2005, 146,1345–1351.

CHANCE W. T., BALASUBRAMANIAM A., THOMAS I., FISCHER J. E.

Amylin increases transport of tyrosine and tryptophan in to the brain. *Brain Res.*, 1992, 593, 20–24.

INUI A. Transgenic approach to the study of body weight regulation.

Pharmacol. Rev., 2000, 52, s. 35- 62.

CHEN W. J., ARMOUR S., WAY J., CHEN G., WATSON C., IRVING P.,

COBB J., KADWELL S., BEAUMONT K., RIMELE T.,KENAKIN T.

Expression cloning and receptor pharmacology of human calcitonin receptors from MCF-7 cells and their relationship to amylin receptors. *Mol. Pharmacol.*, 1997, 52, 1164–75.

KALRA S. P., DUBE M. G., SAHU A., PHELPS C., KALRA P. S.

Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleu

- in association with increased appetite for food. *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 1991, 38, s.10931–10935.
- IOANNIDES-DEMOS L. L.,PROIETTO J., McNEIL J. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*, 2005, 65, 1391-1418.
- IOANNIDES-DEMOS L. L., PICENNA L., McNEIL J. Pharmacotherapies for obesity: Past, current, and fututre therapies. *J. of obesity*, 2010, 2011, 1-13.
- JOHNSON B. A., AIT-DAOUD N., BOWDEN C. L., DICLEMENTEC C., ROACHEJ D., LAWSON K. ET AL. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361, 1677–1685.
- KALRA S. P., DUBE M. G., PU S., XU B., HORVATH T. L., KALRA P. S., Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr. Rev.*, 1999, 20, 68–100.
- KAPLAN L. M. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2005, 34, no.1,91–104.
- KATSILAMBROS N. New developments in obesity. *Eur. J. Int. Med*, 2000, 11, 65-74.
- KATSUURA G., INUI A. Melanin-concentrating hormone as a metabolic and cognitive regulatory factor. *Curr. Med. Chem.– Central Nervous Systém Agents*, 2003, 3, s.217–227.
- KENNEDY G. The role of depot fat in the hypotalamic kontrol of food intake in the rat. *Proc R Soc London Ser B*, 1953, 140, s. 578.
- KRASNOW S. M., FRALEY G. S., SCHUH S. M. BAUMGARTNER J. W., CLIFTON D. K., STEINER R. A. A role for galanin-like peptide in the integration of feeding, body weight regulation,and reproduction in the mouse. *Endocrinology*, 2003, vol, 144, s. 813–822.
- KISLAUSKIS E., BULLOCK B., McNEIL S., DOBNER P. R. The rat gene encoding neurotensin and neuromedin N. Structure, tissue specific expression, and evolution of exon sequences. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 4963–4968.
- KREYMANN B., WILLIAMS G., GHATEI M. A., BLOOM S. R. Glucagon-like peptide-17-36: a physiological incretinin

- man. *Lancet*, 1987, 2, 1300–4.
- KRISTENSEN P., JUDGE M. E., THIM L., RIBEL U., CHRISTJANSEN K. N., WULFF B. S., CLAUSEN J. T., JENSEN P. B., MADSEN O. D., VRANG N., LARSEN P. J. HASTRUP S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* (London), 1998, 393, 72–76.
- KRUDE H., BIEBERMANN H., SCHNABEL D., TANSEK M. Z., THEUNISSEN P., MULLIS P. E., GRUTERS A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH 4-10. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 4633–4640.
- LANGE J. H., KRUSE C. G. Cannabinoid CB 1 receptor antagonists in therapeutic and structural perspectives. *Chem. Rec.*, 2008, 8, 156–168.
- LARHAMMAR D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regulat. Pept.*, 1996, 65, 165–174.
- LEIBOWITZ S. F. Brain peptides and obesity: Pharmacologic treatment. *Obes. Res.*, 1995, 3, s. 573–589.
- LEIBOWITZ S. F. Differential functions of galanin cell groups in the regulation of eating and body weight. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 863, s. 206–220.
- LICINIO J., CAGLAYAN S., OZATA M., YILDIZ B. O., DEMIRANDA P. B., O’KIRWAN F. ET AL. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behaviour in leptin-deficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 4531–6.
- LIEBERMAN G. S., RUBINFELD H., GLICK M., KRONFELD-SCHOR N., Kronfeld-Schor, N., SHIMON I. 2006. Melanin-concentrating hormone stimulates human growth hormone secretion: a novel effect of MCH on the

- hypothalamic- pituitary axis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, 290, 982– 988.
- LIN H. C., CHEY W. Y. Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regulat. Pept.*, 2003, 114, 131–135.
- LU M., WHEELER M. B., LENG X. H., BOYDAEI I. I. The role of the free cytosolic calcium level in beta-cell signal transduction by gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide I (7-37). *Endocrinology*, 1993, 132, 94–100.
- LUTZ T. A. Pancreatic amylin as a centrally acting satiating hormone. *Curr. Drug Targets*, 2005, 6, 181–189.
- LUTZ T. A., PIEBER T. R., WALZER B., DELPRETE E., SCHARRER E. Different influence of CGRP (8-37), an amylin and CGRP antagonist, on the anorectic effects of cholecystokinin and bombesin in diabetic and normal rats. *Peptides*, 1997, 18, 643–649.
- LUTZ T. A., SENN M., ALTHAUS J., DELPRETE E., EHRENSPERGE R. F., SCHARRER E. Lesion of the area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) attenuates the anorectic effects of amylin and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in rats. *Peptides*, 1998, 19, 309–17.
- LUTZ T. A., TSCHUDY S., MOLLET A., GEARY N., SCHARRER E. Dopamine D (2) receptors mediate amylin's acute satiety effect. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001, 280, 1697–1703.
- MARRE M., SHAW J., BRÄNDLE M., BEBAKAR W. M., KAMARUDDINN A., STRAND J., ZDRAVKOVIC M., LETHIT D., COLAGIURI S. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1SU). *Diabet. Med*, 2009, 26, 268–78.
- MARTIN-GARCIA E. ET AL. Central and peripheral consequences of the chronic

blockade of CB 1 cannabinoid receptor with rimonabant or taranabant. *J. of Neurochem.*, 2010, 112, 1338-1351.

MATOULEK M. Výskyt obezity v České republice v roce 2011 (online). Cit.: 12. 3.

2011. Dostupné z: <http://www.obesity-news.cz/?id=291>

McELROY S. L. ET AL. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol. psychiatry*, 2007, 61, 1039–1048.

MILLER M. Cloning of the mouse agouti gene predicts a secreted protein ubiquitously expressed in mice carrying the lethal yellow mutation. *Genes Dev.*, 1993, 7, 454-467.

MOLLET A., LUTZ T. A., MEIER S., RIEDIGER T., RUSHING P. A., SCHARRER E. Histamine H1 receptors mediate the anorectic action of the pancreatic hormone amylin. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001, 281, 1442–1448.

MOORE C. X., COOPER G. J. Co-secretion of amylin and insulin from cultured islet beta-cells: modulation by nutrient secretagogues, islet hormones and hypoglycemic agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, 179, 1–9.

MORLEY J. E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr.Rev.*, 1987, 256–287.

NAKAZATO M., MURAKAMI N., DATE Y., KOJIMA M., MATSUO H., KANGAWA K., MATSUKURA S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001, 409, 194–8.

PEREIRA-DA-SILVA M., DESOUZA C. T., GASPARETTI A. L., SAAD M. J., VELLOSO L. A. Melanin-concentrating hormone induces insulin resistance through a mechanism independent of body weight gain. *J. Endocrinol.*, 2005, 186, s. 193–201.

LUDWIG D. S., TRITOS N. A., MASTAITIS J.W., KULKARNI R., KOKKOTOU E.G., ELMQUIST J. L., BRADFORD F., JEFFREY S., MARATOS-FLIER E. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107s. 379–386.

- MAULON- FERAILLE L., DELLAZUANA O., SUPLY T., ROVERE- JOVENE C.,
AUDINOT V., LEVENS N., BOUTIN J. A., DUHAULT J., NAHON J. L.
Appetite- boosting property of pro-melanin-concentrating
hormone (131-165)(neuropeptide-glutamicacid-isoleucine) is associated with proteolytic
resistance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 302 s. 766–773.
- MAYER J., THOMAS D. W. Regulation of food intake and obesity. *Science*, 1967,
156, 328-37.
- MAZELLA J., ZSURGER N., NAVARRO V., CHABRY J., KAGHAD M., CAPUT
D., FERRARA P., VITA N., GULLY D., MAFFRAND J. P., VINCENT J. P. The 100-kDa
neurotensin receptor is gp 95/sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J. Biol. Chem.*, 1998,
273, 26273–26276.
- MOJISOV S., HEINRICH G., WILSON I. B., RAVAZZOLA M., ORCI L.,
HABENER J. F. Preproglucagon gene expression in pancreas
and intestine diversifies at the level of post-translational
processing. *J. Biol. Chem*, 1986, 261, 11880–9.
- MORGAN T. H. Cholecystokinin and satiety: current perspectives.
Nutrition, 2000, 16, 858–865.
- MORGAN T. H. Gut peptides in the control of food intake: 30
years of ideas. *Physiol. Behav.*, 2004, 82, 175–180.
- MORLEY J. E., FLOOD J. F., HOROWITZ M., MORLEY P. M., WALTER M. J.
Modulation of food intake by peripherally administered
amylin. *Am. J. Physiol.*, 1994, 267, 178–184.
- NAUCK M., FRID A., HERMANSEN K., SHAHN S., TANKOVA T.,
MITHAI H., ZDRAVKOVIC M., DÜRING M., MATTHEWS D. R. Efficacy
and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and
placebo, all in combination with metformin, in type 2
diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in
diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, 2009, 32, 84–90.
- NEARY N. M., GOLDSTONE A. P., BLOOM S. R. Appetite regulation: from gut to
the hypothalamus. *Clin. Endocrinol.*, 2004, 60, s. 153- 160.
- NOGUEIRAS R., PFLUGER P., TOVAR S., ARNOLD M., MITCHELL S., MORRIS A.,

- PEREZ-TILVE D., VAZQUEZ M. J., WIEDMER P., CASTANEDA T. R. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology*, 2007, 148, 21–26.
- OZCAN L., ERGIN A. S., LU A. ET AL. Endoplasmatic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell metabolism*, 2009, 9, 35-51.
- PADWAL R. S., LI S. K., LAU D. C. LONG-TERM PHARMA-Cootherapy for obesity and overweight. Cochrane Database of *Systematic Reviews*, 2004, 4, Article IDCD004094.
- PADWAL R. S. A R. MAJUMDAR R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The Lancet*, 2007, 369, 71–77.
- PEDRAZZINI T. Importance of NPY Y1 receptor- mediated pathwys: assessment using NPY Y1 receptor knockouts. *Neuropeptides*, 2004, 38, s. 267- 275.
- PITTNER R. A., MOORE C. X., BHAVSAR S. P., GEDULIN B. R., SMITH P. A., JODKA C. M., PARKES D. G., PATERNITI J. R., SRIVASTAVA V. P., YOUNG A. A. Effects of PYY [3–36] in rodent models of diabetes and obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28, 963–971.
- POLÁK J. Farmakoterapie obezity. *Int. Medicina*, 2006, 2, 54-57.
- REEVE J. R., EYSSELEIN V. E., HO F. J., CHEW P., VIGNA S. R., LIDDLE R. A., EVANS C. Natural and synthetic CCK-58. Novel reagents for studying cholecystokinin physiology. *Ann. NYA cad. Sci.*, 1994, 713, 11–21.
- REIZES O., LINCECUM J., WANG Z., GOLDBERGER O., HUANG L., KAKSONEN M. et al. Transgenic expression of syndecan-1 uncovers a physiological control of feeding behavior by syndecan-3. *Cell*, 2001, 106, 105-16.
- RENSHAW D., BATTERHAM R. L. Peptide YY: A potential therapy for obesity. *Curr. Drug Targets*, 2005, 6, 171–179.
- RICARDO J. A., KOH E. T. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala and other forebrain structures in the rat. *Brain Res.*, 1978, 153, s. 1- 26.
- RODGERS R. J., ISHII Y., HALFORD J. C., BLUNDELL J. E. Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides*, 2002, 36, s. 303–325.

- RODRIGUEZ M., BEAUVERGER P., NAIME I., RIQUE H., OUVRY C., SAHU A. Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology*, 1998, 139, 795–798.
- SOUCHAUD S., DROMAINT S., NAGEL N., SUPPLY T., AUDINOT V., BOUTIN J.A., GALIZZI J.P. Cloning and molecular characterization of the novel human melanin-concentrating hormone receptor MCH 2. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 60, 632–639.
- ROSSI M., KIM M. S., MORGAN D. G., SMALL C. J., EDWARDS C. M., SUNTER D., ABUSNANA S., GOLDSTONE A. P., RUSSELL S. H., STANLEY S. A., SMITH D. M., YAGALOFF K., GHATEI M. A., BLOOM S.R. A C-terminal fragment of agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of a melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*, 1998, 139, 4428–4431.
- RUSSELL-JONES D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009, 297, 137–40.
- SAKURAI T., AMEMIYA A., ISHII M., MATSUZAKI I., CHEMELLI R. M., TANAKA H., WILLIAMS S. C., RICHARDSON J. A., KOZLOWSKI G. P., WILSON S., ARCH J. R., BUCKINGHAM R. E., HAYNES A. C., CARR, S. A., ANNAN R. S., McNULTY D. E., LIU W. S., TERRETT J. A., ELSHOURBAGY N. A., BERGSMAN D. J., YANAGISAWA M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998a, 92, 573–585.
- SAKURAI T. Role of orexin in regulation of energy homeostasis *Curr. Med. Chem.—Central Nervous System Agents*, 2003b, 3, s. 229–241.
- SHEARMAN L. P., WANGS P., HELMLING S., STRIBLING D. S., MAZUR P., GE L.,

- WANG L., KLUSSMANN S., MACINTYRED E., HOWARD A. D., STRACKA M. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology*, 2006, 147, 1517–26.
- SHUTTER J. et al. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev.*, 1997, 11, s. 593-602.
- SCHIFFER W. K., GERASIMOV M. R., MARSTELLER D. A., GEIGER J., BARNETT C., ALEXOFF D. L., DEWEYS L. Topiramate selectively attenuates nicotine-induced increases in monoamine release. *Synapse*, 2001, 42, 196–198.
- SCHMIDT P. T., NASLUND E., GRYBACK P., JOCOBSSON H., HARTMANN B., HOLST J. J., HELLSTROM P. M. Peripheral administration of GLP-2 to humans has no effect on gastric emptying or satiety. *Regul. Pept.*, 2003, 116, 21–25.
- SCHWARTZ M. W., FIGLEWICZ D. P., BASKIN D. G., WOODS S. C., PORTE D. J. Insulin in the brain: A hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev.*, 1992a, 13, s. 38-44.
- SCHWARTZ M. W., SIPOLS A. J., SANACORA G., WHITE J. D., SCHEURINK A., KAHN S. E., BASKIN D. G., WOODS C., FIGLEWICZ D. P., et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology*, 1992b, 130, s. 3608- 3616.
- SCHWARTZ M. W, WOODS S. C., PORTE D., SEELEYR J., BASKIN D. G. Central nervous system control and food intake. *Nature*, 2000, 404, 661-71.
- SLÍVA J. Antiobezitika budoucnosti (online). *Postgraduální medicína*, 2007, 2. Cit.: 3. 4. 2011. Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/antiobezitika-budoucnosti-289476>
- SMALL C. J., BLOOM S. R. Gut hormones as peripheral anti-obesity agents. *Curr. Drug Targets CNS. Neurol. Disord.*, 2004, 3 379–388.
- SMART D., JERMAN J. C., BROUGH J. C., RUSHTON S. L., MURDOCK P. R. JEWITT F., ELSHOURBAGY N. A., ELLIS C. E., MIDDLEMISS D. N., BROWN F. Characterisation of recombinant human orexin receptor pharmacology in a Chinese hamster ovary cell line using FLIPR. *Br. J. Pharmacol.*, 1999, 128, s. 1–3.

- SMART D., JERMAN J. C., BROUGH J. C., NEVILLE W. A., JEWITT F., PORTER R. A. The hypocretins are weak agonists at recombinant human orexin-1 and orexin-2 receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 129, s. 1289–1291.
- SMITH B. K., YORK D. A., BRAY G. A. Chronic cerebroventricular galanin does not induce sustained hyperphagia or obesity. *Peptides*, 1994, 15, s. 1267–1272.
- SMITH S. R., ARONNE L. J., BURNS C. M., KESTYN C., HALSETH A. E., intervention in obesity. *Diabetes Care*, 2008, 31, 1816–23.
- pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle WEYER C. Sustained weight loss following 12-month
- SOUCHAUD S., DROMAINT S., NAGEL N., SUPLY T., AUDINOT V., BOUTIN J. A., GALIZZI J. P. Cloning and molecular characterization of the novel human melanin-concentrating hormone receptor MCH 2. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 60, s. 632–639.
- STANLEY B. G., HOEBEL B. G., LEIBOWITZ S. F. Neurotensin: Effects of hypothalamic and intravenous injections on eating and drinking in rats. *Peptides*, 1983, 4, 493–500.
- STANLEY B. G., KYRKOULI S. E., LEIBOWITZ S. F., LAMPERT S. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides*, 1986, 7, s. 1189–1192.
- STANLEY B. G., HAL H., SPEARS L. C., DEE M. G. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D, L-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Res*, 1993, 613, 88–95.
- SUN Y., BUTTEN F., GARCIA J. M., SMITH R. G. Characterization of adult ghrelin and ghrelin receptor knockout mice under positive and negative energy balance. *Endocrinology*, 2008, 149, 843–50
- SVÁČINA Š. *Metabolické účinky psychofarmak*. Praha. Triton, 2004. 187 s. ISBN 80-7254-599-X

- SVAČINA Š. A BRETŠNAJDEROVÁ A. Jak na obezitu a její komplikace. Praha. Grada, 2008. 135 s. ISBN 978-80-247-2395-2.
- SVAČINA Š. Potenciální nová antidiabetika pro příští desetiletí. *Vnitřní lékařství*, 2009, 55, 429-433.
- TANAKA K., MASU M., NAKANISHI S. Structure and functional expression of the cloned rat neurotensin receptor. *Neuron*, 1990, 4, 847–854.
- TANG-CHRISTENSEN M., VRANG N., LARSEN P. J. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, 25, 42–47.
- TARTAGLIA L. A. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 6093–6096.
- THORENS B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 8641–5.
- THUM A., HUPE-SODMANN K., GÖKE R., VOIGT K., GÖKE B., MCGREGOR G. P. Endoproteolysis by isolated membrane peptidases reveal metabolic stability of glucagon-like peptide-1 analogs, exendins-3 and-4. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2002, 110, 113–8.
- TORGERSON ET AL. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (xendos) study: randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of diabetes 2 in obese patients. *Diabetes Care*, 2004, 27, 155-161.
- TRITOS N. A., VINCENT D., GILLETTE J., LUDWIG D. S., FLIER E. S. MARATOS-FLIER E. Functional interactions between melanin-concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. *Diabetes*, 1998, 47, 1687–1692.
- TSCHOP M., SMILEY L., HEIMAN L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000, 407, 908–13.
- VALASSI E., SCACCHI M., CAVAGNINI F., Neuroendocrine Control of food intake.

Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2008, 18, s. 158-168.

- VAN DER KOOY D., KODA L. Y., MCGINTY J. F., GERFEN C. K., BLOOM F. E. The organization of projection from the cortex, amygdala and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in the rat. *Comp. J. Neurol.*, 1984, 224, s. 1- 24.
- VARNDELL I. M., BISHOP A. E., SIKRI K. L., UTTENTHALL O., BLOOM S. R., POLAK J. M. Localization of glucagon-like peptide (GLP) immunoreactants in human gut and pancreas using light and electron microscopic immunocytochemistry. *J. Histochem. Cytochem.*, 1985, 33, 1080–6.
- VETTOR R., FABRIS R., PAGANO C., FEDERSPIL G. Neuroendocrine regulation of eating behaviour. *J. Endocrinol Invest*, 2002, 25, 836-54.
- VICKERS S. P., KENNETT G. A. Cannabinoids and the regulation of ingestive behavior. *Curr. Drug Targets*, 2005, 6, 215–223.
- VITA N., LAURENT P., LEFORT S., CHALON P., DUMONT X., KAGHAD M., GULLY D., LEFUR G., FERRARA P., CAPUT D. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a high affinity human neurotensin receptor. *FEBS Lett*, 1993, 317, 139–142.
- VRANG N., PHIFER C. B., CORKERN M. M., BERTHOUD H. R. Gastric distension induces c-Fos in medullary GLP-1/2-containing neurons. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003, 285, R470–R478.
- WEINTRAUB M. ET AL. A double-blind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1143-55.
- WENGER T., MOLDRICH G. The role of endocannabinoids in the hypothalamic regulation of visceral function. Prostaglandins Leukot. *Essent. Fatty Acids*, 2002, 66, s. 301–307.
- WILLIAMS G., HAROLD A., CUTLER D. J. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis. Lifting the lid on the black box. *Proc. nutr. soc.*, 2000, 59, s. 385- 396.

- WILLIE J. T., CHEMELLI R. M., SINTON C. M., YANAGISAWA M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Ann. Rev. Neurosci.*, 2001, 24, s.429–458.
- WIRTH A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL primary health care trial. *Diabetes Obes. Metab.*, 2005, 7, 21-27.
- WYNNE K., PARKA J., SMALL C. J., PATTERSON M., ELLISS M., MURPHY K. G, WRENA M., FROST G. S., MEERAN K., GHATEI M. A, BLOOM S. R. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*, 2005, 54, 2390–5.
- YANG Y.-K., THOMPSON D. A., DICKINSON C. J., WILKEN J., BARSH G. S., KENT S. B. H., GANTZ I. Characterization of agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol. Endocrinol.*, 1999, 13, s. 148–155.
- ZANDER M., MADSBAD S., MADSEN J. L., HOLST J. J. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet*, 2002, 359, 824–30.
- ZENI L., SEIDLER B. K., DE CARVALHO, FREITAS C. G., MARINO-NETO J., PASCHOALINI M. A. Glutamatergic control of food intake in pigeons: Effects of central injections of glutamate, NMDA, and AMPA receptor agonists and antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000, 65, 67–74.
- ZHANG J. V, RENP G., AVSIAN-KRETCHMER O., LUOC W., RAUCH R., KLEIN C. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*, 2005, 310, 996-9.
- ZHENG H., PATTERSON L. M., BERTHOUD H. R. CART in the dorsal vagal complex: sources of immunoreactivity and effects on Fos expression and food intake. *Brain Res.*, 2002, 957, 298–310.

ZORILLA E. P., IWASAKI S., MOSS J. A., CHANG J. ET AL. Vaccination against weight gain. *The Nat. Ac. of Sc.*, 2006, 103, 13226-13231.