

Uravnavanje telesne mase

Regulation of body weight

Mojca Lunder

Povzetek: Energijsko homeostazo vzdržuje več med seboj prepletenih procesov, ki jih usklajujejo možgani. Njihov cilj je vzdrževati ustrezno zalogo energije v danih pogojih okolja. V daljšem časovnem obdobju mora količina zaužite hrane zagotoviti enakovredno količino energije, kot je bila porabljena v tem obdobju. Periferne komponente regulacije vnosa hrane, kot so maščobno tkivo, pankreas, prebavni trakt, okušalni sistem in jetra, so v dvosmerni povezavi s centralnim živčevjem preko avtonomnega živčnega sistema ali hormonov in metabolitov. V centralnem živčnem sistemu poteka obdelava signalov v možganskem deblu, hipotalamusu in delih korteksa ter limbičnega sistema. Periferne informacije o prehranskem stanju organizma in informacije iz okolja se združijo in prevedejo v prilagojene vedenjske odzive – v izbire in odločitve, jesti ali ne jesti.

Ključne besede: *telesna masa, regulacija, periferni signali, hipotalamus*

Abstract: Energy homeostasis is controlled by complex pathways, coordinated in the central nervous system with the aim to maintain energy stores at appropriate levels for given environmental conditions. Over long intervals the amount of food consumed must provide energy equivalent to the amount of energy expend. Peripheral components such as adipose tissue, pancreas, gut, gustatory system and liver are in intimate bidirectional communication with the brain through either neural connections provided by autonomic nervous system, or hormones and metabolites. In the central nervous system signals are integrated in caudal brainstem, hypothalamus and parts of cortex and limbic system. Peripheral information on nutritional status of the organism and external information are integrated and translated in behavioral responses – choices and decisions, to eat or not to eat.

Key words: *body weight, regulation, peripheral signals, hypothalamus*

1 Uvod

Pri preučevanju mehanizma regulacije energijskega ravnovesja spoznavamo vedno nove signalne poti. Le majhen delež teh je tako pomemben, da njihovo nepravilno delovanje, ki je lahko posledica neke monogenske mutacije, vodi v razvoj debelosti. Pri večini ljudi v razvitem svetu je prevelika telesna teža posledica delovanja varčnega genotipa, v spremenjenem okolju, bogatem s hrano.

V zadnjem desetletju postaja vse bolj jasna kompleksna povezava centralnega živčevja in številnih organov, vpletenih v energijsko homeostazo. Nenehen tok informacij centralno živčevje obvešča o stanju dolgoročnih energijskih zalog v maščobnem tkivu, o stanju in porabi kratkoročnih virov (glikogena v jetrih in glukoze v krvi), o hrani, ki je pravkar zaužita in o porabi energije v posameznih tkivih. Centralno živčevje se odziva na trenutno in pričakovano porabo. Z dobro koordiniranim odzivom prepreči primanjkljaj energijskih zalog in ohranja biokemijsko ravnovesje. V daljšem časovnem obdobju mora količina zaužite hrane zagotoviti energijo enakovredno porabljeni v tem obdobju.

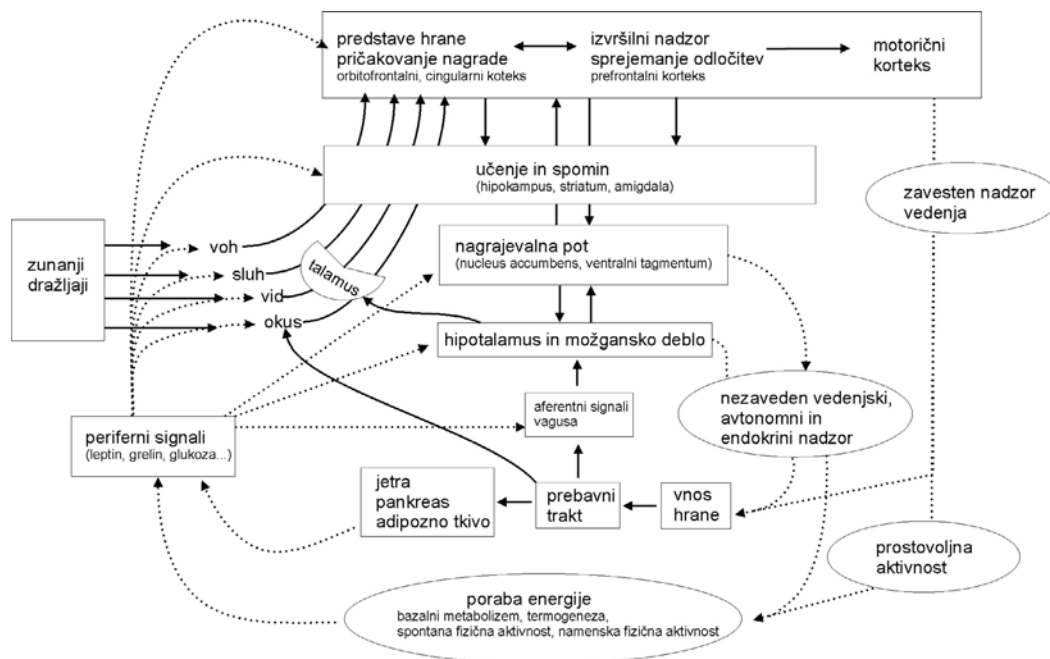
Podaljšana hrbtenjača je prva postaja za pomembne informacije, povezane s prehranskim stanjem. Sem se stekajo signali iz okušalnih receptorjev po okušalnih aferentnih nevronih in iz prebavnega trakta po aferentnih nevronih vagusa. Hipotalmus, predvsem arkuatno jedro, je glavni center, kjer poteka združevanje in obdelava vseh perifernih prehranskih signalov, ki prihajajo v obliki hormonov in metabolitov iz krvi in/ali nevronskih povezav, večinoma iz možganskega debla. Prehranske informacije se nato združijo še z drugimi signali iz zunanjega in notranjega sveta v prefrontalnem korteksu kamor

prihajajo tudi emotivne in kognitivne informacije iz limbičnega sistema (Slika 1). Ob tesni povezavi s področji skorje, ki so vpletene v načrtovanje in izvedbo gibalnih aktivnosti, se prevedejo v prilagojene vedenjske odzive – v izbire in odločitve: jesti ali ne jesti (1, 2).

2 Periferni signali

Periferne signale, ki vplivajo na vnos hrane in porabo energije, lahko razdelimo v dve kategoriji (3-5). V prvo sodijo signali, ki se sprožijo med obrokom in povzročijo občutek sitosti, ki doprinese k odločitvi, da nehamo jesti. Sitostni signali torej vplivajo na velikost obroka, lahko pa vplivajo tudi na pogostost obrokov, tako da podaljšajo interval, po katerem se lakota znova pojavi. Najbolj značilen takšen signal je sproščanje holecistokinina v dvanaestniku ob prihodu lipidov in proteinov v prebavni trakt. Holecistokinin aktivira receptorje senzoričnih nevronov in preko vagusa pošlje sporočilo v centralno živčevje.

V drugo kategorijo sodita hormona leptin in inzulin, katerih koncentracija v krvi je sorazmerna s količino maščobnih zalog v telesu. Ta hormona prehajata krvno-možgansko pregrado in preko delovanja na specifične receptorje v hipotalamusu obveščata možgane o količini maščobnih zalog v telesu. V nasprotju s sitostnimi signali, ki se sproščajo fazno med obrokom, so signali regulacije maščobnega tkiva stalno prisotni in neprekinjeno obveščajo o količini maščobnih zalog. Izločanje inzulina se sicer fazno poveča med obrokom, vendar sta prehodno povišanje plazemske koncentracije in bazalna raven sorazmerna s količino maščobnega tkiva (6). Leptin se s cirkadianim ritmom izloča sorazmerno s količino maščevja in je v primerjavi z inzulinom manj povezan s samim vnosom hrane (7). Ko se pri



Slika 1: Poenostavljen shematični prikaz sistemov in poti vpletenih v nadzor vnosa hrane in porabe energije, s poudarkom na interakcijah med možganskimi sistemi, ki uravnavajo metabolne, kognitivne in nagrajevalne poti (1).

Figure 1: Simplified schematic diagram showing the multiple neural systems and pathways controlling food intake, energy expenditure, with emphasis on interaction between metabolic, cognitive and reward brain pathways (1).

posamezniku spremeni telesna masa, se spremeni izločanje obeh hormonov. Signali regulacije adipoznega tkiva delujejo na centralno živčevje in povzročijo spremenjeno občutljivost na sitostne signale.

Med pomanjkanjem hrane ali dieto se zaradi porabe maščobnih zalog zmanjša delovanje inzulina in leptina na centralno živčevje, medtem ko se občutljivost na sitostne signale zmanjša. Zato so za doseganje občutka sitosti potrebne večje količine sitostnih signalov, ki se sprostijo šele, ko zaužijemo večjo količino hrane. Obrok se tako poveča in povečan vnos kalorij se nadaljuje, vse dokler se telesna masa ne povrne na prejšnjo. Obratno, po povečanju telesne mase, povečana količina leptina in inzulina v centralnem živčevju povečata občutljivost na sitostne peptide, obroki se zmanjšajo, dokler se masa ne zmanjša na prejšnjo. Pogostokrat pa ta zadnji mehanizem ne deluje tako kot bi moral. Številni posamezniki postanejo neodzivni na počasi naraščajočo koncentracija leptina, kar vodi v razvoj debelosti (2).

Poleg signalov iz maščobnega tkiva, pankreasa in prebavnega trakta sodijo med periferne komponente regulacije vnosa hrane še signali iz okušalnih in vohalnih receptorjev (8) in glukoznih senzorjev portalne vene (9).

2.1 Periferni sitostni signali

Za endogene sitostne signale večinoma velja, da se prožijo kot odziv na zaužitje hrane in delujejo v času trajanja obroka. Zmanjšajo velikost obroka brez nastanka slabosti ali drugih vzrokov, ki bi preprečili vnos hrane. Učinkoviti so že v fizioloških odmerkih. Antagonizem njihovi endogeni aktivnosti, njihovo pomanjkanje ali odsotnost, pa poveča velikost obroka (10).

Proženje sitostnih signalov izzovejo številni sitostni peptidi (Preglednica 1), ki se sproščajo iz enteroendokrinih celic v steni prebavnega trakta. Preko receptorjev na lokalnih senzoričnih nevronih lahko nemudoma obvestijo centralno živčevje o vsebini in količini obroka. Kompleksen obrok, sestavljen iz ogljikovih hidratov, maščob in proteinov, sproži izločanje ustrezne zmesi sitostnih peptidov. Sporočilo se sestavi v

Preglednica 1: Peptidni hormoni prebavnega trakta, ki vplivajo na zaznavanje sitosti (2)

Table 1: Gastrointestinal hormones that affect satiation (2)

Peptid	Učinek na vnos hrane
holecistokinin	zmanjša
glukagonu soroden peptid (glucagon like peptide 1 – GLP1)	zmanjša
oksintomodulin	zmanjša
peptid YY	zmanjša
apolipoprotein A-IV	zmanjša
enterostatin	zmanjša
gastrin sproščujoči peptid	zmanjša
amilin	zmanjša
ghrelin	poveča

podaljšani hrbtnjači, kjer sproži ustrezne odzive, ki se kažejo kot prenehanje hranjenja. Pri človeku je to povezano z občutkom sitosti.

Vsi peptidni hormoni prebavnega trakta niso udeleženi pri zaznavanju sitosti, sodelujejo pa pri presnovi, na primer tako, da vplivajo na izločanje prebavnih encimov, vode in drugih snovi v lumen ter regulirajo gibanje prebavil.

Glede na veliko raznolikost dejavnikov, ki uravnavajo zaznavanje sitosti, lahko sklepamo, da je proces zelo natančno reguliran. Za večino perifernih peptidov, ki nastajajo v prebavnem traktu, je znano, da nastajajo tudi v centralnem živčevju. Zanimivo je nesorazmerje v številu peptidov, ki zavirajo ali spodbujajo vnos hrane. Medtem ko številni peptidi prebavnega trakta zmanjšajo vnos hrane, ga po dosedanjih dognanjih poveča samo eden, ghrelin. Sam vnos hrane, očitno ne potrebuje posebne stimulacije. Dovolj je že pomanjkanje inhibitornih signalov ob dostopnosti hrane. Zaviranje prekomernega vnosa je pomembnejša naloga, saj ščiti organizem pred preveliko kalorično obremenitvijo naenkrat, ki bi lahko preseгла kapacitete organizma pri vzdrževanju biokemijskih reakcij. Ker se učinek sitostnih peptidov

zmanjša, ko dolgoročni signali maščobnega tkiva oznanijo upad zalog, je njihova terapevtska vrednost pri hujšanju vprašljiva (2).

Holecistokinin

Prvi peptidni hormon, za katerega so ugotovili, da sodeluje pri zaznavanju sitosti, je holecistokinin, zato je izmed vseh najbolj preučen. Ko v dvanajstnik pripotuje hrana, bogata z maščobami ali beljakovinami, se prične sproščati v kri in endokrino deluje na gibanje prebavil, krčenje žolčnika, izločanje pankreasnih encimov, praznjenje želodca in izločanje želodčne kisline (11). Parakrino se veže na receptorje CCK-1 na bližnjih senzoričnih nevronih vagusa (12) in po tej poti posreduje sporočilo o skorajšnji absorpciji maščob in proteinov preko podaljšane hrbtnjače v hipotalamus, kjer se sporočilo integrira z ostalimi informacijami o stanju energijske homeostaze (13). Povečana količina holecistokinina ne prepreči vnosa hrane, le zmanjša količino vnesene hrane, saj se občutek sitosti pojavi prej. Nasprotno antagonisti receptorjev CCK-1 povzročijo povečanje obroka (14). Dolgoročnega vpliva na telesno maso nima, saj je njegovo delovanje kratkotrajno in tudi večkratna aplikacija ne spremeni telesne teže (15).

Glukagonu soroden peptid 1 in drugi derivati proglukagona

Glukagonu soroden peptid 1 nastane iz proglukagona v steni tankega in debelega črevesa (16). Njegovo izločanje sproži vnos hranil. Uravnava metabolizem glukoze (17), najbolj izrazito preko delovanja na izločanje inzulina in glukagona, ter zavira gibanje prebavnega trakta. Njegovo delovanje je lahko endokrino, z neposredno vezavo na tarčna tkiva kot so pankreasni otočki in stena prebavil. Vse več dokazov je, da deluje tudi preko nevronskih mehanizmov, saj ima izjemno kratek razpolovni čas (1-2 min), receptorji pa se nahajajo tako na perifernih nevronih kot tudi v centralnem živčevju (18). Periferna in centralna aplikacija glukagonu sorodnega peptida 1 zmanjšata vnos hrane (2, 19).

Pri procesiranju proglukagona nastanejo tudi drugi peptidi: glicentin, oksintomodulin, glukagonu podoben peptid 2 in seveda sam glukagon. Oksintomodulin zmanjša vnos hrane pri centralni ali periferni aplikaciji (20). Receptorja, preko katerega sproži svoje učinke, še niso odkrili, možno je, da deluje preko istih receptorjev kakor glukagonu podoben peptid 1 (21), ki se nahajajo tudi v arkuatnem jedru hipotalamusa. Dolgotrajna aplikacija oksintomodulina sproži zmanjšanje vnosa hrane in izgubo telesne mase pri podganah (22). Enkratna aplikacija zmanjša občutek lakote in velikost obroka pri ljudeh. Po štiritedenski aplikaciji pri ljudeh s povečano telesno maso pa je prišlo do izgube pol kilograma na teden (23).

Dokazi, da bi tudi glukagon in glukagonu podoben peptid 2 vplivala na regulacijo sitosti pri ljudeh, niso dovolj prepričljivi (2).

Peptid YY

Peptid YY je član družine peptidov, v katero sodita tudi pankreasni polipeptid in neuropeptid Y. Slednji ima pomembno vlogo pri vzdrževanju energijske homeostaze v hipotalamusu. Peptid YY nastaja v enteroendokrinih celicah prebavnega trakta, ki izločajo tudi derivate proglukagona (24). Deluje preko družine receptorjev neuropeptida Y (Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5) (25). Po prehodu krvno-možganske pregrade najverjetneje preko vezave na receptorje Y_2 v hipotalamusu poveča vnos hrane (26). Najbolj učinkovit dražljaj za njegovo izločanje je zaužitje hrane, bogate z maščobami, in količina, ki se sprost, je sorazmerna s količino zaužite maščobe. Podatki zbrani iz raziskav na ljudeh kažejo na pomembno vlogo peptida YY pri regulaciji vnosa hrane in v patogenezi debelosti (2).

Apolipoprotein A-IV

Apolipoprotein A-IV nastaja v mukoznih celicah prebavnega trakta, ko se zaužita maščoba vključuje v hilomikrone (27). Nastaja tudi v hipotalamusu. Sistemska in centralna aplikacija zmanjšata vnos hrane in telesno maso pri podganah (28).

Enterostatin

Tudi ta peptid, je tesno povezan s prebavo lipidov. Lipaza in kolipaza, eksokrina izločka pankreasa, sodelujeta pri razgradnji zaužitih trigliceridov. Enterostatin je pentapeptid, ki se odcepi od kolipaze in vstopi v krvni obtok. Tako sistemska kot centralna aplikacija enterostatina zmanjšata vnos hrane, še posebej, če je ta bogata z maščobami (29). Raziskave tega delovanja na ljudeh še niso potrdile.

Bombesin

Bombesin je peptid, ki se pojavlja pri dvoživkah. Pri sesalcih poznamo dva homologna peptida, neuromedin B in gastrin sproščujoči peptid, ki delujeta na zmanjšanje vnosa hrane pri sistemski ali centralni aplikaciji (30). Medtem, ko večina sitostnih signalov deluje tako, da zmanjša velikost obroka, delujejo bombesin in njegovi analogi tako, da podaljšajo čas med obroki (31).

Amilin

Amilin je peptidni hormon, ki ga skupaj z inzulinom izločajo celice B pankreasa. Zavira praznjenje želodca, izločanje želodčne kisline, zmanjšuje koncentracijo glukagona in vnos hrane (32). Deluje endokrino, neposredno na nevrone možganskega debla (33), za razliko od ostalih sitostnih signalov, ki delujejo pretežno preko visceralnega aferentnega živčevja. Njegovo delovanje je tako deloma podobno signalom uravnavanja maščobnega tkiva. Vpliva na kratkoročno regulacijo vnosa hrane, kot sitostni peptid in tudi na dolgoročno regulacijo količine maščobnih zalog.

Grelin

Grelin se sprošča iz endokrinih celic želodca in se od ostalih sitostnih peptidov razlikuje po tem, da stimulira vnos hrane – je najmočnejši oreksigeni dejavnik v krvi (34). Veže se na receptorje za sekretagoge rastnega hormona. Ob stradanju se njegova koncentracija močno poveča. Tudi grelin deluje neposredno (endokrino) na nevrone hipotalamusa. Njegovi receptorji so sicer prisotni tudi na senzoričnih nevronih vagusa, vendar za prenos signala o sitosti oziroma lakoti verjetno niso pomembni (35).

2.2 Periferni signali uravnavanja maščobnega tkiva

Za periferne signale uravnavanja maščobnega tkiva je značilno, da njihova koncentracija sovпада s količino maščobnih zalog v telesu, da vstopajo v centralno živčevje sorazmerno s to koncentracijo in da so njihovi receptorji izraženi na nevronih centralnega živčevja, ki so vpleteni v regulacijo vnosa hrane. Pankreasni hormon inzulin in hormon maščobnega tkiva leptin ustrezata tem kriterijem. Aplikacija kateregakoli od njiju v centralno živčevje zmanjša vnos hrane in njuno pomanjkanje sproži obratno delovanje (3).

Medtem ko sitostni signali primarno vplivajo na količino kalorij, ki jih vnesemo med posameznim obrokom, so signali uravnavanja maščobnega tkiva neposredno odvisni od količine maščobnega tkiva. Spojine, ki bi delovale na zaznavanje količine maščevja in učinke teh signalov, se zdijo bolj obetavne terapevtske tarče pri debelosti.

Poleg leptina maščobno tkivo sprošča še druge signalne molekule, kot je adiponektin, rezistin in citokine (dejavnik tumorske nekroze in interleukin 1), za katere so dokazali vpliv na centralno živčevje in druge periferne organe vpletene v nadzor energijskega ravnovesja (36).

3 Integracija prehranskih in drugih informacij v hipotalamusu

Periferni sitostni signali in signali uravnavanja maščobnega tkiva se v hipotalamusu integrirajo z drugimi dejavniki, ki delujejo na vnos hrane in telesno maso.

V začetnih stopnjah integracije signalov je pomembno arkuatno jedro hipotalamusa, ki vsebuje dve vrsti nevronov. Prva skupina nevronov izraža peptidna živčna prenašalca z močnim oreksigenim delovanjem (tj. spodbujata vnos hrane). To sta nevropeptid Y (NPY) in agoutiju soroden peptid (AgRP - *Agouti Related Peptide*). Kadar je ta skupina nevronov bolj aktivna se povečata vnos hrane in posledično telesna masa. Druga skupina nevronov izraža anoreksigena peptida (tj. takšna, ki zavirata vnos hrane) proopiomelanokortin (POMC) in peptid CART (*Cocain and Amphetamine Regulated Transcript*). Kadar je ta skupina nevronov bolj aktivirana, je vnos hrane zmanjšan, povečana je poraba energije, dolgoročno pa pride do zmanjšanja maščobnih zalog. POMC je prepropeptid, ki se cepi v več aktivnih peptidov, med drugim α MSH (*α Melanocyte Stimulating Hormone*). α MSH deluje kot živčni prenašalec. Ima anoreksigeno delovanje, ki ga izzove z vezavo na receptorje MC3 in MC4 v predelih hipotalamusa in drugod v centralnem živčevju (3).

Obe vrsti nevronov se neposredno odzivata na delovanje sitostnih peptidov, inzulina, leptina in tudi metabolitov v krvi (glukozo, maščobne kisline, aminokisline). Krvno-možganska bariera je ravno v območju arkuatnega jedra bolj prehodna in signali, ki pridejo iz krvi, lažje dostopajo do svojih receptorjev (37).

Med sabo ti nevroni interagirajo na več nivojih. Nevroni NPY/AgRP zavrejo aktivnost nevronov POMC/CART preko receptorjev Y_1 na POMC/CART nevronih in posredno preko izločanja inhibitornega živčnega prenašalca γ -aminomaslene kisline (GABA). Hkrati pa AgRP deluje kot antagonist receptorjev MC3 in MC4, kar predstavlja dodaten mehanizem, preko katerega je zavrtja anoreksigena pot POMC/CART. Nevroni POMC/CART inhibitornega delovanja na nevrone NPY/AgRP nimajo, kar lahko interpretiramo kot sistem, ki je prednastavljen na vnos hrane. Aktivnost nevronov NPY/AgRP zavreta periferna signala inzulina in leptina (1).

Nevroni NPY/AgRP in POMC/CART projicirajo v skupna mesta znotraj in zunaj hipotalamusa. Najpomembnejši mesti znotraj hipotalamusa sta lateralni hipotalamus in paraventricularno jedro hipotalamusa. Obe vsebujeta raznolike nevrone, ki izražajo dodatne nevropeptide, vpletene v energijsko homeostazo. Nevroni lateralnega hipotalamusa, ki so neposredno povezani z nevrone arkuatnega jedra, vsebujejo in tvorijo oreksigene nevropeptide oreksine, peptida MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) in CART. Lateralni hipotalamus dobi informacije tudi iz predelov možganov, povezanih z nagrajevanjem, motivacijo in učenjem, ter predelov možganskega debla, povezanih s senzornimi (vonj, okus) in vagusnimi vhodnimi informacijami (izhajajočimi iz prebavnega trakta). Nato pa sekundarni nevroni iz tega predela projicirajo po vsem centralnem živčevju – od možganske skorje do hrbtenjače (1).

Paraventricularno jedro je povezano z avtonomnimi in endokrinimi funkcijami. Sekundarni nevroni paraventricularnega jedra izražajo receptorje MC3 in MC4 in različne podvrste receptorjev Y. V njih nastajajo nevropeptidi, ki izzovejo katabolne učinke: oksitocin, tiroliberin in kortikoliberin (1).

Anatomska organizacija in delovanje teh nasprotujočih si živčnih povezav tako omogoča hiter in natančen nadzor nad energijsko homeostazo, saj lahko simultano poteka ojačanje enega in utišanje drugega mehanizma. Skupen odgovor je lahko avtonomen (npr. sprememba izločanja glukoze iz jeter ali sprememba izločanja inzulina iz pankreasa) ali vedenjski, ki se kaže kot pričetek hranjenja.

Novejša odkritja kažejo, da je struktura centralnega živčevja precej plastična (sposobna spreminjanja nevronskih povezav) tudi v predelih, ki so vpleteni v energijsko homeostazo. Leptin lahko sproži strukturne spremembe nevronov oziroma njihovih povezav in preko teh vpliva na vnos hrane (38). Deluje kot nevrotropen dejavnik in vpliva na razvoj nevronov v arkuatnem jedru hipotalamusa (39). Kakšen vpliv na debel fenotip imajo neustrezno razvite živčne povezave oziroma akutne spremembe povezav, še ni popolnoma jasno.

4 Mehanizmi obdelave signalov iz okolja

4.1 Pridobivanje in iskanje hrane: učenje, spomin in izostreni čuti

Velik delež centralnega živčevja pri človeku in živalih se ukvarja s pridobivanjem in iskanjem hrane, osnovnim in evolucijsko ohranjenim mehanizmom, ki ščiti spodnjo mejo maščobnih zalog. Z učenjem o možnih virih hrane, tvorbo spominskih predstav in oblikovanjem pričakovanih nagrad se razvijajo ti mehanizmi in preko proženja močnih emotivnih odzivov zagotovijo preskrbo in vnos hrane v skromnem in v preteklosti pogosto neprijaznem okolju.

Eden od osnovnih nevroloških vzorcev, povezan z iskanjem ustreznega vira hrane, vključuje spominjanje in ponovno najdbo. To se sicer sliši zelo enostavno, vendar gre za pravi nevrološki podvig, pri katerem sodelujejo celotni možgani. Ključna struktura je hipokampus, ki omogoča tvorbo, shranjevanje in ponoven priklic prostorskih in drugih spominov.

Oreksigeni peptid prebavnega trakta, grelin, ki sodi med sitostne signale, deluje neposredno na nevrone hipokampusa in sproži nastajanje novih sinaps, kar se pokaže pri poskusnih živalih kot izboljšana sposobnost prostorskega učenja (40). To se ujema s predpostavko, da je grelin udeležen pri cefalični fazi hranjenja, ko je pomembno poiskati hrano v okolju. Možna je, da grelin inducira spremembe delovanja hipokampusa, zaradi katerih je ponoven priklic shranjenih prostorskih predstav iz prejšnjih izkušenj s hrano lažji. Pri ljudeh se ob infuziji grelina pojavljajo misli in jasne predstave, ki vključujejo najljubšo hrano (41). Delovanje grelina na hipokampus se kaže tudi v povečanju gibanja (42). Aktivacija gibanja in prostorskega učenja izboljša uspešnost pri iskanju hrane.

Delovati mora tudi senzorično zaznavanje. Na zaznavanje vonja vplivata periferni hormon leptin in nevropeptid lateralnega hipotalamusa oreksin. Leptin zmanjša in oreksin poveča občutljivost na vonj hrane (43). Pri nizkih koncentracijah leptina, ki signalizira upad maščobnih zalog, povečana občutljivost vohalnih organov omogoča hitrejše iskanje hrane. Pri kalorični restrikciji se poveča tudi aktivnost oreksina preko aktivacije nevronov NPY/AgRP. Poleg povečane

občutljivosti vohalnega sistema se poveča tudi gibalna aktivnost, kar je idealen mehanizem, ki zagotovi uspešno iskanje hrane (44).

4.2 Sistem nagrajevanja in hedoničnega doživljanja hrane: ugajanje in hotenje hrane

Sistem nagrajevanja je biološki mehanizem, ki nagrajuje vedenjske vzorce, ki privedejo do osnovnih telesnih potreb, pomembnih za obstoj posameznika in vrste (na primer hranjenje in razmnoževanje). Ti vedenjski vzorci so evolucijsko pomembni za vrsto in da bi se ponavljali, so nagrajeni z ugodjem. Sestavlja ga več možganskih področij, ki uravnavajo procese čustvovanja, motivacije, spomina in ugodja na osnovi sproščanja oz. zaviranja različnih živčnih prenašalcev (serotonina, GABA, endogenih opioidov in dopamina).

Nagrajevalna mezokortikolimbicna pot sega od ventralnega tegmentuma (blizu možganske baze) do jedra nucleus accumbens (v globini frontalnega korteksa) in se navezuje na limbični sistem in na orbitofrontalni korteks. Ključni živčni prenašalec je dopamin. Sproščanje dopamina iz nevronov, ki projicirajo iz ventralnega tegmentuma v nucleus accumbens, striatum in druge dele možganov, močno vpliva na težnjo pridobiti nek stimulus (poveča se »hotenje« neke vrste hrane), ni pa neposredno povezano z doživljanjem ugodja ob tem stimulusu (»ugajanje« neke hrane). Slednje je odvisno od aktivacije opioidnih receptorjev v jedru nucleus accumbens in bližnjih strukturah, na katere delno vpliva dopamin (1). Da gre za ločena procesa, so ugotovili pri raziskavah odvisnosti od drog, kjer stimuli pogosto ne »ugajajo« več, a so še zmeraj močno »hoteni« (45). Kljub temu, »ugajanju« hrane pogosto sledi tudi »hotenje« hrane in hranjenje. Pri zavestnem doživljanju ugajanja hrane in subjektivnem ocenjevanju užitka ob okusni hrani so pri človeku udeležena še področja prefrontalnega in cingularnega korteksa (46).

Na aktivnost mezolimbicnega nagrajevalnega mehanizma, ki nadzoruje »hotenje« hrane, vplivajo določeni periferni signalni hormoni. Leptin lahko neposredno zavre aktivnost mezolimbicnih dopaminskih nevronov, lokalno pomanjkanje leptina pa sproži obratne učinke (47). Pomanjkanje hrane (in s tem manjša raven leptina) ojača delovanje nagrajevalnih poti. Na mezolimbicni nagrajevalni mehanizem vpliva tudi grelin, tako da aktivira dopaminske nevrone v ventralnem tagmentumu, poveča nastajanje in razgradnjo dopamina v jedru nucleus accumbens in celo direktno aktivira vnos hrane pri lokalni aplikaciji v to področje (48). Ojačanje delovanja nagrajevalnih poti je pomemben del delovanja, preko katerega endogeni grelin sproži hranjenje. Na delovanje ventralnega tagmentuma vpliva tudi periferni hormon peptid YY (49).

4.3 Izvršilni nadzor vnosa hrane in fizične aktivnosti

Mezolimbicni nagrajevalni mehanizmi so pod nadzorom prefrontalnega korteksa. Ta sprejema senzorne informacije od znotraj in iz okolice kot tudi emotivne in kognitivne informacije iz limbičnega sistema. Tesno je povezan s področji skorje, ki so vpleteni v načrtovanje in izvedbo gibalnih aktivnosti. Tako ima idealen položaj za prevajanje obstoječih homeostatskih informacij in informacij iz okolja v prilagojene vedenjske odzive – v izbire in odločitve (50). Metabolna potreba po hranilih se v teh predelih možganov prevede v močno vedenjsko dejavnost, ki z lahkoto preglasi druge vedenjske odzive. Desni prefrontalni korteks igra pomembno vlogo pri obvladovanju vedenja in samonadzoru preko obvladovanja nagrajevalnega mehanizma. Ugotovili so, da so poškodbe tega dela možganov povezane z splošnim neupoštevanjem

dolgoročnih negativnih posledic določenega vedenja, kot je na primer pretiran vnos hrane (51). Posamezniki, ki so pri dieti s kalorično restrikcijo bolj uspešni, imajo ob vnosu hrane močno povečano aktivnost v desnem prefrontalnem korteksu v primerjavi s tistimi, ki si vnosa hrane ne omejujejo (52).

5 Zaključek

Hranjene pri človek v razvitem svetu je močno povezano z navadami, dnevnim ritmom, posebnimi družabnimi situacijami, priložnostjo in razpoloženjem, torej z dejavniki, ki niso povezani z energijsko homeostazo oziroma s konkretnimi biološkimi energijskimi potrebami (53, 54). Neodvisno od bioloških potreb je potekalo prehranjevanje tudi tekom celotne evolucije človeka. Pomembna dejavnika sta bila na primer dostopnosti hrane in varno zatočišče pred plenilci.

Hranjenje tako ni samo pod nadzorom notranjih signalov povezanih s fiziološkimi potrebami organizma, temveč ga lahko sprožijo tudi nagrajevalni mehanizmi in zunanji signali okolja brez fiziološke potrebe. Ti sistemi so med sabo tesno prepleteni saj lahko periferni signali spremenijo delovanje kortikolimbicnega sistema in vplivajo na višje možganske funkcije, kortikolimbicni sistem pa si lahko podredi vedenjske in metabolne efektorske mehanizme pri nadzoru energijskega ravnovesja. V okolju, kjer je hrana v izobilju in fizična aktivnost neobvezna, kognitivni, hedonistični in nagrajevalni živčni procesi, ki so se razvili v restriktivnem okolju, kjer so bili za pridobivanje hrane potrebni fizični napor, padejo na plodna tla. V teh okoliščinah morajo homeostatski mehanizmi delovati izven svojega obsega in namena. Homeostatski mehanizmi se ne odzivajo enako močno na presežke zaloga, kot se odzovejo pri primanjkljaju. Ena možna razlaga je, da v zadnjih dveh milijonih let zaradi majhnega selekcijskega pritiska zgornja meja količine maščevja in telesne mase narasla z naključnimi genskimi mutacijami (55). Pri številnih posameznikih počasi naraščajoča koncentracija leptina v krvi ne prepreči razvoja debelosti. Tudi naraščanje ostalih anoreksigenih peptidov (insulina, amilina) in metabolitov (glukoze, maščobnih kislin) ne opravi svoje naloge. Odpove tudi zmanjšano izločanje oreksigenih peptidov, kot je grelin (2). Ko se posameznik z genotipom nagnjenim debelosti znajde v okolju s presežki hrane, se homeostazni mehanizem enostavno prestavi na novo, višjo vrednost telesne teže in količine maščevja brez upoštevanja absolutnih vrednosti povratnih signalov (56).

6 Literatura

1. Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity* (Silver Spring) 2008; Suppl 3:S11-22.
2. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11 Suppl 1): S37-50.
3. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661-71.
4. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr et al. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280(5368): 1378-1383.
5. Woods SC. Signals that influence food intake and body weight. *Physiol Behav* 2005; 86(5): 709-716.
6. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81(2): 442-448.
7. Teff KL, Townsend RR. Prolonged mild hyperglycemia induces vagally mediated compensatory increase in C-Peptide secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5606-5613.
8. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ et al. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature* 2006; 444(7117): 288-294.

9. Hevener AL, Bergman RN, Donovan CM. Novel glucosensor for hypoglycaemic detection localized to the portal vein. *Diabetes* 1997; 46(9): 1521-1525.
10. Wren AM. Gut and hormones and obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 165-81.
11. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(1): 63-67.
12. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF et al. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 1997; 272(4 Pt 2): R1245-1251.
13. Berthoud HR, Earle T, Zheng H et al. Food-related gastrointestinal signals activate caudal brainstem neurons expressing both NMDA and AMPA receptors. *Brain Res* 2001; 915(2): 143-154.
14. Beglinger C, Degen L, Matzinger D et al. CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280(4): R1149-1154.
15. Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302(5910): 703-706.
16. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257-71.
17. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696-1705.
18. Knauf C, Cani PD, Kim DH et al. Role of central nervous system glucagon-like Peptide-1 receptors in enteric glucose sensing. *Diabetes* 2008; 57(10): 2603-2612.
19. Gutzwiller JP, Göke B, Drewe J et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44(1): 81-86.
20. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004; 145(6): 2687-2695.
21. Dakin CL, Gunn I, Small CJ et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology*. 2001; 142(10): 4244-4250.
22. Dakin CL, Small CJ, Park AJ et al. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(6): E1173-1177.
23. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4696-701.
24. Adrian TE, Bacarese-Hamilton AJ, Smith HA et al. Distribution and postprandial release of porcine peptide YY. *J Endocrinol* 1987; 113(1): 11-14.
25. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept* 1996; 65(3): 165-174.
26. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 548-52.
27. Tso P, Liu M, Kalogeris TJ et al. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 231-254.
28. Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T et al. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1830-1833.
29. Okada S, York DA, Bray GA et al. Differential inhibition of fat intake in two strains of rat by the peptide enterostatin. *Am J Physiol* 1992; 262(6 Pt 2): R1111-1116.
30. Ladenheim EE, Wirth KE, Moran TH. Receptor subtype mediation of feeding suppression by bombesin-like peptides. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54(4): 705-11.
31. Rushing PA, Henderson RP, Gibbs J. Prolongation of the postprandial intermeal interval by gastrin-releasing peptide1-27 in spontaneously feeding rats. *Peptides* 1998; 19(1): 175-177.
32. Ludvik B, Kautzky-Willer A, Prager R et al. Amylin: history and overview. *Diabet Med* 1997; 14 Suppl 2: S9-13.
33. Lutz TA. Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav* 2006; 89(4): 465-471.
34. Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(10): 705-712.
35. Arnold M, Mura A, Langhans W et al. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat. *J Neurosci* 2006; 26(43): 11052-11060.
36. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1078-1081.
37. Peruzzo B, Pastor FE, Blázquez JL et al. A second look at the barriers of the medial basal hypothalamus. *Exp Brain Res* 2000; 132(1): 10-26.
38. Horvath TL. Synaptic plasticity in energy balance regulation. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 Suppl 5: 228S-233S.
39. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304(5667): 108-110.
40. Diano S, Farr SA, Benoit SC et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 2006; 9(3): 381-388.
41. Schmid DA, Held K, Ising M et al. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(6): 1187-1192.
42. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3564-72.
43. Julliard AK, Chaput MA, Apfelbaum A et al. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav Brain Res* 2007; 183(2): 123-129.
44. Kotz CM. Integration of feeding and spontaneous physical activity: role for orexin. *Physiol Behav* 2006; 88(3): 294-301.
45. Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci* 2003; 26(9): 507-513.
46. Krangelbach ML. Food for thought: hedonic experience beyond homeostasis in the human brain. *Neuroscience* 2004; 126(4): 807-19.
47. Fulton S, Pissios P, Manchon RP et al. Leptin regulation of the mesocorticolimbic dopamine pathway. *Neuron* 2006; 51(6): 811-822.
48. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL et al. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol* 2007; 12(1): 6-16.
49. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 2007; 450(7166): 106-109.
50. Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci* 2007; 27(31): 8161-8165.
51. Alonso-Alonso M, Pascual-Leone A. The right brain hypothesis for obesity. *JAMA*. 2007; 297(16): 1819-1822.
52. DelParigi A, Chen K, Salbe AD et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(3): 440-448.
53. Strubbe JH, Woods SC. The timing of meals. *Psychol Rev* 2004; 111(1): 128-141.
54. Woods SC, Ramsay DS. Homeostasis: beyond Curt Richter. *Appetite* 2007; 49(2): 388-398.
55. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome—time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(1): 7-11.
56. Zheng H, Lenard NR, Shin AC et al. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 2: S8-13.