

Marzena Łabarzewska, Agnieszka Falińska, Adam Płaźnik

Perspektywy farmakoterapii otyłości – nowe kierunki badań nad ośrodkową regulacją masy ciała i jej podłożem genetycznym

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Otyłość jest przewlekłą chorobą związaną z poważnymi następstwami zdrowotnymi. Wiele wskazuje na to, że nie jest ona prostym zaburzeniem ani kwestią braku silnej woli. Tradycyjne metody redukcji masy ciała obejmujące dietę, ćwiczenia czy modyfikację nawyków żywieniowych, są rzadko skuteczne w dłuższym przedziale czasu. Zatem istnieje stałe zapotrzebowanie na bezpieczne i skuteczne leki przeciwko otyłości. Wydaje się to możliwe w najbliższej przyszłości, pod warunkiem jednak, że nasze postępowanie terapeutyczne będzie ukierunkowane na pierwotną przyczynę zaburzeń przyjmowania pokarmów i równowagi energetycznej ustroju. Badania ostatnich lat nad patofizjologią apetytu i równowagi energetycznej, w szczególności odkrycie leptyny i podłoża genetycznego otyłości zaowocowały lepszym poznaniem patogenezы tej choroby. Obecnie wiadomo, że ośrodkowy układ nerwowy i podwzgórze są kluczowymi strukturami uczestniczącymi w regulacji masy ciała. Poznano wiele neuroprzekazników stymulujących proces przyjmowania pokarmów. Są to między innymi neuropeptyd Y, oreksyny, MCH (Melanin-Concentrating-Hormone). Z drugiej strony duża liczba peptydów i neurotransmiterów, włączając leptynę, aminy biogenne czy α -MSH, wywiera przeciwny efekt. Poznano również rolę białek rozprzęgających. Uważa się, że zwiększają one wydatkowanie energii poprzez zaburzanie procesu syntezy ATP. Ogromny postęp w badaniach nad otyłością zaowocował poznaniem wielu nowych punktów uchwytu dla leków przeciwko otyłości. Można tu wymienić zarejestrowaną ostatnio w naszym kraju sibutraminę i inne obiecujące związki będące w fazie badań klinicznych, takie jak agoniści receptorów β_3 adrenergicznych czy receptorów 5HT_{2C} dla serotoniny. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że przydatni w leczeniu otyłości mogą okazać się także antagoniści receptorów Y5 dla NPY i agoniści receptorów MC4-R dla hormonu stymulującego melanocyty (α -MSH). Nie mniej jednak istnieje potrzeba dalszych badań w celu poznania osobniczo zmiennego podłoża genetycznego otyłości i jej patofizjologicznych podstaw.

Summary

Obesity is a chronic disease associated with serious health hazards. A review of evidence indicates that it is neither a simple failure nor the question of willpower. Traditional weight reducing methods including diet, exercise or behavioural modification are rarely effective over the long term. Thus there is a continued need for safe and effective treatment of obesity which tends to be quite possible in the near future provided that our management should be targeted on primary cause of the disturbances of food intake and energy balance. The recent studies on pathophysiology of appetite and energy balance regulation, in particular the discovery of leptin and studies on genetic background of obesity have led to major developments in our understanding of obesity pathogenesis. It is now recognised that CNS and hypothalamus are key structures involved in the control of body weight regulation. A variety of neuromodulators stimulate food intake like NPY,

orexins, MCH (Melanin-Concentrating-Hormone). In contrast a large number of peptides and neurotransmitters including leptin, biogenic amines or α -MSH exert the opposite effect. The role of uncoupling proteins has recently been understood. They are believed to increase energy expenditure by disturbing the process of ATP synthesis. The great progress in studies on obesity resulted in new molecular targets for antiobesity agents. They include marketed recently in our country sibutramine, and other promising compounds being currently under clinical investigation such as β 3 agonists and 5HT_{2C} agonists. Data from animal studies suggest that other agents including antagonists of neuropeptide Y Y5 receptors or melanocortin MC4-R receptors agonists may turn out to be effective as well. However further research is needed to understand the individually different genetic and pathophysiological basis of obesity.

Wstęp

Otyłość jako problem zdrowotny w wieku XX osiągnęła rozmiary epidemii, znacząco wpływając na chorobowość i śmiertelność naszego społeczeństwa. Liczne konsekwencje otyłości jak choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca typu drugiego, nowotwory, zaburzenia hormonalne, kamica pęcherzyka żółciowego skłaniają badaczy do poszukiwania coraz to nowych punktów uchwytu dla leków hamujących apetyt. Osiągnięcia ostatnich lat w tej dziedzinie otworzyły nowe możliwości terapeutyczne, które być może w przyszłości zaowocują zmniejszeniem chorobowości i śmiertelności w tej chorobie. Punktem zwrotnym we współczesnym pojmowaniu mechanizmów i zjawisk odpowiedzialnych za rozwój otyłości było poznanie tła genetycznego tej choroby oraz odkrycie i zrozumienie roli ośrodkowego układu nerwowego w homeostatycznych procesach regulacji masy ciała.

Zaczynając od badań przedklinicznych do chwili obecnej udało się zidentyfikować 5 mysich genów związanych z rozwojem otyłości, z których każdy ma swój odpowiednik w ludzkim genomie. Jeden z nich koduje białko przekazujące sygnały powstające w tkance tłuszczowej, inny – mózgowy receptor dla substancji przekąźnikowej (leptyny). Pozostałe geny mają najprawdopodobniej związek z neuroprzekąźnikowymi mózgowymi szlakami nerwowymi. Ich odkrycie umożliwi poznanie niezwykle złożonego systemu regulacji ilości tkanki tłuszczowej, z wieloma mechanizmami kontrolnymi.

Tkanka tłuszczowa spełnia bardzo ważną rolę, od zapasów energetycznych zależą zdolności reprodukcyjne, a jej spadek poniżej krytycznego poziomu powoduje bezpłodność. Z tego punktu widzenia zrozumiąły wydaje się fakt, że w toku ewolucji przewagę zyskały geny przeciwdziałające niedoborom tkanki tłuszczowej. Uważa się, że układ kontroli ilości tkanki tłuszczowej składa się z trzech elementów. Pierwszy z nich to układ dośrodkowych sygnałów informujących o stanie zapasów tkanki tłuszczowej, o stopniu nasycenia, smaku pożywienia itd. Na układ ten składają się hormony, sygnały metaboliczne lub drogi neuronalne łączące mózg z organami obwodowymi. O stopniu złożoności mechanizmów neuronalnych zawiadujących kontrolą zasobów energetycznych świadczy fakt, że do tej pory poznano co najmniej kilka hormonów, neurotransmiterów i neuropeptydów odpowiedzialnych za ten proces. Drugim

elementem tego złożonego układu jest zlokalizowany na poziomie mózgu analizator, w którym otrzymany sygnały porównywane są z odpowiednim poziomem odniesienia. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa podwzgórze. Jego boczna i grzbietowa część jest określana jako „ośrodek chęci przyjmowania pokarmu”. Dla porównania „ośrodek sytości” znajduje się w brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza. Docierające do OUN informacje są w nim integrowane i przetwarzane na bodźce odśrodkowe przekazywane do ostatniego ogniwa procesu regulacji jakim jest efektorowy system wykorzystujący do korekcji odchylenia stanów zapasów energetycznych procesy metaboliczne i behawioralne.

Modele genetyczne otyłości i ich znaczenie w badaniach nad jej patogenezą

W świetle obecnej wiedzy uważa się, że za rozwój otyłości odpowiedzialne są czynniki środowiskowe, behawioralne ale przede wszystkim genetyczne, na rzecz których przemawiają badania przeprowadzone nad występowaniem otyłości rodzinnej u bliźniąt. Rozwój tego zaburzenia zależy również od dostępności pokarmu i wielkości jego spożycia. Nie ulega więc wątpliwości, że otyłość jest wypadkową wpływu czynników środowiskowych i behawioralnych modyfikujących rolę genotypu w powstawaniu odpowiedniego fenotypu odżywiania i gromadzenia tkanki tłuszczowej.

Kamieniem milowym w badaniach nad patogenezą otyłości było stworzenie genetycznych mysich modeli otyłości. Dotychczas udało się zidentyfikować 5 mysich genów otyłości, z których każdy ma swój odpowiednik u człowieka. We wczesnych latach 50-tych opisano szczep otyłych myszy „ob” (obese) znany jako model jednogenowej otyłości u gryzoni. W latach 70-tych wyhodowano szczep myszy „db” (diabetes) chorujących na cukrzycę (Coleman, 1978). Obie te odmiany fenotypowe charakteryzują się nasilonym apetytem, małą aktywnością a tym samym niskim wydatkowaniem energii, wczesnym początkiem otyłości, insulinoopornością i skłonnością do cukrzycy (Herberg i Coleman 1977).

Zaobserwowano, że połączenie krwiobiegu myszy „ob” z krwiobiegem zdrowego zwierzęcia powodowało u myszy „ob” ustąpienie niektórych z wymienionych objawów chorobowych. Na tej podstawie wysunięto koncepcję, że we krwi zdrowych myszy musi być obecny czynnik powodujący spadek masy ciała i ogólną poprawę stanu zdrowia. Przeciwny efekt obserwowano w przypadku wymiany krwi pomiędzy zdrowymi myszami a myszami „db” Zabieg taki powodował wyniszczenie, a w skrajnych przypadkach nawet śmierć zdrowych myszy (Coleman, 1978). Na podstawie tych badań sformułowano tezę o istotnej roli fizjologicznej niektórych endogennych produktów prawidłowo funkcjonujących genów „db” i „ob” w procesach regulacji masy ciała. Krew zdrowej myszy zawierała substancję odpowiedzialną za utrzymanie masy ciała na optymalnym poziomie, kodowaną przez prawidłowy gen ob. Wiadomo już, że jest nią leptyna.

Substancja ta syntetyzowana w tkance tłuszczowej oddziałuje prawdopodobnie w mózgu za pośrednictwem swoistego receptora kodowanego przez prawidłowy gen „db”. Działając na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamuje zachowania związane z przyjmowaniem pokarmu oraz nasila zużycie energii. U myszy „ob” ta substancja prawdopodobnie nie występuje, co może tłumaczyć korzystne zmiany występujące po dostarczeniu jej z krwiobiegu zdrowej myszy. U myszy „db” może z kolei brakować prawidłowo funkcjonujących receptorów dla leptyny, co prowadzi do jej nadmiernej produkcji. Wiadomo, że nadmiar tej substancji jest również niebezpieczny i powoduje wystąpienie nawet u zdrowych u zdrowych osobników (posiadających prawidłowy receptor) ciężkich zaburzeń (wyniszczenie organizmu) (Coleman, 1978).

Zmutowany gen „ob” u myszy znajduje się na 6 chromosomie a jego prawidłowy ludzki odpowiednik LEP (mysi lep) znajduje się na długim ramieniu 7 chromosomu. Gen ten koduje hormon białkowy leptynę, której odkrycie w 1994 roku było kamieniem milowym w poznaniu i zrozumieniu mechanizmów patogenetycznych otyłości (Zhang i wsp., 1994, Halaas i wsp., 1995). Ekspresja genu LEP dokonuje się głównie, choć nie wyłącznie, w białej i brunatnej tkance tłuszczowej (ekspresję mRNA wykazano również w łożysku, przysadce, podwzgórz (Torchiana i wsp., 1999)). Zidentyfikowano również gen LEPR (mysi odpowiednik lepr) dla receptora leptyny zlokalizowanego w podwzgórz (Tartaglia i wsp., 1995).

Leptyna stanowi integralną składową pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego układu przekazującego informacje o stanie odżywienia organizmu do OUN. Efektem jej działania jest zmniejszenie spożycia pokarmu i wzrost zużycia energii. Jest to białko o masie cząsteczkowej 16 kilodaltonów produkowane przez białą i brunatną tkankę tłuszczową, podwzgórze, przysadkę, łożysko. Mutacje mysiego genu lep dla leptyny powodują jej niemal całkowity brak z towarzyszącą ciężką postacią otyłości u zwierząt (Coleman, 1978). Jednak wydaje się, że stanowią one bardzo rzadką przyczynę otyłości u ludzi, gdyż u większości otyłych osób stwierdza się wysokie osoczowe poziomy leptyny. Niskie osoczowe poziomy leptyny obserwuje się zaledwie u 5–10% chorych. Niemniej jednak w jednym z badań u pary spokrewnionych ze sobą dzieci wykryto mutację genu LEP skojarzoną z bardzo niskim osoczowym poziomem leptyny i znacznego stopnia otyłością (Montague i wsp., 1997).

Większość otyłych osób wykazuje wysokie osoczowe poziomy leptyny, oraz ich wyraźną dodatnią korelację z masą ciała a ściślej z ilością tkanki tłuszczowej (Considine i wsp., 1996b). Na podstawie tych obserwacji powstała koncepcja, że większość przypadków ludzkiej otyłości wiąże się raczej z opornością na ośrodkowe działanie leptyny niż z jej rzeczywistym niedoborem. Sądono, że jedną z możliwych przyczyn niewrażliwości na leptynę może być mutacja receptora dla leptyny (OB-R), co w konsekwencji może prowadzić do nadmiernej produkcji tego hormonu. Wkrótce potem zidentyfikowano mutację genu kodującego OB-R u chorych z otyłością o wczesnym początku skojarzoną z zaburzeniami dojrzewania płciowego, wydzielania hormonu wzrostu i tarczycy (Clement

i wsp., 1998). W ostatnich latach pojawiły się prace poddające w wątpliwość udział mutacji genu LEPR jako możliwej przyczyny oporności na leptynę (Considine i wsp., 1996a). Okazało się, że jednoczesne dokomorowe podawanie leptyny otyłym myszom, które uprzednio rozwinęły oporność na leptynę (pod wpływem jej wielokrotnego stosowania) powoduje gwałtowne zmniejszenie przyjmowania pokarmów (Van Heek i wsp., 1998). Stąd powstała koncepcja oporności na leptynę związanej z zaburzeniami transportu tego białka przez barierę krew-mózg (saturable binding model) (Schwartz i wsp., 1996). Problem występowania oporności na leptynę nie został ostatecznie rozstrzygnięty. Nie wiadomo bowiem czy zmniejszona wrażliwość na ten hormon wynika z fizjologicznego zjawiska regulacji w „dół” (down-regulation) podwzgórzowych receptorów OB-R, czy istotny jest udział innych mechanizmów. Rozstrzygnięcie tego zagadnienia wymaga dalszych badań.

Leptyna reguluje gospodarkę energetyczną organizmu na drodze powiązań z wieloma układami neuroprzekąźnikowymi i hormonalnymi mózgu. Jednym z lepiej udokumentowanych jest związek leptyny z neuropetydem Y (Rohner-Jeanrenaud i wsp., 1996). Neuropeptyd Y zbudowany z 36 reszt aminokwasowych jest szeroko występującym w OUN przekąźnikiem odpowiedzialnym za stymulację zachowań związanych z przyjmowaniem pokarmów (Stephens i wsp., 1995).

Badania na genetycznie zmodyfikowanych szczurach Zucker fa/fa ze zmutowanym genem dla receptora leptyny wykazały zmniejszoną wrażliwość tych zwierząt na ośrodkowe działanie leptyny (Dryden i wsp., 1999). Otyłość u tych szczurów prawdopodobnie wynika z niemożności hamowania przez leptynę czynności podwzgórzowych neuronów zawierających NPY. NPY wywiera swoje fizjologiczne działanie przez interakcje z co najmniej 6 typami receptorów: Y1-Y6. Obecnie przeważa pogląd, że zasadniczą rolę w regulacji masy ciała pełni receptor Y5 (Gerald i wsp., 1996). Stwierdzono, że zastosowanie dokomorowo antagonistów („antysensownych” nukleotydów) przeciwko receptorowi Y5 i NPY powodowało zmniejszenie przyjmowania pokarmów u szczurów i spadek masy ich ciała (Thang-Christensen i wsp., 1998). Można się zatem spodziewać korzystnego efektu terapeutycznego selektywnych antagonistów receptora Y5, jeśli staną się one bardziej dostępne.

Rola amin biogennych

Doświadczenia ze szczurami Zucker fa/fa wykazały także zmieniony metabolizm monoamin: noradrenaliny, serotoniny i dopaminy w obrębie podwzgórza. Jest to efekt zależny prawdopodobnie od wpływu NPY (Meyers i wsp., 1992, Oroscio i wsp., 1995).

Udział amin biogennych w regulacji zachowań związanych z przyjmowaniem pokarmu poznano już w latach 70-tych. Wtedy też stała się jasna rola serotoniny i związków modulujących jej przemianę w patogenezie zaburzeń

masy ciała. Badania przeprowadzone około 20 lat temu dostarczyły dowodów na to, że podwyższone poziomy serotoniny w OUN w sposób znaczący wpływają na zachowania związane z przyjmowaniem pokarmów (Blundell i Latham, 1979). Podwyższanie poziomu serotoniny różnymi metodami jak: nasilenie jej syntezy, hamowanie procesu rozkładu i wychwytu zwrotnego, oraz bezpośrednia stymulacja receptorów dla serotoniny powoduje wystąpienie efektu anorektycznego (Garattini, 1995). Te spostrzeżenia zapoczątkowały intensywne badania nad związkami wpływającymi na metabolizm serotoniny. Od dawna znany był anorektyczny wpływ amfetaminy i innych środków psychopobudzających. Amfetamina działa między innymi przez nasilenie transmisji serotonergicznego (poprzez zmniejszenie wychwytu zwrotnego i rozkładu enzymatycznego) w bocznej części podwzgórza i stymulację ośrodka sytości (Płaźnik, 1998).

Warto podkreślić, że w ostatnich latach zidentyfikowano nowy endogenny inhibitor przyjmowania pokarmów regulowany podaniem kokainy i amfetaminy: CART (cocaine and amphetamine regulated transcript). CART został odkryty, kiedy zaobserwowano, że podanie kokainy i amfetaminy zwiększa w podwzgórzu ilość pewnego rodzaju mRNA, który nazwano CART. Jego produkt białkowy jest nie do końca zdefiniowanym peptydowym neurotransmiterem zawierającym około 100 aminokwasów (Thim i wsp., 1999). Rekombinowany peptyd CART podawany dokomorowo szczurom hamuje zarówno normalne jak i wywołane głodem przyjmowanie pokarmu, a także całkowicie blokuje wpływ NPY zwiększający przyjmowanie pokarmu (Lambert i wsp., 1998). Istnieją doniesienia sugerujące, że leptyna aktywuje neurony jądra łukowatego zawierające znaczne ilości CART (Kristensen i wsp., 1998). Zaobserwowano, że w jądrze łukowatym genetycznie otyłych myszy „ob” prawie nie stwierdza się mRNA CART. Być może ten rodzaj mRNA jest jednym ze szlaków za pośrednictwem, którego leptyna wywiera swoje działanie anorektyczne (Elias i wsp., 1998). Wydaje się, że analogi bądź agoniści receptorów dla CART mogą stanowić nową potencjalną grupę leków anorektycznych.

Najszerze zastosowanie kliniczne w terapii otyłości znalazły pochodne amfetaminy – fenfluramina i deksfenfluramina (Enzi i wsp., 1988). Mechanizm działania tych leków jest dobrze poznany. Fenfluramina zwiększa stężenie serotoniny w mózgu, nasilając jej uwalnianie z zakończeń synaptycznych i blokując wychwyt zwrotny (Weiser i wsp., 1997). Fenfluramina hamuje także głód węglowodanowy, doprowadzając do uczucia sytości (Blundell i Hill, 1988). W jej działaniu ważną rolę odgrywa stosunek stężeń tryptofanu – prekursora 5-HT do takich aminokwasów jak: tyrozyny, fenyloalaniny, leucyny, izoleucyny i waliny (Large Neutral Amino Acids). Potrawy bogate w węglowodany zwiększają stężenie serotoniny w mózgu przez zwiększenie dostępności jej prekursora – tryptofanu dla OUN. Okazało się bowiem, że tryptofan współzawodniczy z wymienionymi aminokwasami o czynniki transportujące przez barierę krew-mózg. Potrawy bogate w węglowodany powodują, drogą zwiększonego wydzielania insuliny, wzmożone wbudowywanie aminokwasów

do białek mięśni. Powoduje to względną przewagę stężenia tryptofanu we krwi, w konsekwencji przechodzenie do mózgu większych ilości 5-HTP i wzmożoną syntezę serotoniny (Fernstorm, 1979). Osoby otyłe charakteryzują się słabszym wzrostem stężenia tryptofanu po obciążeniu węglowodanami (Ashley i wsp., 1985). Uważa się, że dysfunkcję transmisji serotoninerгіcznej charakteryzuje obraz kliniczny otyłości związany z nadmiernym spożyciem węglowodanów (carbohydrate craving obesity) (Wurtman i Wurtman, 1995). Zaobserwowano, że wielu pacjentów chorych na depresję spożywa nadmierne ilości węglowodanów, w celu poprawienia sobie nastroju. Pozostaje to w zgodzie z koncepcją, że serotonina obok efektu anorektycznego wywiera również działanie przeciwdepresyjne. Należałoby się zatem spodziewać szczególnie skutecznego działania d-fenfluraminy lub fluoksetyny u otyłych chorych z sezonową chorobą afektywną, zespołem napięcia przedmiesiączkowego czy w grupie chorych z zespołem z odstawienia nikotyny (nikotyna pobudza też neurony serotoninerгіczne) (Wack i Rodin, 1982), którzy często cierpią z powodu zaburzeń nastroju, nadwagi i głodu węglowodanowego (Brzezinski i wsp., 1990). W zgodzie z tą koncepcją pozostają doniesienia o zmniejszaniu przez fenfluraminę ilości zjadanych węglowodanów w diecie (Wurtman i wsp., 1993).

Fenfluramina i deksfenfluramina zostały jednak wycofane z leczenia ze względu na doniesienia o uszkodzeniach zastawek serca i rozwoju nadciśnienia płucnego u chorych przyjmujących te leki (Connolly i wsp., 1997). Skłoniło to do poszukiwań nowych bardziej wybiórczo działających leków przeciwko otyłości. Punktem uchwytu dla nich okazały się receptory dla serotoniny. W procesach regulacji masy ciała biorą udział presynaptyczne receptory $5HT_{1A}$, postsynaptyczne $5HT_{1B}$ i $5HT_{2C}$ (Curzon G., 1990). Wydaje się, że serotonina wywiera działanie anorektyczne przede wszystkim za pośrednictwem receptorów $5HT_{2C}$ (Sargent i wsp., 1997). Badania na transgenicznym myszom pozbawionym tego receptora wykazały zwiększone gromadzenie tkanki tłuszczowej u tych zwierząt i obniżoną wrażliwość na działanie nieswoistych agonistów serotoninerгіcznych (Heisler i wsp., 1998). Zatem stworzenie selektywnego i dobrze tolerowanego agonisty receptora $5-HT_{2C}$ mogłoby stać się istotnym postępowaniem w leczeniu otyłości.

Jak się okazało pomocna w leczeniu otyłości może być także sibutramina – inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – lek pierwotnie zsyntetyzowany jako środek przeciwdepresyjny. Uważa się, że anorektyczny efekt działania sibutraminy jest także obok wpływu serotoninomimetycznego wynikiem stymulacji procesu termogenezy za pośrednictwem receptorów β_3 adrenergicznych (patrz niżej). Niestety sibutramina jak większość β -adrenomimetyków nie działa do końca selektywnie, co jest powodem obserwowanych w czasie jej stosowania efektów niepożądanych takich jak wzrost ciśnienia czy tachykardia (Weiser i wsp., 1997). Nie mniej jednak istnieją doniesienia, że połączenie dwóch mechanizmów odpowiedzialnych za efekt anorektyczny – hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny może okazać się korzystne w farmakoterapii otyłości (Jackson i wsp., 1997)).

Ustalenie roli, jaką spełnia noradrenalina w ośrodkowej regulacji zachowań związanych z przyjmowaniem pokarmów wymaga dalszych badań. Poznano natomiast niektóre elementy wpływu układu współczulnego i noradrenaliny na obwodową regulację masy ciała. Jak się okazało brunatna tkanka tłuszczowa reaguje na pobudzenia autonomicznego układu nerwowego za pośrednictwem receptorów β_3 -adrenergicznych (Arch i wsp., 1984). W warunkach fizjologicznych pobudzenie receptorów β_3 przez noradrenalinę w białej tkance tłuszczowej wzmaga lipolizę i zmniejsza ekspresję genu dla leptyny. Natomiast stymulacja receptorów β_3 w brunatnej tkance tłuszczowej nasila proces termogenezy podnosząc poziom przemiany materii (Mantzoros i wsp., 1996, Fisher i wsp., 1998). Znaczenie tego procesu u ludzi, posiadających zwykle niewielkie zasoby brunatnej tkanki tłuszczowej jest przedmiotem aktualnie prowadzonych badań. Niektóre z nich wskazują na związek przyczynowy otyłości u ludzi z polimorfizmem receptorów β_3 (Lipworth, 1996). Badania na modelu zwierzęcym wykazały spadek masy ciała spowodowany stosowaniem selektywnych agonistów receptorów β_3 (Arch i wsp., 1984). Badania kliniczne oceniające skuteczność β_3 agonistów są w toku. Udowodniono, że stymulacja tych receptorów prowadzi do nasilenia produkcji białek rozprzegających (uncoupling proteins) (Fisher i wsp., 1998), których rolę w patogenezie zaburzeń masy ciała poznano całkiem niedawno.

Białka rozprzegające, białko agouti, α -MSH, MCH i oreksyny

Od dawna przypuszczano, że osoby otyłe różni od szczupłych nasilenie procesów związanych z wydatkowaniem energii. Wydaje się, że przyrost masy ciała jest ograniczany przez proces wytwarzania ciepła (termogenezy), do którego dochodzi w wyniku cyklu metabolicznego polegającego na rozprzężeniu w mitochondriach procesów fosforylacji oksydacyjnej. Czynniki odpowiedzialnymi za to zjawisko okazały się zidentyfikowane u zwierząt już dziesiątki lat temu tzw. białka rozprzegające. Są to białka syntetyzowane w tkance tłuszczowej, mięśniach i mózgu. Uważa się, że zaburzają one procesy energetyczne w mitochondriach prowadząc zamiast kumulacji ATP do produkcji energii cieplnej (Rial i wsp., 1998). Można zatem na tej podstawie sformułować hipotezę, że osoby o szybkiej przemianie materii produkują więcej ciepła, podczas gdy pozostałe odkładają więcej tkanki tłuszczowej. Dotychczas zidentyfikowano 3 typy białek rozprzegających UCP 1, UCP 2 i UCP 3 i geny, które je kodują. Obecnie trwają badania nad znaczeniem białek rozprzegających w patogenezie otyłości u ludzi. Poszukuje się również zwierzęcego modelu genetycznego, który charakteryzowałby się nadmierną aktywnością genów kodujących białka UCP lub też ich brakiem.

Stworzenie doświadczalnego modelu otyłości związanego z funkcją leptyny i jej receptora zrewolucjonizowało nasze rozumienie otyłości i skłoniło badaczy do poszukiwań innych modeli genetycznie otyłych zwierząt. Krokiem naprzód w tym kierunku było wyhodowanie myszy agouti.

U myszy hormon stymulujący melanocyty α -MSH (alpha melanocyte stimulating hormone), powstający z POMC (proopiomelanokortyna) jest substancją hamującą łaknienie. Pobudza on receptory MC1-R obecne w skórze powodując prawidłowe (czarne) zabarwienie futerka u myszy, oraz receptory MC4-R w podwzgórzu hamując łaknienie (Fisher i wsp., 1999).

U transgenicznych myszy agouti zaobserwowano zwiększoną produkcję białka agouti (ASP-agouti signaling protein) kodowanego przez mysz gen agouti. Białko to wykazuje bardzo silny antagonizm w stosunku do receptorów MC1-R i MC4-R. Nadmierna produkcja ASP u myszy agouti powoduje zatem otyłość, hiperglikemię, hiperinsulinemię, hiperfagię i żółte zabarwienie futerka myszy (Miltnerberger i wsp., 1997). Wydaje się, że α -MSH może odgrywać podobną rolę w regulacji procesów przyjmowania pokarmów u ludzi, zwłaszcza, że zidentyfikowano u nich białko AGRP (agouti-related protein) (Fisher i wsp., 1999). AGRP syntetyzowane w podwzgórzu charakteryzuje aktywność antagonistyczna w stosunku do ludzkich receptorów dla α -MSH, MC3-R i MC4-R, analogicznie do mysiego ASP. AGRP funkcjonuje jako endogenne antagonistą wyżej wymienionych receptorów regulujący ośrodkową neurotransmisję zależną od MSH. Stwierdzono, że ludzie, którzy nie syntetyzują α -MSH lub są niewrażliwi na ten hormon, np. z powodu mutacji genu dla receptora MC4-R, są otyli (Krude i wsp., 1998, Hinney i wsp., 1999). W ostatnich latach odkryto także mutację genu kodującego POMC u ludzi (jest to prekursor między innymi α -MSH) skojarzoną z otyłością, niewydolnością kory nadnerczy i rudym kolorem włosów (Krude i wsp., 1999). Dokomorowe podawanie agonistów receptorów dla α -MSH powoduje hamowanie przyjmowania pokarmów u szczurów (Fan W i wsp., 1997). Można więc sądzić, że agoniści receptorów MC4-R mogą stanowić kolejną grupę leków pomocnych w leczeniu otyłości.

Jak się ostatnio okazało czynnościowym antagonistą α -MSH na poziomie podwzgórza jest neuropeptyd MCH (Melanin Concentrating Hormone) należący do rodziny peptydów oreksygenicznych, a więc stymulujących apetyt. Dokomorowe podawanie MCH szczurom powoduje wzrost spożycia pokarmu w sposób zależny do dawki i antagonizuje działanie α -MSH (Ludwig i wsp., 1998). Badania na myszach pozbawionych genu dla MCH wykazały u tych zwierząt hipofagię, zwiększoną przemianę materii i obniżoną masę ciała (Shimada i wsp., 1998). Można zatem sądzić, że MCH jest ważnym ogniwem w ośrodkowej regulacji masy ciała. Być może antagoniści MCH staną się w przyszłości cennymi lekami w leczeniu otyłości.

W ostatnich latach opisano nową rodzinę neuropeptydów podwzgórzowych zwanych oreksynami A i B (orexis oznacza po grecku apetyt). Oba peptydy, oreksyna A (33 aminokwasy) i oreksyna B (28 aminokwasów) pochodzące ze wspólnego preprooreksynowego prekursora (proopiomelanocortin – POMC, wspólny dla MSH, ACTH, β endorfiny i oreksyn) silnie stymulują apetyt. Łączą się one ze specyficznymi receptorami białkowymi związanymi z białkiem G zwanymi OX-1R oraz OX-2R (Meister i Hakansson, 1998). Produkcja oreksyn zachodzi w bocznej części podwzgórza (tzw. ośrodku gło-

du) (Wolf, 1998) podobnie jak ekspresja genów dla receptorów OX. Dla porównania ośrodek sytości znajduje się w brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza i jest sterowany przez leptynę i związane z nią neuroprzekazniki. Chociaż neurony zawierające oreksyny znaleziono wyłącznie w podwzgórzu (Mondal i wsp., 1999) to stwierdzono, że dają one liczne projekcje do wielu rejonów mózgu (Date i Ueta, 1999). Wiadomo także, że poziom preprooreksynowego mRNA a co za tym idzie oreksyny A i B wzrasta w czasie głodzenia (Mondal i wsp., 1999). Sugeruje to ich fizjologiczną rolę jako mediatorów w ośrodkowym mechanizmie sprzężenia zwrotnego, który reguluje mechanizmy przyjmowania pokarmów. Oreksyna A podawana do bocznej i perifornikalnej części podwzgórza stymuluje przyjmowanie pokarmu. Z kolei oreksyna B zwiększa apetyt po podaniu do bocznej komory mózgu (Sweet i wsp., 1999). Ekspresja genów dla oreksyn jest wyraźnie mniejsza u myszy genetycznie otyłych „ob” i „db” w porównaniu ze zdrowymi osobnikami (Yamamoto i wsp., 1999). To adaptacyjne zjawisko prawdopodobnie przeciwdziała, do pewnego stopnia, przybieraniu na wadze tych zwierząt. Dla porównania ekspresja genu dla NPY u myszy „genetycznie” otyłych jest większa niż w grupie kontrolnej, co sugeruje, że mechanizmy regulacyjne obu tych czynników są różne. Oreksyna A wykazuje większe powinowactwo do receptora OX-1R. Ten typ receptora może więc być uznany za potencjalny punkt uchwytu dla nowych leków (Arch i wsp., 1999).

Czy należy spodziewać się przełomu w leczeniu otyłości?

Lista poznanych i domniemanych mediatorów ośrodkowych i obwodowych mechanizmów regulujących masę ciała jest bardzo długa. W modelach przedklinicznych otyłości bada się obecnie szereg związków o ustalonej już roli fizjologicznej w regulacji przyjmowania pokarmów i wydatkowania energii (Tabela 1).

Tabela 1. Neuromodulatory uczestniczące w procesach regulacji masy ciała Crawley i wsp., 1990¹, Stratford i Kelly 1997², Lambert i wsp., 1993³, Davis i wsp., 1998⁴, Nishiyama i wsp., 1999⁵

Neuroprzekazniki i neuromodulatory o działaniu pobudzającym łaknienie (związki oreksygeniczne)	Neuroprzekazniki i neuromodulatory o działaniu hamującym łaknienie (związki anoreksygeniczne)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropeptyd Y 2. Oreksyny 3. MCH (Melanin-concentrating-hormone) 4. Galanina¹ 5. GABA (Kwas gama-aminomasłowy)² 6. Endogenne opioidy³ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leptyna 2. α-MSH (Melanocyte-stimulating-hormone) 3. Glucagon-Like-Peptide⁴ 4. CRH (Corticotropin-releasing-hormone)⁵ 5. AGRP (Agouti-related-protein) 6. ASP (Agouti-stimulating-protein) 7. CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) 8. Serotonina

Tabela 2. Nowe kierunki farmakoterapii otyłości (szczegóły w tekście)

Neuromodulator	Punkt uchwytu	Analogi, agoniści i antagoniści receptorowi	Etap badań
Leptyna	Receptor OB-R w podwzgórzu	Rekombinowana leptyna	Badania kliniczne
Neuropeptyd Y	Receptor Y5 w podwzgórzu	Antagoniści	Badania przedkliniczne
Serotonina (5HT)	Postsynaptyczne receptory 5HT _{2C}	Agoniści	Badania kliniczne
	Hamowanie wychwytu zwrotnego: – 5HT – 5HT i NA	Dexfenfluramina SSRIs	Wycofana w 1997
Noradrenalina (NA)	Receptory β_3 adrenergiczne w tkance tłuszczowej	Sibutramina	Lek zarejestrowany Badania kliniczne
		Agoniści	Badania kliniczne
Oreksyny	Receptor OX-1R w podwzgórzu	Antagoniści	Badania przedkliniczne
α -MSH (melanocyte-stimulating-hormone)	Receptor MC4-R w podwzgórzu	Agoniści	Badania przedkliniczne
MCH (Melanin-concentrating-hormone)	?	Antagoniści	Badania przedkliniczne

Odkrywane są także nowe mediatory o nieznannej dotąd funkcji. Badania nad patogenezą otyłości zaowocowały odkryciem wielu nowych punktów uchwytu dla potencjalnych leków przeciwko otyłości (Tabela 2). Jednak szanse ich zastosowania klinicznego wydają się odległe. Z drugiej strony nie sposób przecenić znaczenia, jakie mają badania nad mechanizmami otyłości. Nie ulega wątpliwości, że otwierają one nowe nieznanne dotąd kierunki terapeutyczne. Niemal na każdym etapie badań pojawiają się nowi agoniści lub antagoniści receptorowi o potencjalnej przydatności terapeutycznej. Faktem pozostaje jednak, że pomimo dziesiątków lat badań nad otyłością prowadzonych na całym świecie i niewątpliwego postępu wiedzy na jej temat medycyna nie dysponuje dotąd skutecznym lekiem na tę chorobę. Doświadczenia z deksfenfluraminą, której wprowadzenie na rynek wzbudziło znaczny entuzjazm, a następnie duże obawy ze względu na poważne działania niepożądane, powinny skłaniać do wyjątkowej ostrożności w ocenie nowych leków proponowanych przeciwko tej chorobie. Pytanie, czy spełnią nasze oczekiwania takie leki jak sibutramina lub nowy lek o obwodowym działaniu (orlistat wybiórczy inhibitor lipazy trzustkowej hamujący absorpcję tłuszczów w przewodzie pokarmowym) na razie pozostanie bez odpowiedzi. Duże nadzieje budzą prowadzone obecnie badania nad zastosowaniem rekombinowanej leptyny. Czy jednak

stosowanie leptyny u otyłych chorych, u których i tak w większości przypadków występują jej wysokie poziomy w osoczu, okaże się skuteczne? Być może prowadzone obecnie badania nad otyłością wskażą na konieczność poszerzenia metod diagnostycznych i większego zróżnicowania otyłych chorych, u których różne leki mogą okazać się skuteczne. Można więc przypuszczać, że substytucyjne podawanie leptyny w grupie chorych którzy jej nie produkują będzie efektywną metodą terapeutyczną. Nie ulega w obecnej chwili wątpliwości, że podłoże zaburzeń związanych z regulacją masy ciała jest bardzo zróżnicowane. Wynika z tego, że zróżnicowane powinny być także podejścia terapeutyczne. Najbliższe lata pokażą, czy czeka nas przełom w farmakoterapii otyłości.

Piśmiennictwo

- Arch J.R., Ainsworth A.T., Cawthorne M.A., Piercy V., Sennitt M.V., Thody V.E., Wilson C., Wilson S.: Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature* 1984, 309, 163–165.
- Arch J.R., Ainsworth A.T., Ellis R.D., Piercy V., Thody V.E., Thurlby P.L., Wilson C., Wilson S., Young P.: Treatment of obesity with thermogenic beta-adrenoceptor agonists: studies on BRL 26830A in rodents. *Int J Obes* 1984, 8, 1–11.
- Arch J.R.S., Haynes A.C., Cai X., Cutler D.J., Buckingham R.E., Wilson S., Williams G.: Orexins: new neuropeptide receptor targets for antiobesity drugs. *Int J Obes* 1999, suppl 5, 16–17.
- Ashley D.V., Fleury M.O., Golay A., Meader E., Leathwood P.D.: Evidence for diminished brain 5-hydroxytryptamine biosynthesis in obese diabetic and non-diabetic humans. *Am J Clin Nutr* 1985, 42, 1240–1245.
- Blundell J.E., Hill A.J.: Do serotonergic drugs decrease energy intake by reducing fat or carbohydrate intake? Effect of d-fenfluramine with supplemented weigh-increasing diets. *Pharmacol Biochem Behav* 1988, 31, 773–778.
- Blundell J.E., Latham C.J.: Serotonergic influences on food intake: effect of 5-hydroxytryptophan on parameters of feeding behaviour in deprived and free-feeding rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, 11, 431–437.
- Brzezinski A.A., Wurtman J.J., Wurtman R.J., Gleason R., Greenfield J., Nader T.: d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol* 1990, 76, 296–301.
- Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gourmelin M., Dina C., Chambaz J., Lacorte J.M., Basdevant A., Bougncres P., Lebouc Y., Froguel P., Guy Grand B.: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998, 392, 398–401.
- Coleman D.L.: Obesity and diabetes: Two mutant genes causing diabetes – obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978, 14, 141–148.
- Connolly H.M., Crary J.L., McGoon M.D., Hensrud D.D., Edwards B.S., Edwards W.D., Schaff H.V.: Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997, 337, 581–588.
- Considine R.V., Considine E.L., Williams C.J., Hyde T.M., Caro J.F.: The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996a, 45, 992–994.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. et al.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996b, 334, 292–5.

- Crawley J.N., Austin M.C., Fiske S.M., Martin B., Consolo S., Berthold M., Langel U., Fisone G., Bartfai T.: Activity of centrally administered galanin fragments on stimulation of feeding behavior and on galanin receptor binding in the rat hypothalamus. *J Neurosci* 1990, 10, 695–700.
- Curzon G.: Serotonin and appetite. *Ann N Y Acad Sci* 1990, 600, 521–530.
- Date Y., Ueta Y., Yamashita H., Yamaguchi H., Matsukura S., Kangawa K., Sakurai T., Yanagisawa M., Nakazato M.: Orexins, orexigenic hypothalamic peptides interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 784–53.
- Davis H.R. Jr, Mullins D.E., Pines J.M., Hoos L.M., France C.F., Compton D.S., Graziano M.P., Sybertz E.J., Strader C.D., Van Heek M.: Effect of chronic central administration of glucagon-like-peptide-1 (7–36) amide on food consumption and body weight in normal and obese rats. *Obes Res* 1998, 6, 147–156.
- Dryden S., King P., Pickavance L., Doyle P., Williams G.: Divergent effects of intracerebroventricular and peripheral leptin administration on feeding and hypothalamic neuropeptide Y in lean and obese (fa/fa) Zucker rats. *Clin Sci* 1999, 96, 307–312.
- Elias C.F., Lee C., Kelly J., Aschkenazi C., Ahima R.S., Coucero P.R., Kuhar M.J., Saper C.B., Elmquist J.K.: Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 1998, 21, 1375–1385.
- Enzi G., Crepaldi G., Inelmen E.M., Bruni R., Baggio B.: Efficacy and safety of dexfenfluramine in obese patients: a multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 1988, 11, 173–178.
- Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A., Hruby V.J., Cone R.D.: Role of melanocortigenic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997, 385, 165–168.
- Fernstorm J.D.: Diet-induced changes in plasma amino acid pattern: effects on the brain uptake of large neutral amino acids, and on brain serotonin synthesis. *J Neural Transm* 1979, 15, 55–67.
- Fisher M.H., Amend A.M., Bach T.J., Barker J.M., Brady E.J., Candelore M.R., Carroll D., Cascieri M.A., Chiu S.H., Deng L., Forrest M.J., Hegarty Friscio B., Guan X.M., Horn G.J., Hutchins J.E., Kelly L.J., Mathvink R.J., Metzger J.M., Miller R.R., Ok. H.O., Parmee E.R., Saperstein R., Strader C.D., Stearns R.A., MacIntyre D.E.: A selective human beta 3 adrenergic receptor agonist increases metabolic rate in rhesus monkeys. *J Clin Invest* 1998, 101, 2387–2393.
- Fisher S.L., Yagaloff K.A., Burn P.: Melanocortin-4 receptor: A novel signalling pathway involved in body weight regulation. *Int J Obes* 1999, 23, 54–58.
- Garattini S.: Biological Actions of Drugs Affecting Serotonin and Eating. *Obes Res* 1995, 3, 463–470.
- Gerald C., Walker M.W., Criscione L., Gustatson E.L., Batz Hartman C., Smith K.E., Vaysse M., Durkin M.M., Laz T.M., Linemeyer D.L., Schaffhauser A.O., Whitebread S., Hofbauer K.G., Branchek T.A., Weinsbank R.I.: A receptor subtype involved in neuropeptide Y-induced food intake. *Nature* 1996, 382, 168–171.
- Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M.: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995, 269, 543–546.
- Heisler L.K., Chu H.M., Tecott L.H.: Epilepsy and obesity in serotonin 5-HT_{2C} receptor mutant mice. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 15, 74–78.
- Herberg L., Coleman D.L.: Laboratory animals exhibiting obesity and diabetes syndromes. *Metabolism* 1977, 26, 59–99.
- Jackson H.C., Needham A.M., Hutchins L.J., Mazurkiewicz S.E., Heal D.J.: Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Br J Pharmacol* 1997, 121, 1758–1762.
- 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* 1998, 393, 72–76.

- Krude H., Biebermann H., Luck W., Horn R., Brabant G., Gruters A.: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998, 19, 155–157.
- Lambert P.D., Couceyro P.R., McGirr K.M., Dall Vechia S.E., Smith Y., Kuhar M.J.: CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 1998, 29, 293–298.
- Lambert P.D., Wilding J.P., al. Dokhayel A.A., Bohuon C., Comoy E., Gilbey S.G., Bloom S.R. A role for neuropeptide Y, dynorphin, and noradrenaline in the central control of food intake after food deprivation. *Endocrinology* 1993, 133, 29–32.
- Lipworth B.J.: Clinical pharmacology of beta 3-adrenoceptors. *Br J Clin Pharmacology* 1996, 42, 291–300.
- Ludwig D.S., Mountjoy K.G., Tatro J.B., Gillette J.A., Frederick R.C., Flier J.S., Maratos Flier E. Melanin-Concentrating-Hormone: a functional melanocortin antagonist in the hypothalamus. *Am J Physiol* 1998, 274, 627–633.
- Mantzoros C.S., Qu D., Frederick R.C., Susulic V.S., Lowell B.B., Maratos Flier E., Flier J.S.: Activation of beta 3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 1996, 45, 909–914.
- Meister B., Håkansson M.L.: Orexins – new hypothalamic peptides that stimulate appetite. *Lakartidningen* 1998, 16, 5885–5887
- Miltenberger R.J., Mynatt R.L., Wilkinson J.E., Woychik R.P.: The role of the agouti gene in the yellow obese syndrome. *J Nutr* 1997, 127, 1902–1907.
- Mondal M.S., Nakazato M., Date Y., Murakami N., Yanagisawa M., Matsukura S.: Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 256, 495–499.
- Montague C.T., Farooqui I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S.: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, 387, 903–908.
- Myers R.D., Lankford M.F., Paez X.: Norepinephrine, dopamine, and 5-HT release from perfused hypothalamus of the rat during feeding induced by neuropeptide Y. *Neurochem Res* 1992, 17, 1123–1132.
- Nishiyama M., Makino S., Asaba K., Hashimoto K.: Leptin effects on the expression of type-2 CRH receptor mRNA in the ventromedial hypothalamus in the rat. *J Neuroendocrinol* 1999, 11, 307–314.
- Orosco M., Rouch C., Meile M.J., Nicolaidis S. Spontaneous feeding-related monoamine changes in rostromedial hypothalamus of the obese Zucker rat: a microdialysis study. *Physiol Behav* 1995, 57, 1103–1106.
- Piążnik A.: Leki psychodysleptyczne i psychostymulujące (psychopobudzające). *Farmakologia – postawy farmakoterapii* pod red. W. Kostowskiego. PZWL 1998, 864–876.
- Rial E., Gonzales Barroso M.M., Fleury C., Bouillaud F.: The structure and function of the brown fat uncoupling protein UCP 1: current status. *Biofactors* 1998, 8, 209–219.
- Rohner-Jeanrenaud F., Cusin I., Sainsbury A., Zakrzewska K.E., Jearnrenaud B: The loop system between neuropeptide Y and leptin in normal and obese rodents. *Horm Metab Res* 1996, 28, 642–648.
- Sargent P.A., Sharpley A.L., Williams C., Goodall E.M., Cowen P.J.: 5-HT_{2C} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology* 1997, 133, 309–312.
- Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M., Boyko E.J., Porte D. Jr.: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996, 2, 589–593.
- Shimada M., Tritos N.A., Lowell B.B., Flier J.S., Maratos Flier E.: Mice lacking Melanin-Concentrating-Hormone are hypophagic and lean. *Nature* 1998, 396, 670–674.
- Stratford T.R., Kelley A.E.: GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behaviour. *J Neurosci* 1997, 17, 4434–4440.

- Stephens T.W., Basinski M., Bristow P.K., Bue Valleskey J.M., Burgett S.G., Craft L., Hale J., Hoffman J., Hsiung H.M., Kriauciunas A., et al.: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995, 377, 530–532.
- Sweet D.C., Levine A.S., Billington C.J., Kotz C.M.: Feeding response to central orexins. *Brain Res* 1999, 821, 535–538.
- Tang-Christensen M., Kristensen P., Stidsen C.E., Brand C.L., Larsen P.J.: Central administration of Y5 receptor antisense decreases spontaneous food intake and attenuates feeding in response to exogenous neuropeptide Y. *J Endocrinol* 1998, 159, 307–312.
- Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., et al.: Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995, 83, 1263–1271.
- Thim L., Kristensen P., Nielsen P.F., Wulff B.S., Clausen J.T.: Tissue-specific processing of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptides in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 2722–2727.
- Torchiana E., Pecori Giraldi F., Cavagnini F.: Detection of leptin mRNA in rat hypothalamic and pituitary tissue and in pituitary primary cultures. *Int J Obes* 1999, 23, 34–35.
- Van Heek M., Compton D.S., France C.F., Tedesco R.P., Fawzi A.B., Graziano M.P., Sybertz E.J., Strader C.D., Davis H.R. Jr.: Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest* 1997, 99, 385–390.
- Wack J.T., Rodin J.: Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. *Am J Clin Nutr* 1982, 35, 366–380.
- Weiser M., Frishman W.H., Michaelson M.D., Anwar Abdeen M.: The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol* 1997, 37, 453–473.
- Wolf G.: Orexins: a newly discovered family of hypothalamic regulators of food intake. *Nutr Rev* 1998, 56, 172–173.
- Wurtman J., Wurtman R., Berry E., Gleason R., Goldberg H., McDermott J., Kahne M., Tsay R.: Dexfenfluramine, fluoxetine, and weight loss among female carbohydrate cravers. *Neuropsychopharmacology* 1993, 9, 201–210.
- Wurtman R.J., Wurtman J.J.: Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obes Res* 1995, 3, 477–480.
- Yamamoto Y., Ueta Y., Date Y., Nakazato M., Hara Y., Serino R., Nomura M., Shibuya I., Matsukura S., Yamashita H.: Down-regulation of the preproorexin gene expression in genetically obese mice. *Brain Res Mol Brain Res* 1999, 65, 14–22.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372, 425–432.