

Hormony regulující příjem potravy

Osnova

- regulace příjmu potravy
 - hedonická regulace
 - homeostatická regulace

- periferní působky ovlivňující příjem potravy

Regulace příjmu potravy

- Komplexní a mnohvrstevný proces s četnými **periferními** a **centrálními** vstupy
- Cílem je za fyziologických okolností zajistit rovnováhu mezi energetickým příjmem a výdejem
- Účelem udržení stálé hmotnosti a optimálního příjmu živin
- **homeostatická regulace** – řízena fyziologickými mechanismy, anorexigenní a orexigenní složkou
- **hedonická regulace** – nadřazena homeostatické regulaci, hlavními mediátory jsou opioidy, endokanabinoidy, dopamin

Hedonická regulace

- Příjem potravy není stimulován pouze nedostatkem energie za účelem udržení energetické rovnováhy
- Pozitivní vnímání chuti je podmíněno evolučním tlakem na příjem určitých látek (sladká, slaná chuť,...)
- Další prohlubování **pozitivní zpětné vazby** (jídlo jako odměna, spojení s příjemnými zážitky apod.) vede ke značné preferenci určitých potravin → jsou ochotně **přijímány i ve stavu sytosti**
- Hedonická regulace mnohdy překonává fyziologické homeostatické mechanismy příjmu potravy → je tzv. **nadřazena homeostatické regulaci**
- Potenciální ovlivnění některých z mediátorů hedonické regulace příjmu potravy má značný potenciál pro ovlivnění příjmu stravy, avšak prakticky nejsou dostatečně specifické pro potřeby farmakoterapie (Rimonabant – značné vedlejší účinky – psychika)

Centrální regulace příjmu potravy – hypotalamus I.

- nejvyšší regulátor
- centrum hladu** – laterální oblast (LHA)
- centrum sytosti** – ventromediální oblast (VMH)
- tvorba aktivačních a inhibičních neurotransmiterů ovlivňujících příjem potravy
- centrální mechanismy:** lokalizované v oblasti hypotalamu
- informace z periferie:** prostřednictvím n. vagus, gastrointestinálními peptidy, hormony tukové tkáně
- reaguje na:
 - krátkodobý a dlouhodobý nutriční stav, skladování energie
 - signály z GIT
 - koncentrace metabolitů v krvi
 - trávicí procesy
- na základě informací z periferie má jedinec buď pocit hladu či sytosti (rovnováha signálů)

Centrální regulace příjmu potravy – hypothalamus II.

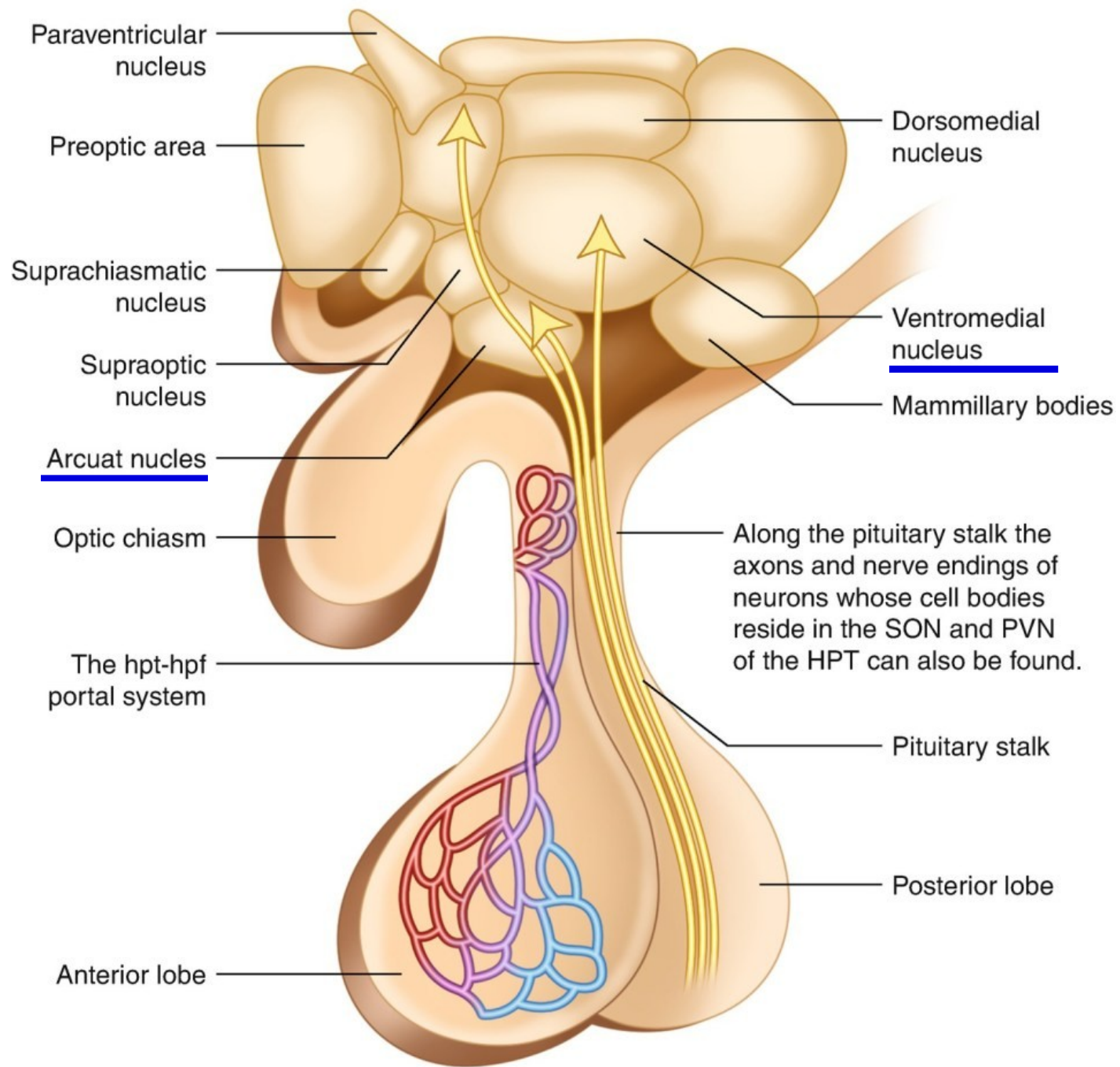
□ Nucleus arcuatus

- orexigenní neurony

- anorexigenní neurony

- **Orexigenní neurony:** neuropeptid Y (NPY)/ agouti-related peptide (AgRP), melanin koncentrující hormon (MCH), orexin A, B

- **Anorexigenní neurony:** proopiomelanokortin (POMC)/ peptidy CART (cocaine and amphetamine regulated transcript), kortikoliberin (CRH), tyreotropin uvolňující hormon (TRH), mozkový neurotrofický faktor (BDNF)



Orexigenní neurony

Neuropeptid Y

- nejsilnějším orexigenním peptidem v organizmu
- regulace hyperfagie – zvyšuje chuť k jídlu, inhibuje termogenezi, sympatickou nervovou aktivitu, tyreoidální osu, stimuluje sekreci inzulínu a snižuje výdej energie

□ MCH (melanin-koncentrující hormon)

→ axony neuronů, které NPY produkují, směřují do jader LHA, kde stimulují sekreci **MCH**

→ dráha se spouští při nedostatku inhibičních signálů a při vhodných psychologických a sociologických faktorech → výsledkem je **pocit hladu**

Anorexigenní neurony

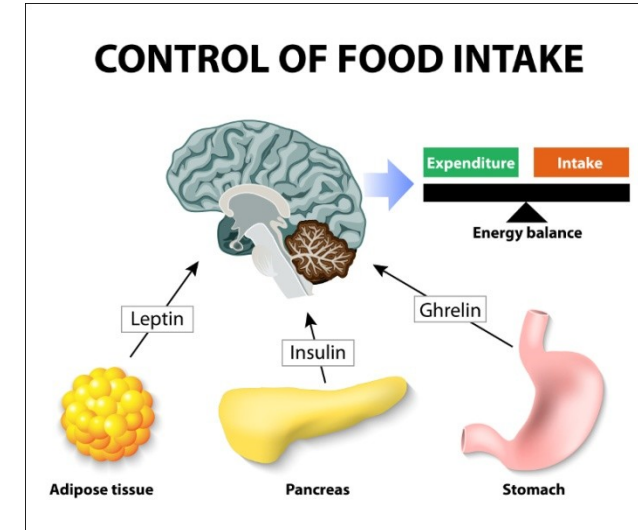
- **proopiomelanokortin (POMC)** - anorexigenní působení, zvyšuje energetický výdej aktivací sympatiku, tyreoidální osy, stimuluje pokles sekrece inzulínu
- **kortikoliberin** – anorexigenní působení, stimulováno stresem, zvyšuje kortizol
- **thyrotropin uvolňující hormon (TRH)**
- **oxytocin, serotonin**

- produkce je způsobena zvýšenou aktivitou adipózních signálů
- výsledkem je navození **pocitu sytosti**

Periferní regulace příjmu potravy I.

- působky produkované v GIT – řídí příjem potravy na téměř okamžité bázi
- zvýšená aktivita vyvolává pocit sytosti a “plnosti” popř. pocit hladu

- nutrienty při pasáži lumenem GIT spouští produkci mnoha peptidů, které aktivují aferenty autonomního nervového systému (*nervus vagus*) → *nc. tractus solitarius* (mozkový kmen) → signály do hypotalamických jader



Periferní regulace příjmu potravy II.

□ **Krátkodobé**

- působí bezprostředně po příjmu potravy: cholecystokinin, GLP-1, peptid YY

□ **Dlouhodobé**

- regulují E rovnováhu v organismu po delší dobu a ovlivňují působky krátkodobé: leptin, inzulin, ghrelin

- **anorexigenní GIT působky:** cholecystokinin (CCK), glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1), leptin, inzulin, bombesin, amylin, somatostatin a enterostatin, peptid YY

- **orexigenní působky:** ghrelin

Cholecystokinin (CCK)

- Vylučován **buňkami duodena a ilea**
- Strukturou i funkcí velmi podobný gastrinu
- Vylučování stimulováno zejména MK a některými AK přítomnými v chymu – vede ke zpomalení vyprazdňování žaludku a k sekreci žluči a pankreatické šťávy (schopnost vyvolat stahy žlučníku = vyplývá z názvu)
- Váže se na receptory lokalizované na zakončeních *nervus vagus* – aktivace těchto receptorů vede k pocitu sytosti
- Stejné místo působení X opačný účinek jako ghrelin
- Leptin potencuje aktivaci *n. vagus* CCK – nižší aktivace při obezitě v souvislosti s leptinovou rezistencí

Glukagonu podobný peptid – 1 (GLP-1)

- Vylučovaný při **pasáži potravy střevem** (většina sekrečních buněk v distálním ileu a colon)
- Vzhledem k distribuci sekrečních buněk maximum sekrece až cca 1 hodinu po příjmu stravy
- Vstupuje i do metabolických pochodů v buňkách Langerhansových ostrůvků → umocňuje stimulační efekt glukózy na syntézu a sekreci inzulínu (**inkretinový hormon**)
- Inhibuje sekreci glukagonu
- Zpomaluje vyprazdňování žaludku a **vyvolává pocit sytosti** (receptory přímo v hypothalamu?)
- Uvažovaná primární biologická funkce v **zastavení příjmu potravy při malabsorpci** (maximum sekrece v distálních etážích GIT vyvolaná přítomností dosud neabsorbovaných nutrientů)
 - Potenciální vliv složení stravy?
 - Významný vliv na apetit i motilitu horních etáží GIT
 - Pravděpodobně se podílí na účinku některých bariatrických zákroků (gastric bypass – rychlejší sekrece GLP-1)
 - **Potenciál pro farmakoterapii**

Inkretiny

- **GLP-1** a **GIP** (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) se řadí mezi tzv. inkretinové hormony
- **Inkretinový efekt** – významně vyšší postprandiální sekrece inzulínu při perorálním příjmu stejné dávky glc oproti intravenóznímu podání – zprostředkována inkretinovými hormony – asi 2/3 celkové sekrece
- Umocňuje vylučování inzulínu z β -buněk pankreatu vyvolané glukózou – nehrozí hypoglykemie – vývoj léků na DM2 (inkretinová mimetika – agonisté GLP-1)
- Vzhledem k účinkům na apetit a sytost aktuálně značný rozmach využití pro **léčbu obezity** (off-label)
 - Semaglutid (Ozempic, Wegovy)
 - Významné vedlejší účinky (nevolnost)
 - Apetit a příjem stravy X složení stravy

Leptin

- produkovaný tukovou tkání - adipocyty
- **slabý leptinový signál** → dojde k útlumu katabolických procesů a zároveň ke stimulaci produkce NPY v *nucleus arcuatus* → (pocit hladu) → stimulace chuti k jídlu
- **silný leptinový signál** → roste aktivita neuronů produkujících POMC a navození pocitu sytosti
- působí na hypotalamus prostřednictvím různých neurotransmiterů
 - POMC - proopiomelanokortin a jeho produkty, CRH - kortikoliberin
- u většiny obézních pacientů jsou plazmatické hladiny leptinu výrazně zvýšeny → hormon nevykazuje žádný, nebo minimální fyziologický efekt → leptinová rezistence
- u MA – sérová hladina leptinu snížena

Inzulin

- hormon produkováný B-buňkami Langerhansových ostrůvků pankreatu
- anorexigenní efekt vykazuje zvýšením aktivity neuronů produkujících POMC v *nucleus arcuatus*
- deficiencie inzulínu např. u diabetes mellitus I. typu je spojena se zvýšenou aktivitou NPY neuronů
- anorexigenní účinek zprostředkovává pouze u zdravých osob, za patologických stavů je jeho anorexigenní účinek spíše potlačen

Peptid YY (PYY)

- Podobná struktura jako neuropeptid Y (NPY) – ale opačný účinek (!!!)
- Dvě endogenní formy: PYY (1-36) a PYY (3-36)
- Secernovaný neuroendokrinními buňkami ilea a tlustého střeva po jídle
- následně snižuje chuť k jídlu
- Zpomaluje některé funkce trávicího ústrojí → dobu pasáže (čímž zlepšuje resorpci) nebo pankreatickou sekreci
- V reakci na příjem potravy se plazmatické koncentrace PYY (3-36) zvyšují během 15 minut a plató je přibližně 90 minut
- Vyvolává pocit sytosti zřejmě aktivací *n. vagus* i center přímo v CNS

Ghrelin I.

- **orexigenní účinek (!!!)**
- produkován buňkami žláz žaludku
 - sekrece je stimulována při prázdných kontrakcích žaludečních stěn
 - působí na hypotalamus prostřednictvím neuropeptidu Y
- orexigenní účinek se projevuje výrazným zvětšením porcí potravy
- hlad je vyvolán až po vysokých dávkách podávaných i.v.
- u zdravého jedince se plazmatická koncentrace ghrelinu těsně před příjmem potravy zdvojnásobí a postprandiálně padá pod bazální úroveň
 - MA – koncentrace ghrelinu trvale zvýšena
 - obézní člověk – koncentrace snížena
- Snížení sekrece ghrelinu je jedním z cílů některých typů **bariatrických** zákroků (tubulizace žaludku/sleeve gastrektomie)

Ghrelín II.

- exprimován v mnoha tkáních, jako je žaludek, hypofýza, štítná žláza, varlata, placenta a pankreas
- další funkce ghrelínu:
 - indukuje sekreci růstového hormonu v hypofýze
 - reguluje glukózovou homeostázu → inhibuje sekreci inzulínu a reguluje glukoneogenezi / glykogenolýzu
 - snižuje termogenezi pro regulaci výdajů na energii
 - zlepšuje prognózu přežití infarktu myokardu snížením aktivity sympatiku
 - předchází svalové atrofii prostřednictvím podpory diferenciací svalových buněk
 - podílí se na regulaci kostního metabolismu modulací proliferace a diferenciací osteoblastů

HOW GHRELIN AND LEPTIN WORK IN THE BODY

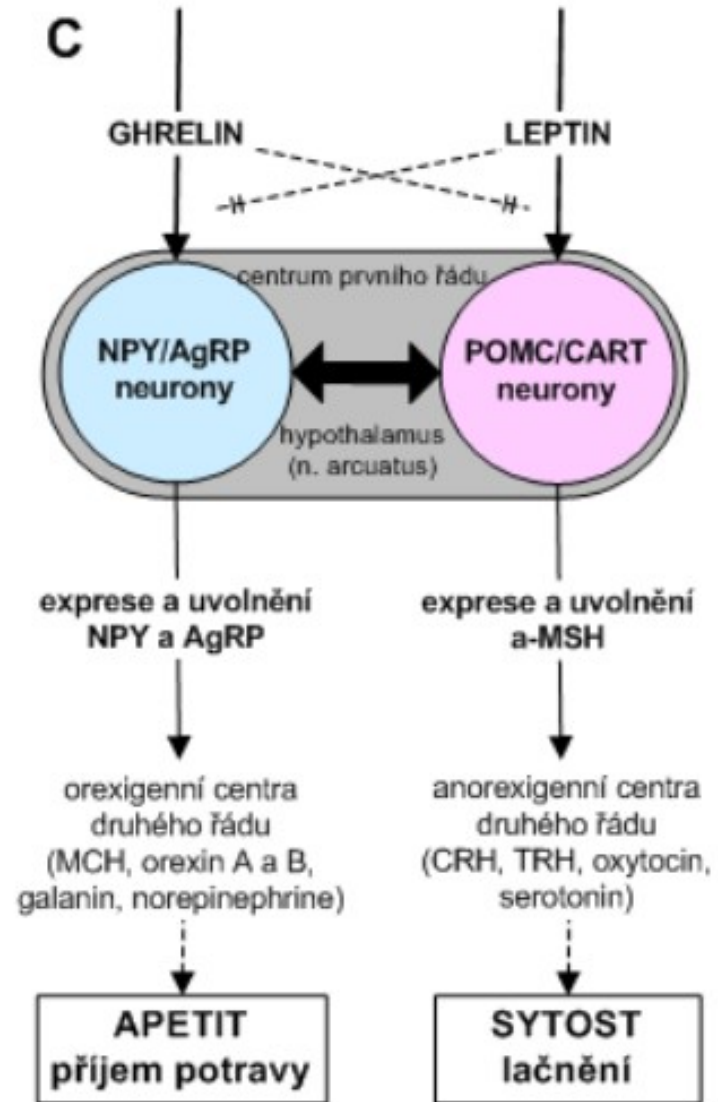
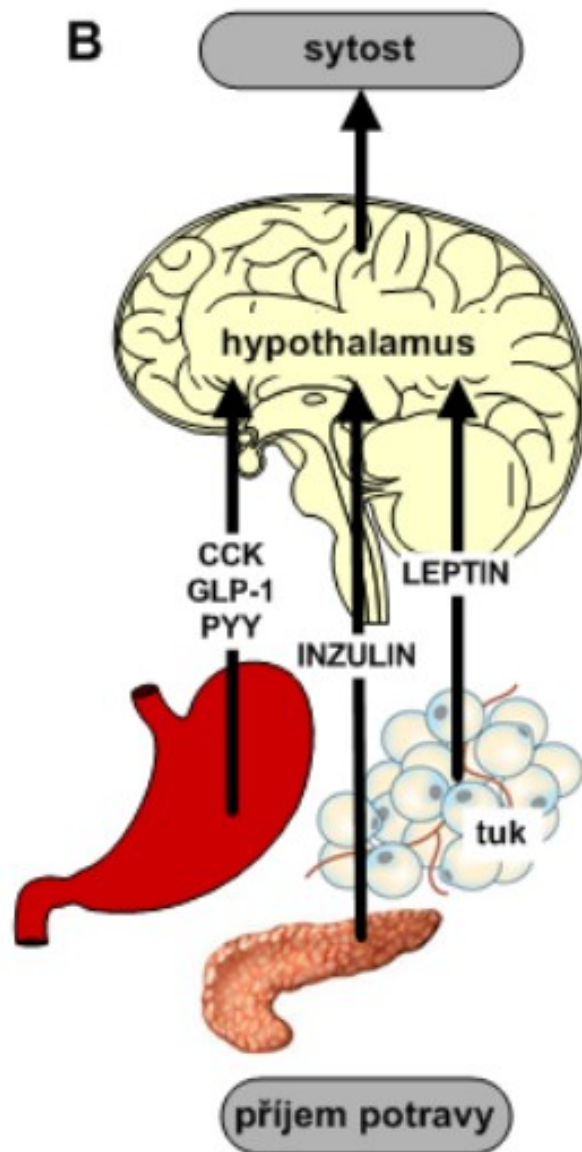
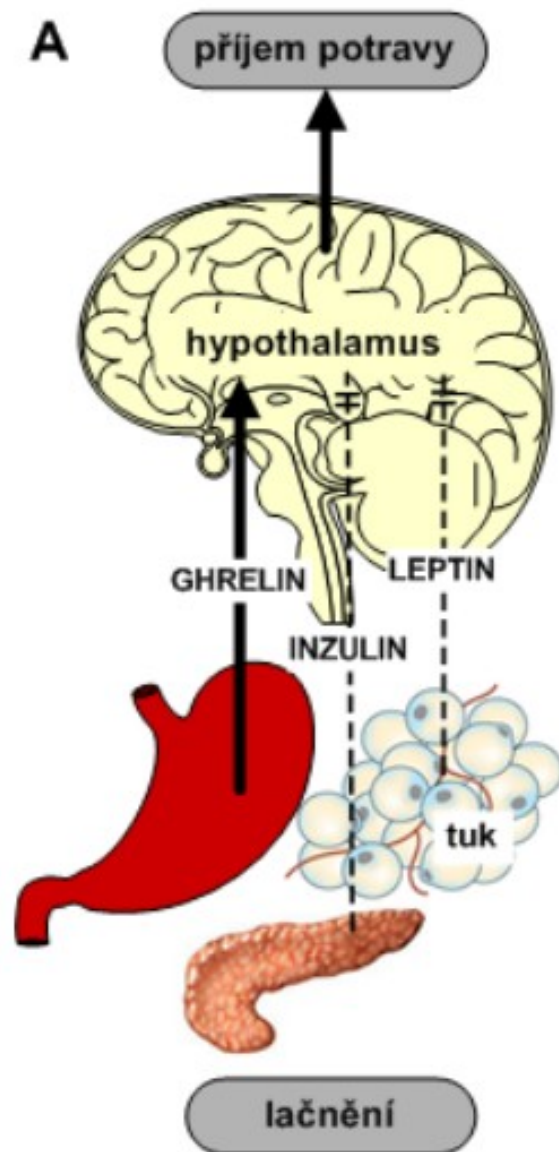
GHRELIN THE APPETITE STIMULATOR

Ghrelin is released from the stomach, and when elevated, sends a signal to your brain letting you know you're hungry and it's time to eat! Age, gender, blood glucose, and leptin levels can all affect ghrelin levels.



LEPTIN THE APPETITE SUPPRESSOR

Leptin, which is stored and secreted by fat cells, is considered to be the master regulator of hunger. When you eat a meal, leptin is released from fat cells and sends a signal to your brain to let you know you're full and to stop eating.



DĚKUJI ZA POZORNOST