

**Received:** 2010.01.15  
**Accepted:** 2010.05.25  
**Published:** 2010.06.15

## Mało znane nowe ogniwa regulacji poboru pokarmu

### A little-known new components of the appetite control

**Marcin Nylec, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz**

Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

#### Streszczenie

Regulacja łaknienia jest złożonym procesem, w którym uczestniczą zarówno neuroprzekaźniki zwiększające łaknienie, takie jak: neuropeptyd Y, białko Agouti (AgRP) i oreksyny A i B oraz hamujące łaknienie proopiomelanokortyna (POMC) i peptyd, którego transkrypcja jest regulowana przez kokainę i amfetaminę (CART), jak i hormony przewodu pokarmowego – stymulująca apetyt grelina i hamująca apetyt cholecystokinina, peptyd YY, glukagonopodobny peptyd 1, oksyntomodulina, polipeptyd trzustkowy, enterostatyna i amylina, a także wydzielana przez adipocyty hamująca łaknienie leptyna. Autorzy opracowania chcą przybliżyć Czytelnikom inne mało znane neuroprzekaźniki zaangażowane w regulację poboru pokarmu: peptyd amidowy RF (QRFP-43) i peptyd TLQP-21 wywodzący się z VGF oraz kolejny hamujący łaknienie hormon przewodu pokarmowego – kseninę.

**Słowa kluczowe:**

**regulacja apetytu • QRFP-43 • TLQP-21 • ksenina**

#### Summary

Appetite control is a complex process regulated by both neurotransmitters, such as: appetite-increasing neuropeptide Y (NPY), Agouti related peptide (AgRP), orexins A and B, as well as appetite-suppressing proopiomelanocortin (POMC) and a peptide (CART) which transcription is regulated by cocaine and amphetamine. In addition, other factors are involved such as hormones of the alimentary tract (appetite-stimulating ghrelin and appetite-decreasing cholecystokinin, peptide YY, glucagon like peptide-1, oxyntomodulin, pancreatic peptide, enterostatin and amylin). In this process participates also leptin, an appetite-suppressing hormone produced by adipocytes. The authors focus on other, little-known neurotransmitters involved in the control of appetite: RFamide Peptide (QRFP43) and VGF-Derived Peptide, TLQP-21, as well as xenin, another hunger-decreasing hormone of the alimentary tract.

**Key words:**

**appetite control • QRFP-43 • TLQP-21 • xenin**

**Full-text PDF:**

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=912241>

**Word count:**

1614

**Tables:**

–

**Figures:**

1

**References:**

44

**Adres autorki:**

dr hab. n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości, Katedry Patofizjologii SUM, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: magols@esculap.pl

**WSTĘP**

Regulacja poboru pokarmu u ludzi jest procesem złożonym. Uczestniczą w nim zarówno czynniki zewnętrzne, takie jak uwarunkowania kulturowe, społeczne, stres czy sam zapach, wygląd i smak pokarmu, jak i czynniki wewnętrzne: neuropeptydy, hormony przewodu pokarmowego i tkanki tłuszczowej [12,23].

Ośrodki regulujące uczucie sytości i głodu są umiejscowione w jądrach podwzgórza – łukowatym (integracja sygnałów), brzuszno-przyśrodkowym (ośrodek sytości), bocznym (ośrodek głodu) i jądrze pasma samotnego (przewodzenie sygnałów obwodowych do ośrodków centralnych). W integracji sygnałów główną rolę odgrywają układ oreksygeniczny (stymulujący łaknienie) – neuropeptyd Y (NPY) i białko Agouti (AgRP) oraz układ anorektyczny (hamujący łaknienie) – proopiomelanokortyna (POMC) i peptyd, którego transkrypcja jest regulowana przez kokainę i amfetaminę (CART) [42]. W jądrze brzuszno-przyśrodkowym znajdują się receptory melanokortyny typu 4 (MC4R), których stymulacja przez POMC i CART powoduje odczuwanie sytości [9]. Natomiast w jądrze bocznym są wydzielane neuropeptydy stymulujące łaknienie – oreksyny A i B [40]. Poza tymi głównymi układami w regulacji poboru pokarmu uczestniczą także inne neuroprzebieżniki. Zwiększenie aktywności układów dopaminergicznego,  $\alpha_2$ -adrenergicznego i GABA-ergicznego stymuluje łaknienie, natomiast wzrost aktywności układów  $\beta$ -adrenergicznego, cholinergicznego i serotonergicznego powoduje odczuwanie sytości [44].

Leptyna hormon wytwarzana przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej przekazuje do ośrodkowego układu nerwowego informacje o stanie odżywiania organizmu. Fizjologicznie hamuje aktywność układu NPY i AgRP oraz stymuluje układ POMC i CARD. Jest to tak zwana długa oś regulacji przyjmowania pokarmu, w której drugim sygnałem obwodowym jest insulina. Insulina podobnie jak leptyna hamuje uwalnianie NPY w jądrze łukowatym i aktywuje układ POMC. Dodatkowo hormon ten może wpływać na pobór pokarmu pośrednio poprzez stymulację uwalniania przez adipocyty leptyny [25].

W 2003 roku w *The New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł Kornera i Leibela zatytułowany „Jeść albo nie jeść – jak jelita rozmawiają z mózgiem?”, w którym opisano mechanizmy krótko działającego sprzężenia zwrotnego determinującego rozpoczęcie i zakończenie przyjmowania pokarmu. Głównymi czynnikami uczestniczącymi w tym sprzężeniu są działające przeciwstawnie hormony przewodu pokarmowego – stymulująca uczucie głodu, wydzielana głównie przez komórki dna żołądka grelina i pobudzający uczucie sytości jelitowy peptyd YY. Grelina zwiększa uwalnianie NPY w podwzgórzu i hamuje aktywację POMC, natomiast działanie PYY na ośrodkowe mechanizmy regulacyjne jest przeciwstawne [24]. Grelina pozostaje nadal jedynym znanym hormonem przewodu pokarmowego o działaniu oreksygenicznym. Natomiast poza PYY do dobrze znanych anorektycznych hormonów przewodu pokarmowego należą: cholecystokinina, polipeptyd trzustkowy (PP), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), oksyntomodulina, amyliina i enterostatyna [8,29,30,35].

Kolejne badania doświadczalne wykazują, że preferencje i ilość spożywanego pokarmu u ssaków może modulować wiele cząstek o charakterze peptydowym, o małej masie cząsteczkowej. Część z nich, jak opisano wyżej, jest zaliczana do istotnych modulatorów układu kontrolującego zachowania alimentacyjne również u ludzi. Natomiast wpływ na spożywanie pokarmu przez człowieka innych peptydów jest obecnie nieznan.

Celem pracy jest przybliżenie Czytelnikom opisanych niedawno i stosunkowo mało poznanych neuroprzebieżników zaangażowanych w regulację poboru pokarmu.

**PEPTYD AMIDOWY RF (QRFP-43)**

Należy do rodziny hormonów peptydowych z końcową sekwencją aminokwasową – Arg-Phe-NH<sub>2</sub> [11]. Peptydy te uczestniczą w regulacji odczuwania bólu, przyjmowania pokarmu, podejmowaniu aktywności ruchowej, regulacji ciśnienia tętniczego i wydzielania innych hormonów [11,16]. Głównymi przedstawicielami tej rodziny peptydów są QRFP-26 i QRFP-43, które zidentyfikowano w ośrodkowym układzie nerwowym myszy, szczurów i ludzi [5,6]. QRFP-26 ma aktywność biologiczną i jednocześnie jest prekursorem QRFP-43 [6,10]. Peptydy te są wytwarzane głównie w jądrach podwzgórza okołokomorowym i bocznym [19]. QRFP-26 i QRFP-43 są ligandami receptora GPR 103 umiejscowionego w korze mózgu, przysadce, wzgórzu, podwzgórzu, przodomózgowiu, śródmózgowiu oraz moście [27,39]. W badaniach eksperymentalnych u myszy wykazano, że stymulacja receptora GPR 103 powoduje wzrost spożycia pokarmów, obniżenie termogenezy i przyrost masy tłuszczu bez istotnego przyrostu masy ciała [31,39]. Co ciekawe, Primeaux i wsp. [34] wykazali, że ośrodkowe podanie QRFP-43 szczurom zwiększa spożycie pokarmów wysokotłuszczowych proporcjonalnie do dawki, ale nie wpływa istotnie na przyjmowanie pokarmów niskotłuszczowych. Natomiast Beck i wsp. [4] zaobserwowali, że podawanie szczurom diety wysokotłuszczowej powoduje zahamowanie wydzielania QRFP-43 w podwzgórzu, a spożywanie diety niskotłuszczowej powoduje istotny wzrost jego wydzielania.

Wydaje się, że zwiększające łaknienie działanie QRFP-43 może być związane ze stymulacją wydzielania neuropeptydu Y. Taki mechanizm jego działania potwierdza obserwacja, wskazująca, że zablokowanie podwzgórzowego receptora Y1 powoduje istotne obniżenie indukowanego przez podanie QRFP-43 spożycia pokarmów. Natomiast u głodzonych myszy wzrostowi stężenia NPY w podwzgórzu towarzyszył wzrost stężenia preproQRFP [39]. Zaobserwowano także, że wydzielanie QRFP-43 jest hamowane przez leptynę, a jego stężenie w jądrze okołokomorowym jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia krążącej leptyny [4].

Co ciekawe neuropeptyd, który stymuluje łaknienie – głównie spożycie pokarmów wysokotłuszczowych podany dokomorowo powodował u myszy zwiększenie aktywności ruchowej, wzrost zużycia tlenu, przyspieszenie tętna i wzrost ciśnienia tętniczego [39].

Badania eksperymentalne wykazały również aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej pod wpływem

stymulacji podwzgórzowego wydzielania gonadoliberyny przez QRFP-43 [33].

Receptory QRFP-43 zlokalizowano również poza ośrodkowym układem nerwowym w nadnerczach. Po dożylnym podaniu QRFP-43 szczerom obserwowano zależny od dawki wzrost stężenia w osoczu aldosteronu przy braku zmian stężenia innych hormonów kory nadnerczy [17]. Wydaje się, że mechanizm ten może tłumaczyć wzrost ciśnienia tętniczego zależny od QRFP-43.

Rola QRFP-26 i QRFP-43 w regulacji przyjmowania pokarmu, ciśnienia tętniczego i wydzielania innych hormonów u ludzi nie została jeszcze zbadana. Jednak wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że mogą to być kolejne neuroprzekątniki uczestniczące w ośrodkowej regulacji poboru pokarmu. Mogą się one przyczyniać do zwiększenia spożycia pokarmów wysokotłuszczowych i powodować przyrost masy ciała. Wyjaśnienie roli QRFP-26 i QRFP-43 w regulacji poboru pokarmu u ludzi może stanowić nowy kierunek badań w poszukiwaniu leków zmniejszających spożywanie tłustych pokarmów.

### PRODUKT GENU VGF – PEPTYD TLQP-21

Ekspresję genu VGF wykryto w neuronach ośrodkowego (kora mózgu, podwzgórze, hipokamp, opuszka węchowa, jądra wzgórza, jądro migdałowe oraz w jądra podstawy mózgu) i obwodowego układu nerwowego (zwoje układu współczulnego i nerwach czuciowych), a także w komórkach endokrynych przysadki, rdzenia nadnerczy, trzustki (komórki  $\alpha$ ) i przewodu pokarmowego [28,36,41].

Ekspresja genu VGF w jądrze łukowatym zwiększa się u poszczepiających myszy [38] oraz u chomików poddanych krótkotrwałej ekspozycji na światło w ciągu dnia [3].

Myszy pozbawione aktywności genu VGF mają mniejszą masę ciała ze względu na zwiększony metabolizm (o 50% większe zużycie tlenu), mimo większego spożycia pokarmu na g masy ciała o 50–70% [36,38,41]. Zwiększonemu spożyciu pokarmu u myszy VGF<sup>-/-</sup> towarzyszy wzrost ekspresji w podwzgórze NPY o 600% i białka Agouti o 800% oraz obniżenie ekspresji proopiomelanokortyny o 75% w porównaniu z grupą kontrolną [37]. Co ciekawe, poposiłkowe stężenie insuliny i glukozy u myszy z delecją VGF jest niższe odpowiednio o 20 i 40%, a stężenie kortyzolu o 40% wyższe [43]. Wydaje się, że VGF może działać przede wszystkim na receptory melanokortynowe, a sygnał do aktywnych metabolicznie tkanek jest przekazywany drogą zakończeń nerwowych układu autonomicznego [18].

Jednym z neuropeptydów powstających w wyniku modyfikacji potranslacyjnej mRNA genu VGF jest peptyd TLQP-21 [17]. Obecnie nie wiadomo, które jądra podwzgórza wytwarzają i uwalniają TLQP-21 oraz w którym z nich znajdują się jego receptory.

Bartolomucci i wsp. [3] zaobserwowali, że myszom, którym przez 14 dni dokomorowo podawano TLQP-21, mimo żywienia wysokotłuszczową, wysokokaloryczną dietą nie przyrosłały masy ciała i masy tłuszczu trzewnego. Natomiast dokomorowy wlew TLQP-21 u szczurów powodował obniżenie stężenia w surowicy triglicerydów przy

braku zmian stężenia glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych. Ci sami badacze u myszy karmionych standardową dietą stwierdzili, że podawanie TLQP-21 wpływa na wydatek energetyczny, aktywność adrenergiczną i profil lipidowy, ale nie na przyjmowanie pokarmów i masę ciała. TLQP-21 zwiększa wydatek energetyczny, stymulację wydzielania adrenaliny i hamowanie wydzielania noradrenaliny. TLQP-21 zwiększa również termogenezę u szczurów poprzez stymulację wytwarzania adrenaliny oraz zwiększenie liczby receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych w brunatnej tkance tłuszczowej, a także aktywację PPAR $\delta$ , UCP-1 i receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych w białej tkance tłuszczowej [3].

Natomiast Jethwa i wsp. [21] zaobserwowali, że codzienne dokomorowe podawanie TLQP-21 chomikom syberyjskim powodowało przedłużające się zmniejszenie przyjmowania pokarmów i masy ciała, głównie w wyniku zmniejszenia masy tłuszczu trzewnego. U zwierząt tych nie wykazano zwiększenia wydatku energetycznego.

TLQP-21 ponadto może przyspieszać opróżnianie żołądka i perystaltykę jelit [17].

Wyniki wszystkich cytowanych wyżej badań potwierdzają, że TLQP-21 zwiększa wydatek energetyczny i wywiera działanie kataboliczne u zwierząt doświadczalnych. Wyniki te zachęcają do podjęcia badań u ludzi.

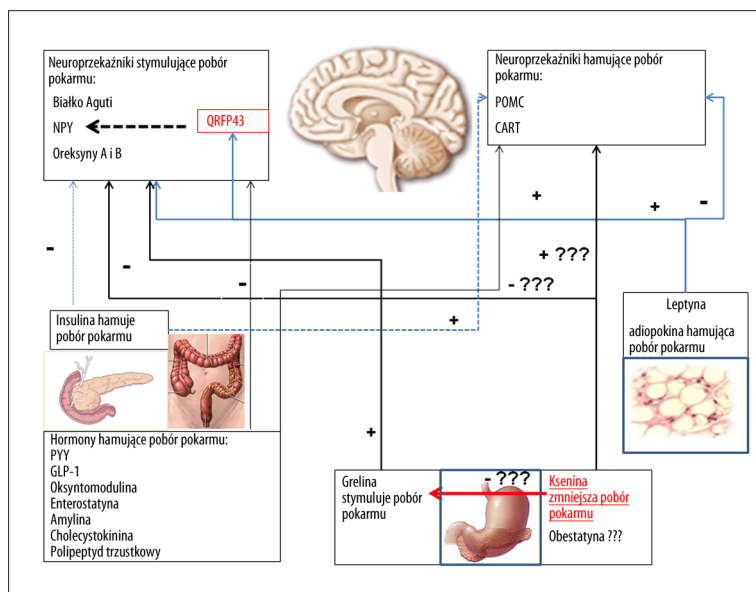
### KSENINA

Jest 25-aminokwasowym peptydem podobnym do ksenopsyny, który został pierwotnie wyizolowany z błony śluzowej żołądka psów, a następnie u ludzi [13,19]. Głównym miejscem jej wytwarzania są endokryne komórki G umiejscowione w okolicy wpustu żołądka [2,13]. W przewodzie pokarmowym jest ona wytwarzana także przez komórki błony śluzowej dwunastnicy i jelita cienkiego [14]. W znacznie mniejszych stężeniach ksenina jest wytwarzana także w podwzgórze, płucach, wątrobie i sercu [22].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że ksenina stymuluje czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki, hamuje stymulowane przez gastrynę wydzielanie kwasu żołądkowego, zwiększa kurczliwość pęcherzyka żółciowego i przyspiesza perystaltykę jelit, a także zwiększa szybkość przepływu krwi przez naczynia włosowate jelit [15,20,26].

Wydzielanie kseniny zwiększa się po posiłku [2,14]. Wykazano, że dokomorowe podanie kseniny szczerom zmniejsza pobór pokarmu i skraca czas trwania posiłku, ale i nie wpływa na przyjmowanie płynów. Pragnienie ulegało zmniejszeniu dopiero przy podawaniu dużych dawek kseniny [7,32]. Również dootrzewnowe podanie kseniny powodowało krótkotrwałe zmniejszenie poboru pokarmu przez myszy, nie wpływając na spożycie całodobowe. Natomiast infuzja dokomorowa kseniny zmniejszała dobowe spożycie pokarmu o 25% [1,15].

Mechanizm anorektycznego ośrodkowego działania kseniny nie został dotychczas poznany. Wyniki niektórych badań eksperymentalnych wskazują, że ponieważ zwiększa ona stężenie białka c-Fos w podwzgórze może działać poprzez stymulację układu melanokortynowego i hamowanie



Ryc. 1. Szlaki regulacyjne poboru pokarmu  
 ← wpływ hormonów przewodu pokarmowego na uwalnianie neuroprzebieżników  
 ← regulacja wytwarzania neuroprzebieżników przez leptynę  
 ← działanie insuliny na neuroprzebieżniki regulujące pobór pokarmu

wydzielania neuropeptydu Y [7]. Jednak wyniki tych badań nie zostały potwierdzone [32].

Dotychczas nie podjęto badań nad wpływem kseniny na masę ciała i przyjmowanie pokarmów u ludzi. Nie wiemy również czy istnieją interakcje między kseniną i greliną. Ponieważ ksenina jest wydzielana przez komórki żołądka może ona stanowić pierwszy obwodowy sygnał sytości po spożyciu posiłku, a tym samym może być antagonistą greliny.

Szlaki regulacyjne poboru pokarmu przedstawiono na ryc. 1.

Podsumowując można stwierdzić, że kontrola homeostazy energetycznej jest bardzo złożonym procesem. Oprócz dobrze poznanych głównych szlaków ośrodkowej i obwodowej regulacji poboru pokarmu występują dodatkowe szlaki regulacyjne, które mogą wpływać zarówno na pobór pokarmu, jak i wydatek energetyczny. Wydaje się, że to może być jednym z czynników utrudniających skuteczne farmakologiczne hamowanie uczucia głodu, a co za tym idzie zmniejszenie przyjmowania pokarmów. Konieczne są dalsze badania nad mechanizmami regulującymi kontrolę bilansu energetycznego u ludzi.

**PIŚMIENICTWO**

[1] Alexiou C., Zimmermann J.P., Schick R.R., Schusdziarra V.: Xenin-a novel suppressor of food intake in rats. *Brain Res.*, 1998; 800: 294–299

[2] Anlauf M., Weihe E., Hartschuh W., Hamscher G., Feurle G.E.: Localization of xenin immunoreactive cells in the duodenal mucosa of humans and various mammals. *J. Histochem. Cytochem.*, 2000; 48: 1617–1626

[3] Bartolomucci A., La Corte G., Possenti R., Locatelli V., Rigamonti A.E., Torsello A., Bresciani E., Bulgarelli I., Rizzi R., Pavone F., D'Amato F.R., Severini C., Mignogna G., Giorgi A., Schininà M.E., Elia G., Brancia C., Ferri G.L., Conti R., Ciani B., Pascucci T., Dell'Omo G., Muller E.E., Levi A., Moles A.: TLQP-21, a VGF-derived peptide, increases energy expenditure and prevents the early phase of diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 14584–14589

[4] Beck B., Richey S.: Suppression of QRFP 43 in the hypothalamic ventromedial nucleus of Long-Evans rats fed a high-fat diet. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 383:78–82

[5] Chartrel N., Bruzzone F., Dujardin C., Leprince J., Tollemer H., Anouar Y., Vallarino M., Costentin J., Vaudry H.: Identification of 26RFa from frog brain: a novel hypothalamic neuropeptide with orexigenic activity in mammals. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2005; 1040: 80–83

[6] Chartrel N., Dujardin C., Anouar Y., Leprince J., Decker A., Clerens S., Do-Régo J.C., Vandesand F., Llorens-Cortes C., Costentin J., Beauvillain J.C., Vaudry H.: Identification of 26RFa, a hypothalamic neuropeptide of the RFamide peptide family with orexigenic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 15247–15252

[7] Cline M.A., Nandar W., Rogers J.O.: Xenin reduces feed intake by activating the ventromedial hypothalamus and influences gastrointestinal transit rate in chicks. *Behav. Brain Res.*, 2007; 179: 28–32

[8] Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W., Batterham R.L., Park A., Patterson M., Frost G.S., Ghatti M.A., Bloom S.R.: Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 4696–4701

[9] Cummings D.E., Schwartz M.W.: Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat. Genet.*, 2000; 26: 8–9

[10] de Rego J.C., Leprince J., Chartrel N., Vaudry H., Costentin J.: Behavioral effects of 26RFamide and related peptides. *Peptides*, 2006; 27: 2715–2721

[11] Dockray G.J.: The expanding family of -RFamide peptides and their effects on feeding behaviour. *Exp. Physiol.*, 2004; 89: 229–235

[12] Epstein L.H., Leddy J.J., Temple J.L., Faith M.S.: Food reinforcement and eating: a multilevel analysis. *Psychol. Bull.*, 2007; 133: 884–906

[13] Feurle G.E., Hamscher G., Kusiek R., Meyer H.E., Metzger J.W.: Identification of xenin, a xenopsin-related peptide, in the human gastric mucosa and its effect on exocrine pancreatic secretion. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 22305–22309

[14] Feurle G.E., Heger M., Niebergall-Roth E., Teysens S., Fried M., Eberle C., Singer M.V., Hamscher G.: Gastroenteropancreatic effects of xenin in the dog. *J. Pept. Res.*, 1997; 49: 324–330

[15] Feurle G.E., Ikonomu S., Partoulas G., Stoschus B., Hamscher G.: Xenin plasma concentrations during modified sham feeding and during meals of different composition demonstrated by radioimmunoassay and chromatography. *Regul. Pept.*, 2003; 111: 153–159

[16] Fukusumi S., Fujii R., Hinuma S.: Recent advances in mammalian RFamide peptides: the discovery and functional analyses of PrRP, RERPs and QRFP. *Peptides*, 2006; 27: 1073–1086



- [17] Fukusumi S., Yoshida H., Fujii R., Maruyama M., Komatsu H., Habata Y., Shintani Y., Hinuma S., Fujino M.: A new peptidic ligand and its receptor regulating adrenal function in rats. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 46387–46395
- [18] Hahm S., Mizuno T.M., Wu T.J., Wisor J.P., Priest C.A., Kozak C.A., Boozer C.N., Peng B., McEvoy R.C., Good P., Kelley K.A., Takahashi J.S., Pintar J.E., Roberts J.L., Mobbs C.V., Salton S.R.: Targeted deletion of the *Vgf* gene indicated that the encoded secretory peptide precursor plays a novel role in the regulation of energy balance. *Neuron*, 1999; 23: 537–548
- [19] Hamscher G., Meyer H.E., Metzger J.W., Feurle G.E.: Distribution, formation, and molecular forms of the peptide xenin in various mammals. *Peptides*, 1995; 16: 791–797
- [20] Heuser M., Kleiman I., Pöpkén O., Nustede R., Post S.: Evidence for non-neurotensin receptor-mediated effects of xenin (1-25) – focus on intestinal microcirculation. *Regul. Pept.*, 2002; 107: 23–27
- [21] Jethwa P.H., Warner A., Nilaweera K.N., Brameld J.M., Keyte J.W., Carter W.G., Bolton N., Bruggaber M., Morgan P.J., Barrett P., Ebling F.J.: VGF-derived peptide, TLQP-21, regulates food intake and body weight in Siberian hamsters. *Endocrinology*, 2007; 148: 4044–4055
- [22] Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T., Mochiki E., Asao T., Kuwano H.: The peptide hormone xenin induces gallbladder contractions in conscious dogs. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007; 19: 233–240
- [23] Kocelak P., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M.: Hormonalna regulacja przyjmowania pokarmu. *Endokrynol. Pol.*, 2009; 60: 296–301
- [24] Korner J., Leibel R.L.: To eat or not to eat – how the gut talks to the brain. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 926–928
- [25] Könnner A.C., Klöckener T., Brüning J.C.: Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol. Behav.*, 2009; 97: 632–638
- [26] Leckstrom A., Kim E.R., Wong D., Mizuno T.M.: Xenin, a gastrointestinal peptide, regulates feeding independent of the melanocortin signaling pathway. *Diabetes*, 2009; 58: 87–94
- [27] Lee D.K., Nguyen T., Lynch K.R., Cheng R., Vanti W.B., Arkhitko O., Lewis T., Evans J.F., George S.R., O'Dowd B.F.: Discovery and mapping of ten novel G protein-coupled receptor genes. *Gene*, 2001; 275: 83–91
- [28] Levi A., Ferri G.L., Watson E., Possenti R., Salton S.R.: Processing, distribution, and function of VGF, a neuronal and endocrine peptide precursor. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2004; 24: 517–533
- [29] Liddle R.A., Rushakoff R.J., Morita E.T., Beccaria L., Carter J.D., Goldfine I.D.: Physiological role for cholecystokinin in reducing postprandial hyperglycemia in humans. *J. Clin. Invest.*, 1988; 81: 1675–1681
- [30] Lin L., Park M.J., York D.A.: Enterostatin inhibition of dietary fat intake is modulated through the melanocortin system. *Peptides*, 2007; 28: 643–649
- [31] Moriya R., Sano H., Umeda T., Ito M., Takahashi Y., Matsuda M., Ishihara A., Kanatani A., Iwaasa H.: RFamide peptide QRFP43 causes obesity with hyperphagia and reduced thermogenesis in mice. *Endocrinology*, 2006; 147: 2916–2922
- [32] Nandar W., Milligan J.M., Cline M.A.: Mechanisms of xenin-induced anorectic response in chicks (*Gallus gallus*). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2008; 157: 58–62
- [33] Patel S.R., Murphy K.G., Thompson E.L., Patterson M., Curtis A.E., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Pyroglutamylated RFamide peptide 43 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology*, 2008; 149: 4747–4754
- [34] Primeaux S.D., Blackmon C., Barnes M.J., Braymer H.D., Bray G.A.: Central administration of the RFamide peptides, QRFP-26 and QRFP-43, increases high fat food intake in rats. *Peptides*, 2008; 29: 1994–2000
- [35] Ranganath L.R., Beety J.M., Morgan L.M., Wright J.W., Howland R., Marks V.: Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*, 1996; 38: 916–919
- [36] Salton S.R., Ferri G.L., Hahm S., Snyder S.E., Wilson A.J., Possenti R., Levi A.: VGF: a novel role for this neuronal and neuroendocrine polypeptide in the regulation of energy balance. *Front. Neuroendocrinol.*, 2000; 21: 199–219
- [37] Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr., Seeley R.J., Baskin D.G.: Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000; 404: 661–671
- [38] Severini C., La Corte G., Improta G., Broccardo M., Agostini S., Petrella C., Sibilia V., Pagani F., Guidobono F., Bulgarelli I., Ferri G.L., Brancia C., Rinaldi A.M., Levi A., Possenti R.: *In vitro* and *in vivo* pharmacological role of TLQP-21, a VGF-derived peptide, in the regulation of rat gastric motor functions. *Br. J. Pharmacol.*, 2009; 157: 984–993
- [39] Takayasu S., Sakurai T., Iwasaki S., Teranishi H., Yamanaoka A., Williams S.C., Iguchi H., Kawasawa Y.I., Ikeda Y., Sakakibara I., Ohno K., Ioka R.X., Murakami S., Dohmae N., Xie J., Suda T., Motoike T., Ohuchi T., Yanagisawa M., Sakai J.: A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 7438–7443
- [40] Valassi E., Scacchi M., Cavagnini F.: Neuroendocrine control of food intake. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008; 18: 158–168
- [41] Van den Pol A.N., Decavel C., Levi A., Paterson B.: Hypothalamic expression of a novel gene product, VGF: immunocytochemical analysis. *J. Neurosci.*, 1989; 9: 4122–4137
- [42] Vettor R., Fabris R., Pagano C., Federspil G.J.: Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002; 25: 836–854
- [43] Watson E., Hahm S., Mizuno T.M., Windsor J.: VGF ablation blocks the development of hyperinsulinemia and hyperglycemia in several mouse models obesity. *Endocrinology*, 2005; 146: 5151–5163
- [44] Williams G., Harrold J.A., Cutler D.J.: The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. *Proc. Nutr. Soc.*, 2000; 59: 385–396

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.