

# JOURNAL FÜR ERNÄHRUNGSMEDIZIN

PODINGBAUER A, EKMEKCIOGLU C

*Regulation der Nahrungsaufnahme: Physiologische Mechanismen und klinische Relevanz*

*Journal für Ernährungsmedizin 2005; 7 (1) (Ausgabe für Österreich), 22-29*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
ernaehrungsmedizin](http://www.kup.at/ernaehrungsmedizin)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

*Mit Nachrichten der*



# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Regulation der Nahrungsaufnahme: Physiologische Mechanismen und klinische Relevanz

A. Podingbauer, C. Ekmekcioglu

Zu den komplexesten Bereichen der Physiologie gehört die Erforschung der Mechanismen von Hunger und Sättigung bzw. Sättigkeit. Bei der Regulation der Nahrungsaufnahme sind eine Vielzahl von verschiedenen peripheren und zentralen Faktoren involviert, die die Informationen über Energieaufnahme und -speicherung an das Steuerungszentrum im Hypothalamus weiterleiten. Dazu gehören neben gastrointestinalen Hormonen auch Langzeitregulatoren wie das Leptin. Im ZNS werden die eintreffenden Informationen integriert und somit kurz- bzw. langfristig die Nahrungsaufnahme auf den Energiebedarf abgestimmt. Bei der Verarbeitung dieser Informationen sind eine Reihe von Neurotransmittern beteiligt, die entweder orexigene (Nahrungsaufnahme steigernd) oder anorexigene (Nahrungsaufnahme hemmend) Wirkungen vermitteln. Dieser Übersichtsbeitrag versucht, einen Überblick über die verschiedenen physiologischen Mechanismen der Nahrungsaufnahme zu geben und diskutiert in weiterer Folge die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse in der Therapie der Adipositas.

**Schlüsselwörter:** Hunger, Sättigung, Sättigungshormone, Leptin, Hypothalamus, Neuropeptide, Pharmakotherapie der Adipositas

**Regulation of Food Intake: Physiological Mechanisms and Clinical Relevance.** One of the most complex areas in physiological sciences is the study of the mechanisms of hunger, satiation and satiety. Various peripheral and central factors, such as gastrointestinal hormones and the long-term regulator leptin, are involved in the regulation of food intake. They transmit the informations about energy intake and storage to the controlling center in the hypothalamus, where various orexigenic or anorexigenic neuropeptides participate in the processing of these informations. This review attempts to give an overview of the various physiological mechanisms of food intake and discusses the clinical relevance of these findings for the pharmacotherapy of obesity. *J Ernährungsm* 2005; 7 (1): 22–9.

**Key words:** hunger, satiety, intestinal hormones, leptin, hypothalamus, neuropeptides, pharmacotherapy of obesity

Bei den meisten Menschen variieren Größe und Zusammensetzung von Mahlzeiten nicht nur täglich, sondern auch von einer Mahlzeit zur anderen. Trotz diesen kurzfristigen Variationen in der Energiebilanz stimmen bei den meisten Menschen Energieaufnahme und Energieverbrauch relativ präzise über eine längere Periode überein. Dieses Phänomen – Energiehomöostase – weist auf einen aktiven, metabolischen Prozeß hin. Mitte des 20. Jahrhunderts wurde erstmalig gezeigt, daß vor allem Hormone als Langzeitsignalmoleküle für die Energiehomöostase verantwortlich sind. Seitdem sind zahlreiche Hormone und Neuropeptide, die in die Energiehomöostase involviert sind, nachgewiesen worden, wie z. B. 1994 das Leptin. Die Mechanismen von Hunger und Sättigung bzw. die Energiebilanz sind komplex regulierte Prozesse, die durch das zentrale Nervensystem (ZNS) gesteuert werden. Das ZNS erhält die erforderlichen Informationen durch diverse periphere aber auch zentrale Funktionssysteme. Außerdem spielen verschiedene nicht biochemische Faktoren, wie z. B. Aussehen und Zusammensetzung der Nahrung, Erinnerungen, Emotionen und soziale Variablen, bei der Nahrungsaufnahme eine Rolle. Diese Übersichtsarbeit soll einen Überblick über die physiologischen Mechanismen der Nahrungsaufnahme geben und in weiterer Folge die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse diskutieren.

## Zentrale Strukturen der Energiehomöostase

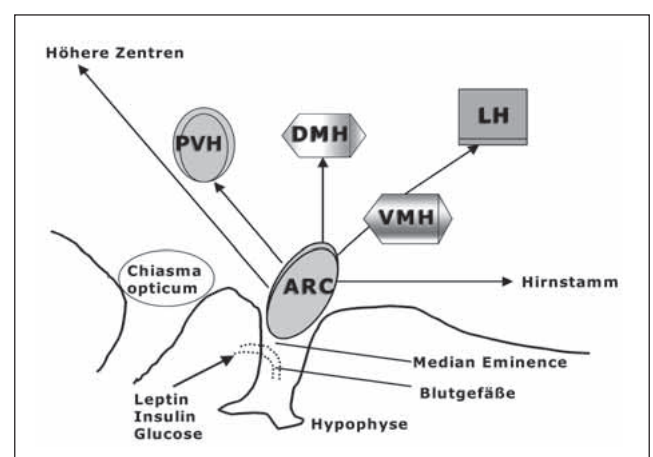
### Hypothalamus

Der Hypothalamus ist oberste Befehlszentrale und Schaltstelle für Hunger und Sättigung. Dabei wurden in den 1950er Jahren primär zwei verschiedene Regionen [1] beschrieben: der laterale Hypothalamus (LH) als das Hungerzentrum und der ventromediale Hypothalamus (VMH) als das Sättigungs- bzw. Sättigkeitszentrum. Läsionen im VMH

und im Ncl. arcuatus lassen in Tierversuchen Adipositas und Hyperphagie entstehen, wohingegen Läsionen im LH einen hypophagischen Phänotyp hervorrufen. Mittlerweile ist bekannt, daß verschiedene andere ZNS-Strukturen ebenfalls in die Energiehomöostase involviert sind [2]. Einen Überblick über die Verschaltungen im Hypothalamus gibt Abbildung 1. In diesem Subkapitel sollen in weiterer Folge wichtige zentralnervöse Strukturen, die in die Energiehomöostase involviert sind, in komprimierter Form vorgestellt werden. Ein Überblick über diese Thematik findet sich auch in diversen englischsprachigen Übersichtsarbeiten, wie z. B. [3].

### Nucleus arcuatus

Anliegend am 3. Ventrikel, wo die Blut-/Hirnschranke am durchgängigsten ist, befindet sich der Ncl. arcuatus (ARC), ein Netzwerk aus vielen neuronalen Zellkörpern. Der ARC



**Abbildung 1:** Die Rolle des Hypothalamus in der Regulation der Nahrungsaufnahme. Der Nucleus arcuatus liegt nahe der Median Eminence, wo die Blut-/Hirnschranke am durchgängigsten ist. Zirkulierende Sättigungsfaktoren überschreiten die Median Eminence und regulieren die Aktivität von Neuronen innerhalb des Ncl. arcuatus. Diese Neuronen senden Projektionen zu anderen hypothalamischen Nuklei, welche in die Regulation der Nahrungsaufnahme involviert sind. Umgekehrt sind verschiedene hypothalamische Nuklei miteinander verbunden und senden „Feed back-Projektionen“ zum Ncl. arcuatus. Mod. nach [3].

Aus dem Institut für Physiologie, Medizinische Universität Wien  
**Korrespondenzadresse:** a. o. Univ.-Prof. Dr. Cem Ekmekcioglu,  
Institut für Physiologie, Medizinische Universität Wien,  
Schwarzspanierstraße 17, A-1090 Wien;  
E-Mail: cem.ekmekcioglu@meduniwien.ac.at

hat reziproke Verbindungen zum dorsomedialen hypothalamischen Nukleus (DMH) und Nucleus paraventricularis (PVN), aber auch zum VMH und LH. ARC-Neuronen projizieren in ZNS-Regionen, die in den Prozeß der Energiehomöostase involviert sind, wie zum Ncl. tractus solitarius (NTS), Amygdala, Ncl. accumbens und zerebraler Kortex. Viele Peptide und Neuroregulatoren werden im ARC gebildet, z. B. das Neuropeptid Y (NPY) sowie das Proopiomelanocortin (POMC).

### Lateraler Hypothalamus

Der LH erhält Informationen vom ARC und anderen appetitstimulierenden Regionen und sendet Projektionen zum zerebralen Kortex und NTS aus. Die wichtigsten Transmitter, die im LH ausgeschüttet werden, sind das Melanin-Concentrating-Hormon (MCH), Orexine (Hypokretine) und das endogene Opioddyndorphin.

### Dorsomedialer hypothalamischer Nukleus (DMH)

Der DMH erhält Informationen von LH und VMH und sendet Projektionen zum PVN. Daher stellt er einen wichtigen Übertragungsweg für neuroendokrine Funktionen dar. Anorexigene Hormone wie Leptin und Insulin entfalten ihre Wirkungen im DMH.

### Nucleus paraventricularis (PVN)

Der PVN erhält viele Projektionen wie vom ARC, LH, DMH und NTS. Neuronen, die im PVN lokalisiert sind, exprimieren Oxytocin, Vasopressin, Thyroid-Releasing-Hormon (TRH) und Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH).

### Ventromedialer Hypothalamus (VMH)

Der VMH als Sättigungszentrum erhält wechselseitige Projektionen vom PVN, LH und DMH und weist eine hohe Expression von Leptinrezeptoren auf.

### Nucleus tractus solitarii (NTS)

Der Ncl. tractus solitarii (NTS) des Hirnstamms ist eine wichtige Empfangsstelle von peripheren Sättigungs- und Sättigungssignalen. Dabei erreichen vagale afferente Signale und Informationen vom Gastrointestinaltrakt, wie z. B. über die Freisetzung von Cholezystokin (CCK), den NTS. Weiters erhält der NTS Projektionen aus dem Hypothalamus, den Amygdala, Ncl. accumbens und den für die Regulation der Nahrungsaufnahme verantwortlichen Gehirnregionen. Im NTS befinden sich, wie im Hypothalamus, wichtige Informationsträger wie z. B. Melanokortine, Leptin und POMC-Neuronen. Der NTS ist somit eine wichtige Koordinationsstelle im Prozeß der Energiehomöostase.

## Regulation der Nahrungsaufnahme: Eingang und Ausgang

Eine wichtige Rolle des Hypothalamus ist die Beantwortung von Sättigungs- und Sättigungssignalen (Abb. 2). Zu diesem Zweck erhält der Hypothalamus „Inputs“ von der Peripherie (z. B. Magendehnung, zirkulierende Nährstoffe, Hormone) und dem ZNS (sensorische Faktoren wie der Anblick und das Aussehen einer Speise). Nach Verarbeitung gibt der Hypothalamus Informationen an diverse ZNS-Regionen und an die Peripherie weiter („Outputs“). Dabei gibt es kurzfristige Kontrollmechanismen, die vor allem Sättigung hervorrufen (Beenden der Nahrungsaufnahme) und langfristige Steuerungsmodulare, die längerandauernde Sättigung hervorrufen und damit vor allem die Frequenz der Nahrungsaufnahme determinieren.

### Kurzfristige Kontrolle: Mechanismen der Sättigung

#### Magendehnung

Eine Reihe von Studien zeigte, daß die Magendehnung ein wichtiger Stimulus für die Beendigung einer Mahlzeit ist [4]. Die gastrische Dehnung resultiert in einer erhöhten Aktivität von vagalen, afferenten Nervenfasern. Die Informationen werden dem Ncl. tractus solitarii (NTS) und von dort an den Ncl. paraventricularis weitergeleitet.

Die Magenentleerung wird unter anderem von vorhandener Nahrung im oberen Dünndarm beeinflusst. Fette, visköse Substanzen wie Guargummi oder auch Xylitol, verzögern die Magenentleerung und vermindern somit die Nahrungsaufnahme. Der präzise Mechanismus der Hemmung der Magenentleerung ist noch nicht klar, aber involviert sind möglicherweise nervale Strukturen, Hormone und resorbierte Nährstoffe, die sich in der Blutbahn befinden.

#### Zirkulierende Nährstoffsignale (Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren)

Glukose gehört zu den Nährstoffen, die als Signal die Energieaufnahme regulieren [5]. Es gibt Glukosesensoren in der Leber sowie glukosensitive Neuronen im DMH, VMH und vorderen Hypothalamus [6]. Einige dieser glukosensitiven Neuronen beeinhalteten das appetitstimulierende Peptid Orexin. Es ist bekannt, daß Hypoglykämie Hungergefühl hervorruft. Des weiteren scheint ein wichtiger Reiz für Hunger bzw. Sättigung die intrazelluläre Glukoseverfügbarkeit zu sein [7]. Aminosäuren wie Tryptophan (ein Vorläufer von Serotonin) und L-Arginin (ein Vorläufer von Stickstoffmonoxid), aber auch Fettsäuren können ebenfalls die Nahrungsaufnahme beeinflussen [8].

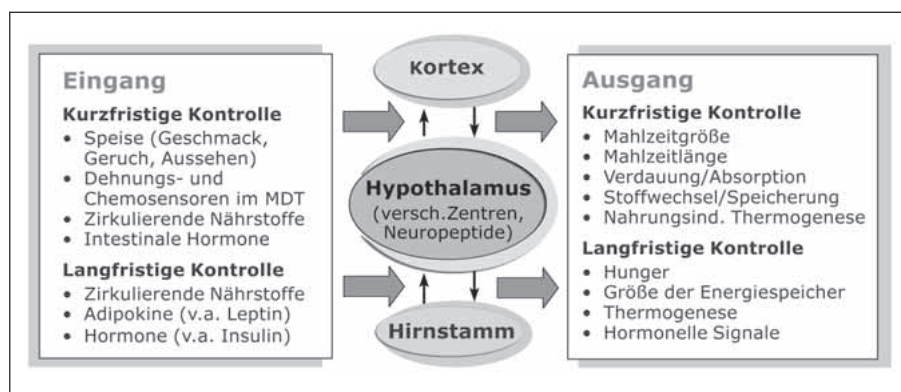


Abbildung 2: Faktoren, die in die Regulation der Nahrungsaufnahme involviert sind (Mod. nach: Wilding JP, Neuropeptides and appetite control. Diabet Med 2002; 19: 619–27).

### Signalmoleküle für Sättigung – Intestinale Sättigungshormone

Zusammenfassend weist ein Sättigungshormon folgende Kriterien auf:

1. Fähigkeit, die Größe einer Einzelmahlzeit zu reduzieren
2. Einsetzen der Wirkung innerhalb einer relativen kurzen Periode (üblicherweise innerhalb der ersten 30 Min.)
3. Ausschüttung von Hormonmengen während einer Mahlzeit, die in der Lage sind, die Größe einer Einzelmahlzeit zu reduzieren.

### *Cholezystokinin (CCK)*

Ein klassisches Beispiel eines Sättigungshormons ist das Cholezystokinin (CCK) [9]. CCK wird aus dem Duodenum als Folge freigesetzter Nährstoffe (vor allem Fettsäuren und gewisse Aminosäuren) im Rahmen der Verdauung ins Blut sezerniert. CCK bindet an periphere CCK-A- (CCK1R) Rezeptoren und benötigt für die Projektion zum NTS einen intakten N. vagus. Möglicherweise wird über zentrale CCK-Neuronen unter Einbeziehung von hypothalamischen CCK-B- (CCK2R) Rezeptoren auch ein Sättigungseffekt vermittelt. Anorexigene Langzeitregulatoren wie Insulin und Leptin scheinen diese Wirkung zu verstärken. Physiologisch stimuliert CCK zusätzlich vor allem die Gallenblasenkontraktion sowie die pankreatische Enzymsekretion.

### *Glucagon-like-Peptide (GLP-1 und GLP-2)*

GLP-1 und GLP-2 werden in L-Zellen (endokrine Zellen im Ileum und Kolon) produziert und nach der Nahrungsaufnahme sezerniert [10]. Verschiedene Studien konnten zeigen, daß GLP-1-Sättigungsgefühl hervorruft [11]. Dabei wird die Nahrungsaufnahme bei normalgewichtigen, adipösen, aber auch bei diabetischen Menschen reduziert. In einigen Studien wurde außerdem gezeigt, daß GLP-1 mit Leptin und CCK interagiert. Des Weiteren stimuliert GLP-1 zusätzlich die Insulin-Sekretion. Die genaue physiologische Rolle von GLP-2 ist noch nicht so klar erforscht wie jene von GLP-1. Zu den Wirkungen von GLP-2 gehören vor allem eine Verzögerung der Magenentleerung, Hemmung der Magensäuresekretion, Förderung des intestinalen Zuckertransportes und eine trophische Wirkung auf das intestinale Epithel [12].

### *Peptid YY*

Peptid YY (PYY) wird von endokrinen L-Zellen im Dünn- und Dickdarm nach Verzehr von Mahlzeiten ins Blut sezerniert [11]. PYY gehört zur Familie von Neuropeptid Y. Seine Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt (z. B. Stimulation der Wasser- und Elektrolytresorption, Hemmung der Magenentleerung und der Sekretion von Pankreas- sowie Magensaft) sind seit längerem bekannt. Periphere Gabe von PYY (3–36) führt zu einer deutlichen Hemmung der Nahrungsaufnahme in Ratten. In einer doppelblinden Crossover-Studie bei normalgewichtigen und adipösen Menschen zeigte sich, daß eine Infusion mit PYY (3–36) in einer Konzentration, die natürlichen Bedingungen entspricht, zu einer  $\geq 30\%$  niedrigeren Kalorienaufnahme führt [15, 16]. Die Wirkung von peripherem PYY auf Sättigung wird wahrscheinlich über hypothalamische Y2-Rezeptoren im Ncl. arcuatus vermittelt.

### *Ghrelin – ein intestinales „Hungerhormon“*

Ghrelin wird vornehmlich in Funduszellen des Magens sowie in Neuronen im Ncl. arcuatus synthetisiert [13] und ist ein endogener Ligand des Growth-Hormon-Secretagogue-Rezeptors (GHS-R). In Studien mit Ghrelingaben zeigte sich eine Stimulation von NPY und Agouti-Related-Peptide-Hormone (AGRP) im ARC. So kann z. B. Ghrelin im Zusammenspiel mit NPY die Thermogenese senken und die Nahrungsaufnahme stimulieren [14]. Die Ghrelin-Spiegel sind im Fastenzustand erhöht und sinken nach dem Essen.

### **Langfristige Kontrolle: Das Sättigkeitssystem – „Adiposity Signals“**

Für die Regulation von Sättigkeit benötigt der Hypothalamus vor allem Informationen über die Höhe des Energiespeichers, also des Körperfettanteils. Diese „Adiposity Signals“ gelangen über die Zirkulation und die Blut-/Hirnschranke in den Hypothalamus. Dabei erfolgt in verschie-

denen Arealen des Hypothalamus ein Zusammenspiel zwischen den „Adiposity Signals“ und zentralnervösen anabolen (appetitanregenden, orexigenen) bzw. katabolen (nahrungsaufnahmehemmenden, anorexigenen) Effektorhormonen bzw. Neuropeptiden. Zu den am besten erforschten „Adiposity Signals“ gehören Leptin aus dem Fettgewebe sowie Insulin und Amylin, welche beide von den B-Zellen des Pankreas freigesetzt werden.

### *Insulin*

Insulinrezeptoren sind in Gehirnregionen wie z. B. VMH und ARC zu finden, die wichtig für die Energiehomöostase sind [17]. Verabreicht man Insulin direkt in diese insulinrezeptorreichen ZNS-Regionen, vermindern die Tiere die Nahrungsaufnahme und verlieren an Körpergewicht [18]. Bei Verminderung der Insulinwirkung, z. B. durch die Gabe von Antikörpern, entwickelt sich das Gegenteil. Experimente an „tubby“-Mäusen bestätigten zusätzlich die signifikante Wirkung von Insulin auf die Nahrungsaufnahme. Die „tubby“-Maus ist charakterisiert durch Hyperphagie und Adipositas [19]. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß dieses Tier eine Mutation in der intrazellulären Signaltransduktion des Insulins im ventralen Hypothalamus aufweist [20]. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnenswert, daß transgene Mäuse mit einer erhöhten Insulinsensitivität resistent gegenüber nahrungsinduzierter Adipositas sind [21]. Zusammenfassend zeigen diese Daten, daß Insulin ein wichtiges Signalmolekül für die langfristige Nahrungsaufnahme darstellt. Es sollte jedoch zwischen basalen Insulinspiegeln und dem Anstieg des Insulins in der postprandialen Phase differenziert werden [22]. Vor allem durch diese vermehrte Sekretion nach Nahrungsaufnahme steigt die hypothalamische Insulinkonzentration an. Dabei scheinen kohlenhydratreiche Mahlzeiten einen deutlich stärkeren Effekt auf den Insulintransport in den Hypothalamus auszuüben, als fettreiche Speisen [23].

### *Amylin*

Amylin ist ein weiteres pankreatisches Hormon, welches in den B-Zellen synthetisiert wird [24]. Es wird gemeinsam mit Insulin, insbesondere bei Erhöhung des Blutzuckerspiegels oder anderer resorbierter Nährstoffe, sezerniert, wobei die Sekretionsrate auch direkt vom Körperfettgehalt abhängig ist. Genauso wie Insulin wird Amylin über die Blut-/Hirnschranke transportiert und hat Bindungsstellen in verschiedenen Hirnregionen, inkl. dem Hypothalamus. Die bekannteste periphere Wirkung von Amylin ist die Hemmung der Magenentleerung. Periphere Gaben von Amylin senken in Rattenversuchen dosisabhängig Nahrungsaufnahme und Körpergewicht.

### *Leptin*

Die bedeutendste Rolle von allen „Adiposity Signals“ wird als Langzeitregulator der Fettreserven und damit der Energiehomöostase Leptin zugeschrieben [25, 26]. Leptin wird hauptsächlich im weißen Fettgewebe gebildet und wirkt über Hemmung von anabolischen Neuropeptiden bzw. Stimulation von katabolischen Effektorsystem anorexigen (einen Überblick gibt Abb. 3). Es meldet den Zustand der Energiereserven an das ZNS und wird, wie Insulin und Amylin, über die Blut-/Hirnschranke transportiert. Leptinrezeptoren befinden sich im VMH und am zahlreichsten im ARC. Außerdem wurden mittlerweile an verschiedenen Organen Leptinrezeptoren nachgewiesen. Die Injektion von Leptin in das Gehirn von Tieren resultiert in einer verminderten Nahrungsaufnahme, damit verbunden verlieren die Tiere an Körpergewicht [27]. Die freigesetzte Menge ist abhängig von der Größe der Fettdspots und vor

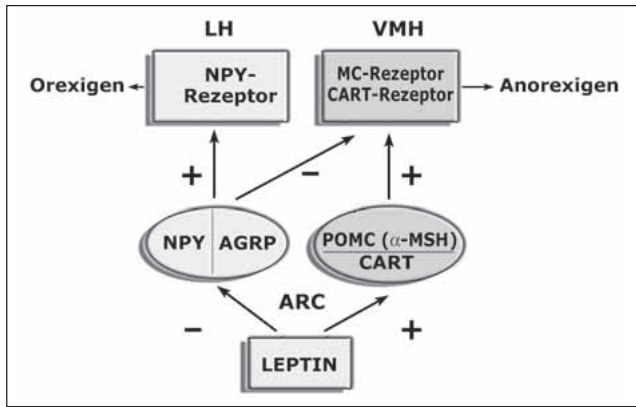


Abbildung 3: Wirkungsmechanismen von Leptin (vereinfachte Darstellung)

allein von der metabolischen Aktivität der Fettzelle. Sowohl im Serum als auch in der Liquorflüssigkeit zirkuliert Leptin in einer freien- und einer Protein-gebundenen Form. In den meisten menschlichen Adipositasformen fand man eine positive Korrelation der Körperfettmasse und der freien Form. Hingegen reflektiert die gebundene Form wahrscheinlich den Energieverbrauch [28]. Man vermutet, daß der Transport des freien Leptins über die B-/H-Schranke, im Gegensatz zur gebundenen Form, bereits bei niedrigen Leptinkonzentrationen sättigbar ist. Möglicherweise könnten dies die hohen Serum-Leptinkonzentrationen und niedrigen Konzentrationen im Liquor bei Adipösen, im Vergleich zu Normalgewichtigen, erklären. Dies könnte einer der Gründe der sogenannten „Leptinresistenz“ sein, wo trotz hoher Leptinspiegel keine Verminderung des Hungergefühls bei Adipösen auftritt.

Ein Leptinmangel ist bei „ob/ob“-Mäusen festzustellen, die hyperphagisch, adipös und insulinresistent sind. Die gleichen Symptome, bedingt durch einen Defekt im Leptinrezeptorsystem, weisen „db/db“-Mäuse auf. Mutationen am Leptinogen oder am Rezeptor bewirken eine gesteigerte Nahrungsaufnahme (Adipositas, Hyperphagie) mit einer sinkenden metabolischen Rate.

### Anorexigene und orexigene Effektorsysteme

Orexigene und anorexigene Neuromodulatoren bzw. Neuropeptide entfalten ihre Wirkungen in verschiedenen Arealen des Hypothalamus, die bei der Energiehomöostase beteiligt sind (wichtige Übersichtsarbeiten zu dieser Thematik: [2, 29, 30]). Orexigene und anorexigene Effektorsubstanzen weisen folgende Eigenschaften auf:

1. Lokalisation in Gebieten, die in die Energiehomöostase involviert sind
2. Induzieren einer positiven Energiebilanz (Nahrungsaufnahme ↑ und/oder Energieverbrauch ↓) bei orexigenen Peptiden und einer negativen Energiebilanz (Nahrungsaufnahme ↓ und/oder Energieverbrauch ↑) bei anorexigenen Peptiden
3. Pharmakologische Beeinflussbarkeit bei Übergewicht/Adipositas bzw. Untergewicht/Anorexie.

Einen Überblick über Effektorsubstanzen gibt Tabelle 1.

#### Orexigenes Effektorsystem

##### Neuropeptid Y (NPY)

Neuropeptid Y (NPY) ist ein aus 36 Aminosäuren aufgebautes Peptid und das am meisten beschriebene orexigene

Effektorpeptid [31]. Es ist ein sehr potenter Appetitstimulator. Eine zentrale Gabe führt zu einer rapiden Zunahme der Nahrungsaufnahme und damit verbunden des Körpergewichts. In Studien an Ratten senkt NPY sowohl die sympathische Aktivität und damit die Thermogenese im braunen Fettgewebe als auch den Energieumsatz.

NPY synthetisieren hauptsächlich ARC-Neuronen, die dann zum PVN, DMH, Fornix und LH projizieren. Von den sechs bekannten NPY-Rezeptoren (Y1 bis Y6) zeigen die Y1- und Y5-Isoformen den stärksten Effekt. Eine Blockade des Y5-Rezeptors in experimentellen Adipositasmodellen kann die Nahrungsaufnahme z. B. bei diabetischer Hyperphagie reduzieren.

#### Agouti-Related-Peptid (AGRP)

Das Agouti-Related-Peptid (AGRP) ist ein 132 AS-Peptid, das im ARC lokalisiert ist und als „robusteste“ orexigene Hormon gilt [31]. AGRP ist ein endogener Melanocortin-3,4-Rezeptoragonist und konkurriert mit dem anorexigenen  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierenden Hormon ( $\alpha$ -MSH). Eine intrazerebroventrikuläre (i.c.v.) Injektion mit AGRP verursacht eine Stimulation der Nahrungsaufnahme von bis zu einer Woche. Im Gegensatz dazu ist bei i.c.v.-Gaben mit NPY der Effekt nur kurzfristig und hält nur wenige Stunden an. Transgene Mäuse mit einer vermehrten Expression des AGRP-Gens neigen zu Hyperphagie und Adipositas sowie Hyperinsulinämie.

#### Melanin-Concentrating-Hormon (MCH)

Melanin-Concentrating-Hormon (MCH) ist im LH und Fornix lokalisiert. MCH gilt ebenfalls als potentieller Appetitstimulator [32]. Bei einem Leptindefizit, wie es durch Fasten hervorgerufen wird, wird die MCH-Synthese durch Stimulation von NPY-Signalen erhöht. Inhibiert werden MCH-Neuronen durch katabole Hormone wie CART (Cocain- und Amphetamin-regulierendes Transkript). MCH zeigte in Tierversuchen, daß es die Freisetzung des anorexigenen Effektorhormones Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH) unterdrücken kann.

#### Orexin A und B

Orexin A und B, auch bekannt als Hypokretin 1 und 2, sind zwei im LH und DMH lokalisierte Peptide. Orexinpositive Neuronen senden Informationen zu Regionen, welche bei der Regulation des Appetits beteiligt sind. Orexine erhöhen nach zentraler Applikation die Nahrungsaufnahme. Orexine erhöhen jedoch auch den Wachzustand. Gezieltes Ausschalten des Orexingens ruft tierexperimentell Narkolepsie hervor [33].

Tabelle 1: Beispiele von bei der Energiehomöostase beteiligten Neuropeptiden und Neurotransmittern im Hypothalamus

Orexigen	Anorexigen
Neuropeptid Y (1,2)	Leptin (3,4)
Agouti-Related-Peptide (1,2)	$\alpha$ -Melanozyten-stim. Hormon (3,4)
Melanin-Concentrating-Hormone (MCH) (1)	Corticotropin-Releasing-Hormon (3,4)
Orexin A und B (1)	Thyrotropin-Releasing-Hormon (3,4)
Galanin (1, 2)	Cocain- und Amphetamin reg. Transkript (CART) (3,4)
Ghrelin (1)	Neurotensin (3)
Endogene Opiode (1)	Serotonin (3)
Endogene Cannabinoide (1)	Glucagon-Like-Peptide 1 (3)

1 = erhöht Nahrungsaufnahme; 2 = vermindert Energieumsatz; 3 = vermindert Nahrungsaufnahme; 4 = erhöht Energieumsatz

### *Galanin*

Galaninfreisetzende Neuronen sind im ARC, DMH, PVN und in verschiedenen Gehirnregionen des Hypothalamus lokalisiert [34]. Galanin steigert die Nahrungsaufnahme und ist ein Mitspieler von NPY. Ebenso wird die Galanin-expression durch Fasten gesteigert und durch Leptin reguliert. In Studien wirken zentrale Gaben allerdings weniger potent als NPY-Gaben.

### *Endogene Opiode*

Zu den anabol wirkenden endogenen Opioiden zählen mehrere Mitglieder wie  $\beta$ -Endorphine, Dynorphine und Enkephaline [35].  $\beta$ -Endorphine sind Produkte eines der Melanokortingruppe zugehörigen Vorläuferpeptides, des Proopiomelanocortins (POMC). Dynorphine sind mit Orexin-Neuronen im LH co-lokalisiert. Met- und Leu-Enkephaline befinden sich in zahlreichen Gehirnregionen wie Ncl. accumbens, Amygdala und im NTS. Es zeigte sich in Nagetierversuchen, daß ein Fehlen von Dynorphinen und Enkephalinen keinen Einfluß auf das Körpergewicht hatte, dagegen scheinen  $\beta$ -Endorphine einen geringen Einfluß auf das Körpergewicht zu haben.

### *Endogene Cannabinoide*

Die endogenen Cannabinoide sind im Hypothalamus entdeckt worden und haben eine orexigene Wirkung [36]. Es zeigte sich in Versuchen, daß Leptingaben den Spiegel an Cannabinoiden reduzieren. Antagonisten von Cannabinoid-Rezeptoren, wie das CB-1, werden als potentielle Medikamente gegen Adipositas erforscht (s. auch Kapitel „Klinische Relevanz“).

### **Anorexigenes Effektorsystem**

#### *$\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH)*

Zu der Familie der Melanokortine zählt das  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon ( $\alpha$ -MSH), dessen Vorläuferpeptid das Proopiomelanocortin ist. Das  $\alpha$ -MSH, ein anorexigenes Hormon, hat einen wichtigen Einfluß auf die Regulation der Nahrungsaufnahme sowie die Energiehomöostase [37]. Die Genexpression wird im Falle einer negativen Energiebilanz reduziert und steigt bei einer positiven Energiebilanz an. POMC-Neuronen, welche das  $\alpha$ -MSH kodieren, sind gemeinsam mit Cocain- und Amphetamin-regulierendem Transkript (CART) im ARC lokalisiert. Aber auch in Hirnstammregionen wie den NTS wurde eine POMC-Expression nachgewiesen. Leptin, aber evtl. auch Insulin, fördern die Aktivität der POMC/CART-Neuronen und inhibieren NPY/AGRP-Neuronen. In Rattenversuchen resultierte eine induzierte Gewichtszunahme von 5 % in einem dreifachen Anstieg der POMC-Expression im ARC.  $\alpha$ -MSH bindet am MC-4-Rezeptor und eine Mutation am MC-4-Rezeptor verursacht bei Mäusen Hyperphagie und Adipositas [38]. Auch bei Menschen sind Mutationen des MC-4 Rezeptors bekannt [39]. MC-4-Rezeptoragonisten könnten medikamentös bei der Adipositas-therapie eingesetzt werden.

#### *Cocain- und Amphetamin-regulierendes Transkript (CART)*

Das Cocain- und Amphetamin-regulierende Transkript (CART) wird in den POMC-Neuronen co-exprimiert [40]. Injektionen von CART inhibieren die Nahrungsaufnahme. Die Expression von CART wird von Leptin im ARC gesteigert. Experimente *in vitro* zeigten, daß CART-Peptide die Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) induzieren können. In Tierversuchen zeigte sich, daß ein Fehlen von CART nur eine minimale Veränderung der Nahrungsaufnahme und der Energiehomöostase bewirkt; allerdings

wurde bis jetzt noch kein Rezeptor identifiziert. Außerdem zeigen neuere Studien, daß CART-Peptide direkt oder indirekt (über Hemmung von GABA-Interneuronen) die Dopaminausschüttung aus dopaminergen Neuronen stimulieren. Seit längerem bekannt ist eine Stimulation der Dopaminausschüttung durch das anorexigen wirksame Amphetamin.

### *Neurotensin*

Neurotensin, ein Neurotransmitter, vermindert die Nahrungsaufnahme und steigert den Energieverbrauch. Die Expression von Neurotensin im Hypothalamus wird nach zentralen Injektionen von Leptin hochreguliert [41] und in „ob/ob“-Mäusen downreguliert [42]. Man vermutet deshalb, daß Neurotensin eine Zielscheibe von Leptin-Wirkungen sein könnte.

### *Noradrenalin*

Aufsteigende noradrenerge Nervenfasern vom Hirnstamm innervieren verschiedene Hirnregionen, unter anderem den paraventriculäre Hypothalamus [43]. Bei der Regulation der Nahrungsaufnahme hat Noradrenalin gegensätzliche Effekte. Gabe von Noradrenalin in den PVH stimuliert die Nahrungsaufnahme, ein Effekt, der über  $\alpha_2$ -Rezeptoren vermittelt wird. Eine Aktivierung von  $\alpha_1$ -Rezeptoren im PVN hemmt allerdings die Nahrungsaufnahme.

### *Serotonin*

Serotonin ist ein weitverbreiteter Neurotransmitter, der an verschiedenen Rezeptoren-Subtypen, die vor allem im limbischen System und im Hypothalamus liegen, seine Wirkung entfaltet [44]. Sibutramin und andere Substanzen, die indirekt durch Hemmung der Serotonin-Aufnahme in die Präsynapse dessen Wirkung potenzieren, reduzieren die Nahrungsaufnahme. Agonisten des 5-HT<sub>2C</sub> Serotonin-Rezeptorsubtyps zeigen die potenteste inhibitorische Wirkung auf die Nahrungsaufnahme, wobei 5-HT<sub>2C</sub>-Knockout-Mäuse hyperphagisch und adipös sind [45].

## **Klinische Relevanz**

Die Kenntnisse der physiologischen Mechanismen von Hunger/Sättigung haben vor allem für die pharmakologische Therapie der Adipositas eine Relevanz. Während der letzten zwei Dekaden stieg die Prävalenz der Adipositas kontinuierlich an und erreicht derzeit weltweit epidemische Ausmaße. Damit verbunden ist auch eine Zunahme an Begleiterkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Diabetes mellitus Typ II und verschiedene Krebsarten. Insbesondere treten diese Co-Morbiditäten bei jenen adipösen Personen stärker auf, die jünger als 55 Jahre sind.

Mit dem gegenseitigen Wechselspiel von orexigenen und anorexigenen Effektorsystemen wird die Balance in der Energiebilanz gehalten. Im Falle der Adipositas wird aber diese Balance kurz- bzw. langfristig unterbrochen. In weiterer Folge wird das komplexe System der Energiehomöostase zunehmend instabiler und es werden z. B. „Adiposity Signals“ wie das Leptin vom Körper nicht mehr wahrgenommen.

### **Ansatzpunkte in der medikamentösen Therapie der Adipositas**

Prinzipiell existieren vier nicht-chirurgische Möglichkeiten bzw. Ansatzpunkte in der medikamentösen Therapie der Adipositas. Der erste bezieht sich auf die Reduktion

der Energieaufnahme, d. h. die therapeutische Unterdrückung des Appetits. Zu diesem Ansatzpunkt existieren zahlreiche, vor allem tierexperimentelle Studien, die darauf abzielen, anorexigene Signale zu verstärken bzw. orexigene Signale zu hemmen. Weitere Möglichkeiten sind die Erhöhung des Energieumsatzes bzw. der Thermogenese und die Reduktion der Fettaufnahme im Darm. Neuere Forschungsinitiativen zielen auf eine Beeinflussung der Fettspeicherung ab. Interessante Übersichtsarbeiten zu dieser Thematik sind [46–51].

### 1. Reduktion der Energieaufnahme

#### Leptin

Leptintherapie führt, abgesehen von genetisch bedingtem Leptinmangel [52], nur zu geringen Gewichtsreduktionen – sowohl in Versuchstieren als auch beim Menschen. Gründe hierfür könnten z. B. sein, daß Leptin in niedrigen Konzentrationen besser wirkt, darüber hinaus wäre auch eine Leptinresistenz durch chronisch erhöhte Leptinspiegel bei Adipositas denkbar. Vor einigen Jahren identifizierete man den Cytokin Ciliary Neurotrophic Faktor (CNTF) und sein Derivat CNTF<sub>Ax15</sub> welche in der Lage sind, die Symptome (Gewichts- und Appetitzunahme) der „ob/ob“- und „db/db“-Mäusen zu normalisieren [53]. Die gleiche Wirkung wurde auch bei MC-4-rezeptordefizienten- bzw. adipösen und leptinresistenten Mäusen gezeigt. CNTF<sub>Ax15</sub> scheint vor allem NPY-Signale und die damit verbundene orexigene Wirkung dieses Hormons zu hemmen. CNTF-Behandlungen sind daher möglicherweise effizienter als eine Leptinbehandlung und befinden sich zur Zeit in der Erprobung. In einer 12wöchigen Studie mit CNTF (Axokin) bei Adipösen zeigte sich eine größere Gewichtsabnahme in der Verumgruppe im Vergleich zum Placebokollektiv [54].

#### Melanocortin-Rezeptoren

Einige Studien konnten die Wichtigkeit von Melanocortin-medierten Informationsflüssen in der Regulation des Körpergewichts zeigen. MC-4-Rezeptor-Knockout-Mäuse z. B. zeigen einen adipösen Phänotyp, die Gabe von MC-4-Rezeptor-Agonisten vermindert den Appetit von Ratten und Mäusen [55]. Auch bei Menschen scheint es einen Zusammenhang zwischen Mutationen des MC-4-Rezeptors und Adipositas zu geben [56]. Aktuelle Studien in Knockout-Mäusen lassen vermuten, daß möglicherweise auch der MC-3-Rezeptor ähnlich wie der MC-4-Rezeptor in die Energiehomöostase involviert ist [57]. Neue anorexigen-wirksame Medikamente in der Adipositas-therapie könnten daher Agonisten des MC-3- bzw. MC-4-Rezeptors sein. So führte z. B. eine intranasale Gabe von MSH/ACTH<sub>4-10</sub> bei 36 Freiwilligen über 6 Wochen zu einer signifikanten Abnahme des Körperfettanteils sowie des Leptin- und Insulin-spiegels [58].

#### 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (Sibutramin)

Sibutramin ist ein Wirkstoff, der die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin hemmt. Seit einigen Jahren erfolgt der pharmakologische Einsatz dieser Substanz in der Langzeit-Adipositas-therapie [59]. In zahlreichen Studien wurde der gewichtsreduzierende Effekt nachgewiesen. Sibutramin kann eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz hervorrufen (sympathomimetische Wirkung) und sollte daher nicht bei hypertensiven Patienten eingesetzt werden. Zu weiteren häufigen Nebenwirkungen der 5-HT-Wiederaufnahmehemmer zählen Kopfschmerzen, trockener Mund, Obstipation und Schlaflosigkeit [60]. Im Vergleich zu Psychostimulantien wie Amphetamine zeigt Sibutramin kein Suchtpotential.

#### Andere (Beispiele)

- PYY: Auf den Effekt einer PYY-Infusion auf die Kalorienaufnahme beim Menschen wurde bereits eingegangen.
- Endogene Cannabinoide: Sie wirken über CB1-Rezeptoren (s.o.). Ein Antagonist dieses Rezeptors (Rimonabant) supprimiert die Nahrungsaufnahme in genetisch und nahrungsabhängig adipösen Mäusen [61]. In der multizentrischen RIO-LIPIDS-Studie bei 1033 Adipösen zeigte die Rimonabant-Gruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Gewichtsreduktion sowie Verbesserung des Lipidprofils [62].
- GLP-1: Eine Metaanalyse zu den Effekten von GLP-1 bei Menschen kam zu dem Schluß, daß Infusionen mit diesem GI-Hormon zu einer Reduktion der Energieaufnahme führen können [63].
- CCK wirkt als Sättigungsfaktor (s.o.) über CCK-A-(CCK1R) Rezeptoren an afferenten vagalen Nervenfasern. Derzeit sind Phase-II-Studien mit oral-aktiven CCK-Agonisten im Laufen [64].

### 2. Reduktion der Fettaufnahme im Darm

#### Orlistat

Während der Verdauung werden im Darm Triglyzeride durch Lipasen zu freien Fettsäuren und Monoglyzeriden gespalten. Orlistat hemmt die Aktivität der pankreatischen Lipase [65]. In Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit reduziert Orlistat daher die Verdauung von zirka einem Drittel des Nahrungsfetts, welches dann im Stuhl ausgeschieden wird. Dies führt zwangsläufig zu einer verminderten Aufnahme von Nahrungskalorien. Bei einer Orlistat-Therapie sollte auf eine adäquate Versorgung mit fettlöslichen Vitaminen geachtet werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden.

### 3. Stimulation der Thermogenese

Es ist bekannt, daß durch eine Aktivierung von  $\beta_3$ -Rezeptoren des Sympathikus im braunen Fettgewebe die Thermogenese und damit der Energieverbrauch gesteigert wird. Braunes Fettgewebe kommt reichlich bei Nagetieren, aber auch bei neugeborenen Babys vor, atrophiert jedoch im Erwachsenenalter. Verantwortlich für diese Art der Thermogenese sind Entkopplungsproteine in Mitochondrien des braunen Fettgewebes (UCP1). Diese entkoppeln die „Verbrennung“ von Lipiden und die Bildung von ATP, so daß die freiwerdende Energie einfach in Wärme umgesetzt wird [66]. Braunes Fettgewebe kommt beim erwachsenen Menschen kaum bzw. nicht vor, Entkopplungsproteine jedoch schon. Diese außerhalb des braunen Fettgewebes lokalisierten Proteine werden als UCP2 und UCP3 bezeichnet. UCP2 ist im Organismus weit verbreitet, wohingegen UCP3 fast ausschließlich auf den Skelettmuskel beschränkt ist. Da das „thermogenste“ Organ des Menschen mit ca. 40 % Anteil an der Körpermasse der Skelettmuskel ist, ist die Aktivierung des UCP3-Proteins ein theoretischer Ansatzpunkt zur Steigerung des Energieverbrauchs bei Adipositas. So zeigten Untersuchungen bei Pima-Indianern eine Korrelation zwischen UCP3 im Skelettmuskel und Energieverbrauch [67]. Des weiteren litten einige Individuen mit einer Mutation des UCP3-Gens an schwerer Adipositas und Typ-II-Diabetes.

### 4. Beeinflussung der Fettspeicherung und des Fettgewebes

Neueste Forschungsergebnisse zeigten, daß nukleäre Rezeptoren [68], vor allem der Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) eine wichtige Rolle bei der Differenzierung von Adipozyten im Fettgewebe spielen. Menschen mit einer Mutation im PPAR $\gamma$ -Gen zeigen eine Lipodystrophie und eine Insulinresistenz [69]. Denkbar wäre



daher eine pharmakologische Modifizierung der PPAR $\gamma$ -Funktion. Möglicherweise ist dieser Rezeptor auch bei der Aktivierung von UCP-Proteinen beteiligt, so daß dies ein anderer Ansatzpunkt wäre. Ein weiterer Ansatzpunkt könnte eine Beeinflussung des PPAR $\delta$ , der vor allem für die Fettverbrennung und die adaptive Thermogenese wichtig ist, sein. Tierversuche zeigten, daß PPAR $\delta$ -defiziente Mäuse zu Übergewicht neigen [70] und daß PPAR $\delta$ -Agonisten signifikant die Gewichtszunahme von Mäusen hemmen, die eine fettreiche Diät erhalten haben [69].

## Fazit

Sehr viele pharmakologische Wirkstoffe für die Adipositas-therapie sind noch in Entwicklung bzw. befinden sich in einem vorklinischen Stadium. Nur wenige Medikamente sind im Einsatz und diese Diskrepanz zeigt, wie mannigfaltig der Prozeß der Energiehomöostase ist. Die Herausforderung liegt darin, zentral wirkende Substanzen zu finden, die einerseits Mahlzeitgröße und -frequenz reduzieren und andererseits in einem Zustand sind, die Freude am Essen zu erhalten. Gleichzeitig sollte die Thermogenese gesteigert werden, ohne verschiedene Nebeneffekte bzw. kompensatorische Mechanismen zu stimulieren. Zusätzlich wäre es wünschenswert, daß neue Wirkstoffe für die Therapie der Adipositas nicht nur Gewichtsverluste herbeiführen, sondern auch metabolische und kardiovaskuläre Funktionen verbessern. Die Mehrheit der adipösen Patienten wird wahrscheinlich eine Kombination von verschiedenen Pharmaka benötigen, um den therapeutischen Gewinn zu vergrößern.

Die Erforschung von physiologischen Mechanismen in der Regulation der Nahrungsaufnahme wird die Zukunft noch weiterhin beschäftigen, um nicht nur effektive Medikamente im „War against Obesity“ zu entwickeln, sondern Präventionsmaßnahmen verstärkt zu fördern.

### Abkürzungsverzeichnis:

AGRP	Agouti-Related-Peptide
ARC	Ncl. arcuatus
CART	Cocain- und Amphetamin-regulierendes Transkript
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DMH	Dorsomedialer Hypothalamus
LH	Lateraler Hypothalamus
MCH	Melanin-concentrating Hormon
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes Hormon
NPY	Neuropeptid Y
POMC	Proopiomelanocortin
PVH	Paraventriculärer Hypothalamus
PYY	Peptid YY
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
VMH	Ventromedialer Hypothalamus

### Literatur:

- Teitelbaum P, Stellar E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science* 1954; 120: 894–5.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–71.
- Appleyard S. Encyclopedia of Hormones. Appetite Regulation, *Neuroendocrinol.* N. A. Henry HL, Academic Press 2003; 1: 171–9.
- Haupt KA. Gastrointestinal factors in hunger and satiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1982; 6: 145–64.
- Bray GA. Static theories in a dynamic world: a glucodynamic theory of food intake. *Obes Res* 1996; 4: 489–92.
- Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ. Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 1969; 222: 282–4.
- Nicolaidis S, Even PC. The ischymetric control of feeding. *Int J Obes* 1990; 14 (Suppl 3): 35–49; Discussion 50–2.
- Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 963–77.
- Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G183–8.
- Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG. The gut and food intake: an update for surgeons. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 556–67.
- Stanley S, Wynne K, Bloom S. Gastrointestinal satiety signals III. Glucagon-like peptide 1, oxyntomodulin, peptide YY, and pancreatic polypeptide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G693–7.
- Dowling RH. Glucagon-like peptide-2 and intestinal adaptation: an historical and clinical perspective. *J Nutr* 2003; 133: 3703–7.
- Geary N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. *Physiol Behav* 2004; 81: 719–33.
- Hagemann D, Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE. [Appetite regulation by ghrelin – a novel neuro-endocrine gastric peptide hormone in the gut-brain-axis]. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 929–36.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650–4.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941–8.
- Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122–5.
- Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, Schwartz MW. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest* 1993; 92: 1824–30.
- Coleman DL, Eicher EM. Fat (fat) and tubby (tubby): two autosomal recessive mutations causing obesity syndromes in the mouse. *J Hered* 1990; 81: 424–7.
- Kapeller R, Moriarty A, Strauss A, Stubdal H, Theriault K, Siebert E, Chickering T, Morgenstern JP, Tartaglia LA, Lillie J. Tyrosine phosphorylation of tub and its association with Src homology 2 domain-containing proteins implicate tub in intracellular signaling by insulin. *J Biol Chem* 1999; 274: 24980–6.
- Arch JR. Lessons in obesity from transgenic animals. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 867–75.
- Schwartz MW, Boyko EJ, Kahn SE, Ravussin E, Bogardus C. Reduced insulin secretion: an independent predictor of body weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1571–6.
- Gerozissis K, Rouch C, Nicolaidis S, Orosco M. Brain insulin response to feeding in the rat is both macronutrient and area specific. *Physiol Behav* 1999; 66: 271–5.
- Reda TK, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res* 2002; 10: 1087–91.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
- Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 267–85.
- Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Stricker-Krongrad A, Jeanrenaud B. The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese fa/fa rats. Reduced sensitivity compared with lean animals. *Diabetes* 1996; 45: 1446–50.
- Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, Schnabel D, Gruters-Kieslich A, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000; 43: 438–42.
- Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283–306.
- Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Jr., Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378–83.
- Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (Suppl 5): S56–62.

32. Tritos NA, Maratos-Flier E. Two important systems in energy homeostasis: melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides* 1999; 33: 339–49.
33. Sakurai T. Roles of orexins in the regulation of feeding and arousal. *Sleep Med* 2002; 3 (Suppl 2): S3–9.
34. Vrontakis ME. Galanin: a biologically active peptide. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002; 1: 531–41.
35. Bodnar RJ. Endogenous opioids and feeding behavior: a 30-year historical perspective. *Peptides* 2004; 25: 697–725.
36. Harrold JA, Williams G. The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br J Nutr* 2003; 90: 729–34.
37. Ellacott KL, Cone RD. The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 395–408.
38. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131–41.
39. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentjes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348: 1096–103.
40. Kuhar MJ, Adams S, Dominguez G, Jaworski J, Balkan B. CART peptides. *Neuropeptides* 2002; 36: 1–8.
41. Sahu A, Carraway RE, Wang YP. Evidence that neurotensin mediates the central effect of leptin on food intake in rat. *Brain Res* 2001; 888: 343–7.
42. Wilding JP, Gilbey SG, Bailey CJ, Batt RA, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Increased neuropeptide-Y messenger ribonucleic acid (mRNA) and decreased neurotensin mRNA in the hypothalamus of the obese (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 1993; 132: 1939–44.
43. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000; 16: 837–42.
44. Blundell JE. Serotonin and the biology of feeding. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 155S–159S.
45. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542–6.
46. Tripp A, Ludvik B. Medikamentöse Therapie der Adipositas. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 320–8.
47. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 247–54.
48. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 2003; 4: 25–42.
49. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2462–9.
50. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2616–21.
51. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii-iv, 1–182.
52. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903–8.
53. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hijarunguru A, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4652–7.
54. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, Weiss SR, McIlwain HH, Heymsfield SB, Bray GA, Roberts WG, Heyman ER, Stambler N, Heshka S, Vicary C, Guler HP. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA* 2003; 289: 1826–32.
55. Benoit SC, Schwartz MW, Lachey JL, Hagan MM, Rushing PA, Blake KA, Yagaloff KA, Kurylko G, Franco L, Danhoo W, Seeley RJ. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *J Neurosci* 2000; 20: 3442–8.
56. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 2000; 106: 253–62.
57. Barb CR, Robertson AS, Barrett JB, Kraeling RR, Houseknecht KL. The role of melanocortin-3 and -4 receptor in regulating appetite, energy homeostasis and neuroendocrine function in the pig. *J Endocrinol* 2004; 181: 39–52.
58. Fehm HL, Smolnik R, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Born J. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin (4–10) decreases body fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1144–8.
59. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 994–1003.
60. Kaya A, Aydin N, Topsever P, Filiz M, Öztürk A, Dagar A, Kilinc E, Ekmekcioglu C. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 582–7.
61. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822–5.
62. Despres J. Rio-Lipids Trial. Weight reducing and metabolic effects of rimonabant in overweight/obese patients with untreated dyslipidemia. Presentation Sanofi 2004.
63. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4382–9.
64. Szewczyk JR, Laudeman C. CCK1R agonists: a promising target for the pharmacological treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003; 3: 837–54.
65. Foxcroft DR, Milne R. Orlistat for the treatment of obesity: rapid review and cost-effectiveness model. *Obes Rev* 2000; 1: 121–6.
66. Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 946–65.
67. Schrauwen P, Xia J, Walder K, Snitker S, Ravussin E. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1242–5.
68. Ferre P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 1): S43–50.
69. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004; 10: 355–61.
70. Wang YX, Lee CH, Tjep S, Yu RT, Ham J, Kang H, Evans RM. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003; 113: 159–70.