

## Το Νευροπεπτίδιο Υ ως ρυθμιστής της όρεξης και ο ρόλος του στην παχυσαρκία

Ε. Καρλάφτη

### Περίληψη

Η παχυσαρκία αποτελεί μία σύγχρονη νόσο που τείνει να λάβει διαστάσεις πανδημίας. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι περίπλοκοι και αλληλεπικαλυπτόμενοι, ενώ ταυτόχρονα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ο μηχανισμός διατήρησης της ενεργειακής ομοιοστασίας αποτελείται από την κεντρική και την περιφερική μοίρα και η επικοινωνία τους γίνεται, κυρίως μέσω των νευροπεπτιδίων. Τα νευροπεπτίδια διακρίνονται ανάλογα με τη δράση τους σε ορεξιογόνα και ανορεξιογόνα, κεντρικά και περιφερικά. Το σημαντικότερο κεντρικό ορεξιογόνο πεπτίδιο είναι το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), το οποίο διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στον μηχανισμό της ενεργειακής ομοιοστασίας, κυρίως μέσω ρύθμισης της θερμογένεσης στον λιπώδη ιστό. Παράλληλα το NPY, πέραν της ρύθμισης της θερμογένεσης, συμμετέχει στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού.

### Ορισμός παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής του ισοζυγίου ενέργειας, δηλαδή της προσλαμβανόμενης (πρόσληψη τροφής) και της καταναλισκόμενης ενέργειας. Έτσι, λοιπόν, όταν η προσλαμβανόμενη ενέργεια είναι μεγαλύτερη από την ενέργεια που καταναλώνεται, υπάρχει αποθήκευση ενέργειας, δηλαδή αύξηση του σωματικού βάρους, ιδιαίτερα του λιπώδους ιστού<sup>1</sup>.

### Παθοφυσιολογία παχυσαρκίας

Για τη διερεύνηση των μηχανισμών της παχυσαρκίας, οι έρευνες αρχικά στράφηκαν στην περιεκτικότητα των τροφών και κυρίως στο λίπος και τους υδατάνθρακες<sup>2</sup>. Με την πάροδο των ετών όμως, έχει βρεθεί ο μηχανισμός διατήρησης της ενεργειακής ομοιοστασίας, που αποτελείται κυρίως από την περιφερική μοίρα, τον λιπώδη ιστό, και την κεντρική, τον υποθάλαμο.

Ο λιπώδης ιστός είναι ένας μεγάλος ενδοκρινής αδένας, που εκκρίνει πεπτιδικές και μη πεπτιδικές ορμόνες και επικοινωνεί με το ΚΝΣ, μέσω της λεπτίνης, επηρεάζοντας έτσι την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας<sup>3</sup>.

Εκτός από το ΚΝΣ και τον λιπώδη ιστό, και άλλα όργανα συμμετέχουν στην ενεργειακή ομοιόσταση. Το γαστρεντερικό σύστη-

μα (στόμαχος, ήπαρ, πάγκρεας) στέλνει σήματα κορεσμού, τα οποία παρέχουν πληροφορίες για την ποσότητα και την ποιότητα της τροφής που προσλαμβάνεται. Σ' αυτή τη διαδικασία, εμπλέκονται η γκρελίνη, η χολοκυστοκίνη, το πεπτίδιο YY (PYY) και το γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 (GLP-1)<sup>4</sup>. Τα σήματα, λοιπόν, από το γαστρεντερικό, μαζί με τα σήματα που προέρχονται από το λίπος (λιπώδη σήματα) καταλήγουν στον εγκέφαλο. Πιο συγκεκριμένα, τα νευρικά σήματα από το γαστρεντερικό σύστημα καταλήγουν στον οπίσθιο εγκέφαλο, ενώ τα λιπώδη σήματα τον υποθάλαμο. Η απάντηση του εγκεφάλου στα ορμονικά αυτά ερεθίσματα γίνεται διαμέσου οδών όπου συμμετέχουν νευροπεπτίδια και το ANS<sup>5</sup>.

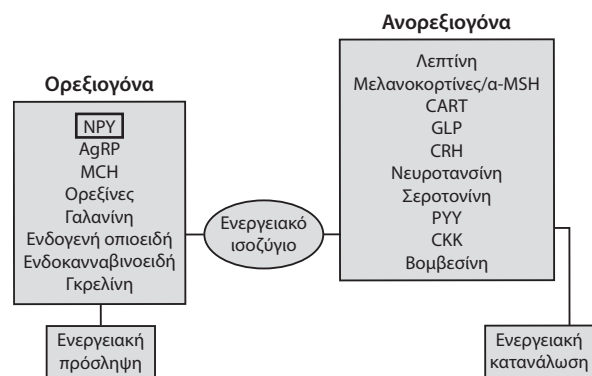
## Νευροπεπτίδια

Πλην της λεπτίνης, της ινσουλίνης και της χολοκυστοκινίνης, που ενέχουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης του οργανισμού, εμπλέκονται και άλλα πεπτίδια που παράγονται είτε κεντρικά (υποθάλαμος), είτε περιφερικά (λιπώδης ιστός, πάγκρεας, γαστρεντερικό σύστημα). Ανάλογα, δε, με τη δράση τους χωρίζονται σε ορεξιογόνα και ανορεξιογόνα (Εικ. 1)<sup>1</sup>.

Στα κυριότερα ορεξιογόνα πεπτίδια ανήκουν το NPY, η μελανοτροπός ορμόνη (MCH), οι ορεξίνες, το Αγκουτί-σχετιζόμενο πεπτίδιο (AgRP), η γαλανίνη, τα ενδογενή οπιοειδή, τα ενδοκανναβινοειδή και η γκρελίνη, ενώ τα ανορεξιογόνα είναι οι μελανοκορτίνες και κυρίως η α-μελανοκορτίνη (α-MSH), ο ρυθμιστής της μεταγραφής της κοκαΐνης-αμφεταμίνης (cocaineandamphetamineregulatedtranscript – CART), τα γλουκαγονόμορφα

πεπτίδια (GLP), η φλοιοτρόπος ορμόνη (CRH), η νευροτενσίνη, το πεπτίδιο YY, η αμυλίνη και η βομβεσίνη<sup>6,7</sup>.

Τα καταβολικά ή ανορεξιογόνα πεπτίδια, τα οποία διεγείρονται από τη λεπτίνη και την ινσουλίνη, προάγουν την απώλεια βάρους μέσω ελάττωσης της λήψης τροφής και αύξησης της ενεργειακής κατανάλωσης. Τα αναβολικά ή ορεξιογόνα πεπτίδια, που καταστέλλονται από τη λεπτίνη και την ινσουλίνη, ευοδώνουν διαδικασίες αύξησης του βάρους, αφού αυξάνουν την πρόσληψη τροφής και ελαττώνουν την ενεργειακή κατανάλωση. Τα νευροπεπτίδια διακρίνονται επίσης, ανάλογα με τους νευρώνες που εκφράζονται. Έτσι, υπάρχουν τα πεπτίδια που εκφράζονται σε νευρώνες και η δραστηριότητά τους εξαρτάται απευθείας από τη λεπτίνη και την ινσουλίνη (νευρώνες πρώτης τάξεως) και εκείνα που εκφράζονται σε νευρώνες που ρυθμίζονται από ερεθίσματα που προέρχονται από τους νευρώνες πρώτης τάξεως (νευρώνες δευτέρας τάξεως). Οι νευρώνες πρώτης τάξεως, στόχοι της λεπτίνης και της ινσουλίνης, παράγουν το καταβολικό νευροπεπτίδιο POMC (προ-οποιο-μελανοκορτίνη) και τα αναβολικά NPY/AgRP και βρίσκονται στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (ARC), εκφράζουν σήματα των υποδοχέων της ινσουλίνης και της λεπτίνης και απαντούν άμεσα σε κάθε μεταβολή των ορμονών αυτών, μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα των POMC και NPY/AgRP<sup>8,9</sup>. Μεταβολές των νευρώνων πρώτης τάξεως μεταφέρουν πληροφορίες που προωθούνται και στη συνέχεια υφίστανται επεξεργασία σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου υπεύθυνες για την όρεξη και την ενεργειακή κατανάλωση. Οι περιοχές αυτές [νευρώνες δευτέρας τάξεως: Παρακοιλιακός πυρήνας υποθαλάμου (PVN – paraventricular nucleus of hypothalamus), Μεσοραχιαίος πυρήνας υποθαλάμου (DMH – dorsomedial hypothalamus), Πλευρική υποθαλαμική περιοχή (LHA – lateral hypothalamic area), Μεσοκοιλιακός πυρήνας υποθαλάμου (VMH – ventromedial hypothalamus), Πυρήνας μονήρους δεσμίδας (NST – nucleus tractus solitaries)] είναι υπεύθυνες για την παραγωγή πλήθους ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων πεπτιδίων (MCH, ορεξίνες, γαλανίνη, ενδογενή οπιοειδή, ενδοκανναβινοειδή, GLP, CRH, νευροτενσίνη, πεπτίδιο YY) που μεταφέρουν το μήνυμα της ενεργειακής κατάστασης του οργανισμού και αλληλεπιδρούν ώστε αυτή να παραμένει σταθερή<sup>10,11</sup>.



**Εικόνα 1.** Νευροπεπτίδια που εμπλέκονται στο ενεργειακό ισοζύγιο (τροποποίηση από βιβλ. 1).

## NPY

Το NPY είναι ένα κεντρικό ορεξιογόνο νευροπεπτίδιο και ανήκει μαζί με τα πεπτίδια YY (PYY) και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP), στην οικογένεια των παγκρεατικών πεπτιδίων, τα οποία διανέμονται τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα<sup>11</sup>. Το NPY αποτελείται από 36 αμινοξέα και απομονώθηκε αρχικά από τον εγκέφαλο χοίρου<sup>12</sup>. Το όνομά του προέρχεται από τα δύο υπολειμματικά άκρα της τυροσίνης, που βρίσκονται στα δύο άκρα του, NH<sub>2</sub>-και-COOH – αφού η περιεκτικότητα της τυροσίνης στο πλήρες NPY1-36 μόριο είναι υψηλή<sup>13</sup>.

### Υπότυποι υποδοχέων του NPY

Έχουν ταυτοποιηθεί πέντε υπότυποι υποδοχέων του NPY, που συνδέονται με G πρωτεΐνες, οι Y1, Y2, Y4, Y5 και Y6<sup>14,15</sup>. Οι υποδοχείς Y1 (Y1 Receptor – Y1R), Y2R, και Y5R συνδέονται κυρίως με το NPY και PYY, ενώ ο Y4R κυρίως με το PP. Oy6R είναι ανενεργός στα περισσότερα θηλαστικά και λειτουργεί μόνο στα τρωκτικά και τους λαγούς<sup>16,17</sup>.

### Υποδοχείς NPY Y1

Οι υποδοχείς Y1 ανευρίσκονται στον νωτιαίο μυελό, τον ιππόκαμπο, τους αμυγδαλωτούς πυρήνες, τον μαστοειδή πυρήνα, τους PVN, DMH, VMH, ARC και NST<sup>14</sup>. Ο Y1 υποδοχέας διεγείρει τη λήψη τροφής, συνδέεται με την υπερφαγία<sup>18</sup>, συμμετέχει στη ρύθμιση πολλών ορμονών, στη ρύθμιση του συναισθήματος καθώς και στην απάντηση του οργανισμού στο στρες<sup>19</sup>. Παρουσιάζει αναβολική δράση όταν τα επίπεδα του NPY είναι αυξημένα στον ARC, ενώ σε συνθήκες αντίστασης της λεπτίνης ο ανταγωνισμός του βελτιώνει την παχυσαρκία<sup>20</sup>. Επιπλέον, ο Y1 υποδοχέας συνδέεται με τη φυσική δραστηριότητα και την ανταλλαγή αναπνευστικών αερίων<sup>21</sup>.

Περιφερικά, Y1 υποδοχείς έχουν εντοπιστεί σε λιποκύτταρα και οστεοβλάστες<sup>22</sup>. Η παρουσία τους στην περιφέρεια συνδέεται με προστασία από την παχυσαρκία, που έγκειται στην αυξημένη ενεργειακή δαπάνη και στην οξείδωση των λιπιδίων, ιδιαίτερα όταν η διατροφή είναι υψηλή σε λιπαρά, χωρίς όμως να διευκρινίζεται ο βαθμός της επίδρασης του υποδοχέα<sup>23</sup>. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ο υποδοχέας Y1 διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας του λιπώδους ιστού και της λιπογένεσης<sup>22,23</sup>.

Ταυτόχρονα, οι Y1 υποδοχείς παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης των οστών, η οποία σχετίζεται και εξαρτάται από την ομοιόσταση του λιπώδους ιστού, που επίσης ρυθμίζεται από το σύστημα NPY<sup>20</sup>. Μελέτες σε ποντίκια, έδειξαν ότι ο αποκλεισμός των Y1 υποδοχέων αυξάνει την οστική μάζα, στοιχείο που ανοίγει νέες προοπτικές στη φαρμακευτική έρευνα για τη βελτίωση της οστικής μάζας<sup>24</sup>. Επιπλέον, οι Y1 υποδοχείς, σε συνεργασία με τους Y2 υποδοχείς, σχετίζονται με τον έλεγχο καταστάσεων φόβου<sup>25</sup>.

### Υποδοχείς NPY Y2

Οι Y2 υποδοχείς ανευρίσκονται στον εγκεφαλικό φλοιό, τον ιππόκαμπο, το ραβδωτό σώμα, και τον επικλινή πυρήνα<sup>26</sup>. Μελέτες σε ποντίκια δείχνουν ότι οι Y2 υποδοχείς κεντρικά σχετίζονται με την αναζήτηση και αποθήκευση τροφής, επηρεάζουν την αντίληψη της γεύσης, ενώ στην περιφέρεια ανευρίσκονται στα κύτταρα του σπλαγγχνικού λιπώδους ιστού και ενεργοποιούνται από την πτωχή σε πρωτεΐνες διαίτα, αυξάνοντας την κοιλιακή παχυσαρκία και τη δυσανεξία στη γλυκόζη<sup>26,27</sup>. Επιπλέον, συσχετίστηκε το γονίδιο NPY2R και ο πολυμορφισμός Leu7Pro του γονιδίου NPY με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2<sup>28,29</sup>, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας<sup>30</sup> και αθηρωμάτωσης των αρτηριών<sup>31</sup>.

### Υποδοχείς NPY Y4

Οι Y4 υποδοχείς του NPY ανευρίσκονται κεντρικά, κυρίως στον υποθάλαμο και περιφερικά στους σκελετικούς μυς, στις στεφανιαίες αρτηρίες, στο κόλον, στο λεπτό έντερο, στο πάγκρεας, στον προστάτη, στη μήτρα, αλλά και στους πνεύμονες<sup>32</sup>. Η ενεργοποίηση των Y4 υποδοχέων από το PP στο εγκεφαλικό στέλεχος εμπλέκεται στη ρύθμιση πεπτικών διαδικασιών, όπως η έκκριση γαστρικού υγρού και η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, μέσω χολινεργικών μηχανισμών<sup>33</sup>.

### Υποδοχείς NPY Y5

Ο Y5 υποδοχέας διεγείρει τη λήψη τροφής και ανευρίσκεται κυρίως στον LHA<sup>14</sup>. Το πλήθος των Y5 μειώνεται σε περιόδους αστίας, γεγονός που μπορεί να ερμηνεύεται από την αντιδραστική μεί-

ωση των υποδοχέων που αντιρροπεί την προσφορά αυξημένων ποσοτήτων NPY, το οποίο αυξάνει σε περιόδους μείωσης της λήψης τροφής<sup>14,15</sup>.

### Υποδοχείς NPY γ6

Ο υποδοχέας γ6 φαίνεται να είναι λειτουργικός μόνο σε ποντικούς και κουνέλια<sup>34</sup>. Μελέτες σε ποντικούς τον συνδέουν με την αυξητική ορμόνη (GH) και τον κικαδίο ρυθμό<sup>35</sup>, ενώ εκφράζεται στον όρχι, χωρίς καμία προφανή επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία των ποντικών<sup>36</sup>.

### Έκφραση του NPY και ρύθμιση λήψης τροφής

Κεντρικά, το NPY εκφράζεται σε πολλές περιοχές όπως ο υποθάλαμος (κυρίως οι πυρήνες ARC, PVN, VMH, DMH, LHA), οι αμυγδαλωτοί πυρήνες, ο ιππόκαμπος, ο NST και ο νωτιαίος μυελός<sup>37</sup>, ενώ ταυτόχρονα υψηλή έκκριση έχει παρατηρηθεί στα επινεφρίδια<sup>38</sup>. Στην περιφέρεια, το NPY έχει βρεθεί σε κύτταρα περιφερικών ιστών, συμπεριλαμβανομένου του λιπώδους ιστού και των οστών<sup>39,40</sup>, στο ήπαρ, σε σκελετικούς μυς, σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, στο πάγκρεας, στο κόλον, στο λεπτό έντερο, στον προστάτη και στις στεφανιαίες αρτηρίες, υποδεικνύοντας έναν ποικίλο ρόλο του NPY, που δεν περιορίζεται στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας, αλλά επεκτείνεται και σε άλλες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, της έκκρισης ορμονών, του κικαδίου ρυθμού, λειτουργιών του καρδιαγγειακού και ανοσοποιητικού συστήματος και της εξέλιξης σε ουσίες<sup>20</sup>.

Οι νευρώνες του NPY συνεκφράζουν το AgRP καθώς και τον νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ενώ οι νευρώνες που εκφράζουν την POMC επίσης συνεκφράζουν την CART<sup>41</sup>. Η POMC διεγείρει την α-MSH, ένα ανορεξιογόνο πεπτίδιο, το οποίο δρα στους MC3/4 υποδοχείς που αναστέλλουν την πρόσληψη τροφής. Οι νευρώνες NPY, GABA και AGRP ελέγχουν τη λειτουργία των νευρώνων POMC μέσω άμεσων και έμμεσων οδών. Έτσι, οι νευρώνες NPY αναστέλλουν τους νευρώνες POMC, είτε άμεσα με την ενεργοποίηση του υποδοχέα Y ή μέσω απελευθέρωσης του GABA<sup>42</sup>. Στην έμμεση οδό, το NPY συναποθηκεύεται με τον νευροδιαβιβαστή AgRP, έναν ενδογενή ανταγωνιστή της α-MSH, και δρα στους MC3/4 υποδοχείς σε νευρώνες-στόχους, αλ-

λά και σε άλλες περιοχές του υποθαλάμου, ιδίως στον PVN, και ανταγωνίζεται την ανορεξιογόνο δράση της α-MSH<sup>43</sup>. Το GABA που εκλύουν οι NPY/AgRP νευρώνες δρα κατασταλτικά όχι μόνο στους POMC νευρώνες, αλλά και στους PVH OXT νευρώνες και σε νευρώνες εντός της L-PBN<sup>42</sup>. Οι PVH νευρώνες που εκφράζουν PACAP/TRH εκκρίνουν γλουταμικό, το οποίο διεγείρει τους NPY/AgRP νευρώνες. Ταυτόχρονα, υπάρχουν λειτουργικές συνδέσεις μεταξύ των NPY/AgRP/PVH νευρώνων, που εκφράζουν CRH/AVP, αλλά η λειτουργία τους δεν έχει τεκμηριωθεί<sup>36</sup>.

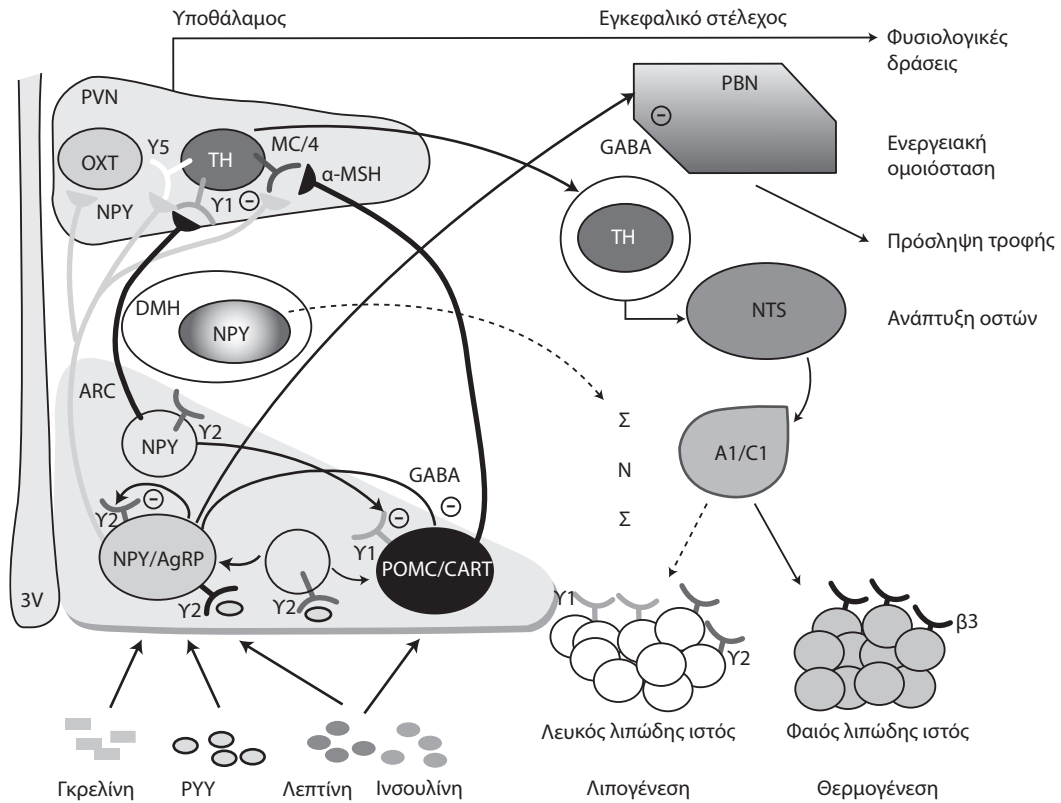
Ο έλεγχος της ομοιόστασης της ενέργειας καθορίζεται από την έκκριση του NPY, της λεπτίνης, της ινσουλίνης και της γκρελίνης και δευτερογενώς από την έκκριση άλλων περιφερικών νευροπεπτιδίων (Εικ. 2)<sup>44</sup>. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αναστέλλουν τη νευρωνική δραστηριότητα των NPY/AgRP νευρώνων, ενώ ταυτόχρονα ενισχύουν τη νευρωνική δραστηριότητα των POMC/CART νευρώνων, οι οποίοι αναστέλλουν την πρόσληψη τροφής<sup>36,45</sup>. Αντιθέτως, η γκρελίνη, η οποία εκκρίνεται από τον στόμαχο και τον δωδεκαδάκτυλο, ενεργοποιεί τους νευρώνες NPY/AgRP στον ARC, ενισχύοντας την πρόσληψη τροφής<sup>46</sup>.

Η σύνθεση και έκκριση του NPY αυξάνει σε περιόδους ενεργειακής έλλειψης όπως η μειωμένη παροχή τροφής ή αυξημένων απαιτήσεων σε ενέργεια. Έτσι, οι νευρώνες του ARC παράγουν NPY, ώστε να αποκατασταθεί η ενεργειακή ισορροπία σε καταστάσεις ενεργειακής έλλειψης<sup>47,48</sup>. Αντίθετα, στην παχυσαρκία που οφείλεται σε οικειοθελή αύξηση της λήψης τροφής (όχι αντιρροπιστική), δεν παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα των ARC νευρώνων που παράγουν NPY, ενώ υπάρχουν ενδείξεις μείωσης αυτής της δραστηριότητας, σε μία προσπάθεια πιθανότατα του οργανισμού να μειώσει την περιττή αποθήκευση ενέργειας<sup>7</sup>.

Μία κύρια οδός, με την οποία το NPY του ARC, αλλά και του DMH, ρυθμίζει το ενεργειακό ισοζύγιο, μέσω του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ), είναι η ρύθμιση της θερμογένεσης και η επίδραση, τόσο στον λευκό λιπώδη ιστό, (WAT – white adipose tissue) όσο και στον φαιό λιπώδη ιστό (BAT – brown adipose tissue) (Εικ. 3)<sup>20</sup>.

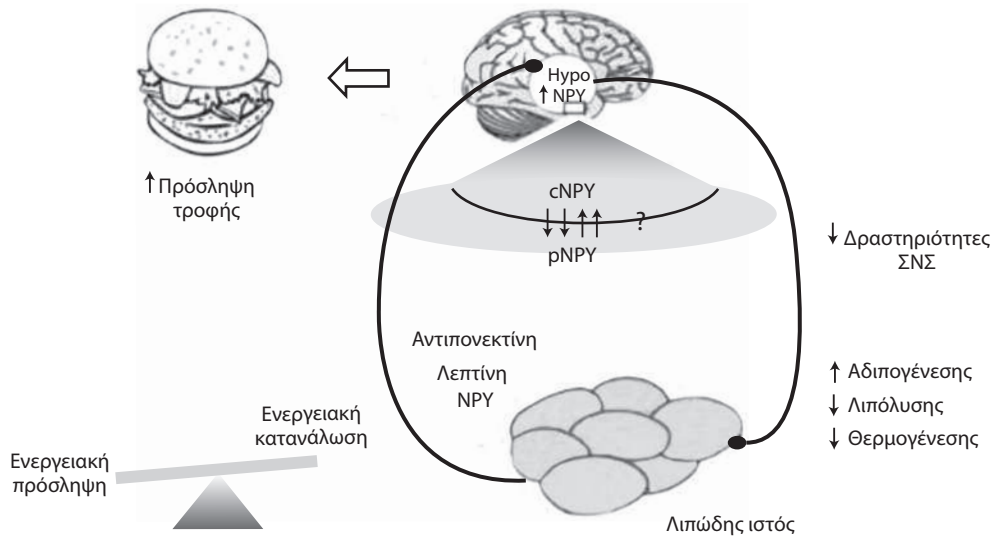
Πιο συγκεκριμένα, το NPY επηρεάζει τον μεταβολισμό του WAT: α) μέσω νευροενδοκρινικών οδών, αφού συναποθηκεύεται με νορεπινεφρίνη





**Εικόνα 2.** Η αλληλεπίδραση του NPY και των υποδοχέων του, που αφορά την ομοίωση του οργανισμού (τροποποίηση από βιβλ. 20).

3 V, Τρίτη Κοιλία; ARC, Τοξοειδής πυρήνας; TH, Υδροξυλάση της τυροσίνης; PVN, Παρακοιλιακός πυρήνας; NTS, Πυρήνας μονήρους δεσμίδας; DMH, Μεσοραχιαίος πυρήνας υποθάλαμου; AgRP, Αγριτί-σχετιζόμενο πεπτιδίο; POMC, προ-οπιομελανοκορτίνη; CART, Ρυθμιστής της μεταγραφής της κοκαΐνης-αμφεταμίνης; GABA, γ-αμινοβουτυρικό οξύ; α-MSH, α-Μελανοκορτίνη; OXT, Οξυτοκίνη.



**Εικόνα 3.** Ο ρόλος του NPY στο ενεργειακό ισοζύγιο (τροποποίηση από βιβλ. 20).

NPY: NPY στο ΚΝΣ; rNPY: Περιφερικό NPY; Hypo: Υποθάλαμον.

(NE) και εκκρίνεται μέσω νευρώνων του ΣΝΣ, β) μέσω αυτοκρινών οδών, με μηχανισμό που εμπλέκει ώριμα λιποκύτταρα, γ) μέσω παρακρινούς οδού, η οποία αφορά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>49</sup>, δ) μέσω ενδοκρινικών οδών, που αφορούν αιμοπετάλια αιμοφόρων αγγείων ή τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>50</sup>.

Το NPY συνυπάρχει μέσα στον τερματικό νευρώνα με NE και τριφωσφορική αδενοσίνη στις μεταγαγγλιακές ίνες του ΣΝΣ σε όλο το σώμα, και εκλύεται σε ποσότητες ανάλογες με την ένταση της διέγερσης του ΣΝΣ<sup>51</sup>. Η αύξηση του NPY στον υποθάλαμο καταστέλλει την απελευθέρωση κατεχολαμινών, κυρίως NE, μέσω του ΣΝΣ, και ως εκ τούτου μειώνεται η λιπόλυση που σχετίζεται με την cAMP-PKA, μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων<sup>52</sup>. Από την άλλη πλευρά, το NPY που υπάρχει στην περιφέρεια διεγείρει τη λιπογένεση, στην οποία μεσολαβούν οι ERK (Extracellular Regulated Kinases)<sup>53</sup>. Η μείωση του τόνου του ΣΝΣ αντισταθμίζεται από τις κατεχολαμίνες, κυρίως την αδρεναλίνη, η οποία διεγείρει την αδιπογένεση, πιθανόν μέσω ρύθμισης του NPY<sup>54</sup>.

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό και υπερτροφία των κυττάρων του WAT, ιδιαίτερα στο σπλαγχνικό λίπος, αλλά και αλλαγές στη δραστηριότητα του ΣΝΣ, που αφορούν την αύξηση της αποθήκευσης των λιπιδίων και τη μειωμένη οξειδωση<sup>55-57</sup>.

Στην περιφέρεια, το NPY δεσμεύεται στους Y1, Y2 και Y5 υποδοχείς και δρα στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (β1, β2 και β3), αυξάνοντας τη συγγένειά τους με τις G-πρωτεΐνες, γεγονός που οδηγεί στην αναστολή της παραγωγής της αδενυλικής κυκλάσης (AC) και του κυκλικού AMP (cAMP)<sup>55-56</sup>. Τα μειωμένα επίπεδα του cAMP αναστέλλουν τη φωσφορυλίωση της A πρωτεϊνικής κινάσης (PKA), η οποία ενεργοποιεί την ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL). Ταυτόχρονα, η μειωμένη δραστηριότητα της PKA αναστέλλει τη φωσφορυλίωση ομάδας πρωτεϊνών (peri) που ελέγχουν το μέγεθος της λιπόλυσης<sup>55</sup>.

Αναφορικά με την επίδραση του NPY στον BAT, γίνεται μέσω μείωσης του τόνου του ΣΝΣ και ρύθμισης της θερμογένεσης<sup>58</sup>. Η αύξηση των επιπέδων του NPY στον υποθάλαμο μειώνει τον τόνο του ΣΝΣ –ιδιαίτερα μειώνει τη δράση της NE– και, κατά συνέπεια, αναστέλλεται η σηματοδότηση cAMP-PKA μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων<sup>45,50,58</sup>. Η

μειωμένη λιπόλυση ελαττώνει την αποθήκευση των λιπαρών οξέων στον BAT, καθώς επίσης ελαττώνει την έκφραση και την έκκριση της πρωτεΐνης UCP1, με αποτέλεσμα τη μείωση της θερμογένεσης<sup>58</sup>.

Δεδομένου ότι το NPY ρυθμίζει τον σχηματισμό λιπώδους ιστού, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα επίπεδα του NPY αυξάνονται στον ARC, σε έκθεση σε χρόνιο στρες<sup>59</sup>, αλλά και υπό συνθήκες μακροχρόνιας σίτισης με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι αυξήσεις στα επίπεδα NPY στον ARC συμβάλλουν περαιτέρω στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, αφού προωθούν την πρόσληψη τροφής και τη μείωση των ενεργειακών δαπανών<sup>47</sup>.

Στο περιφερικό νευρικό σύστημα το NPY εκφράζεται στους συμπαθητικούς νευρώνες, στο μεντερικό πλέγμα του Auerbach και στο υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα του εντερικού νευρικού συστήματος<sup>60</sup>. Συντίθεται επίσης και απελευθερώνεται από τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος μέσω του Y1 υποδοχέα και αναστέλλει τη διεγερόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης. Αυξημένα επίπεδα NPY παρατηρούνται έπειτα από διέγερση του ΣΝΣ και σε ασθενείς με ενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος, καρκινοειδή, νευρογενείς όγκους, συμπεριλαμβανομένων των νευροβλαστώματος και φαιοχρωμοκυττώματος<sup>61</sup>. Στον γαστρεντερικό σωλήνα ελαττώνει την έκκριση υγρών και ηλεκτρολυτών και μειώνει την κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου<sup>60</sup>. Η ενδοαγγειακή χορήγησή του στη σπλαγχνική κυκλοφορία σχετίζεται με αγγειοσυσπασση, μία δράση η οποία δεν μεταβάλλεται με τη χορήγηση α- ή β-αποκλειστών<sup>60,61</sup>.

## Λοιπές δράσεις του NPY

Το NPY συμμετέχει εκτός από τη ρύθμιση της λήψης τροφής και στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών λειτουργιών<sup>62</sup>. Έτσι, το NPY συμμετέχει στη ρύθμιση της κατανάλωσης ύδατος, της θερμοκρασίας σώματος, της έκκρισης ορμονών και του καρδιακού ρυθμού τους (διέγερση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, αναστολή του άξονα των γοναδοτροπινών με μείωση της ωχρινοτρόπου και θυλακιοτρόπου ορμόνης καθώς και αναστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής αδένας)<sup>63</sup>. Πιο συγκεκριμένα, για τις θυρεοειδικές ορμόνες, το NPY έχει βρεθεί ότι συμμετέχει σε οδούς κεντρικά αλλά και περιφερικά, που μειώνουν τα επίπεδα της θυρεοειδικής ορμόνης<sup>64</sup>. Επιπλέον, συμ-

μετέχει στη ρύθμιση της σεξουαλικής συμπεριφοράς<sup>14</sup>, ενώ υπάρχουν ενδείξεις και για τη συμμετοχή του στη ρύθμιση νοητικών και ψυχικών λειτουργιών όπως η μάθηση και μνήμη, το συναίσθημα<sup>65</sup>, καθώς και ψυχιατρικών/νευρολογικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη<sup>66</sup>, η αγχώδης διαταραχή<sup>67</sup> και η επιληψία<sup>65</sup>. Νεότερες μελέτες αποκαλύπτουν τον ρόλο του NPY σε χρόνιες παθήσεις του ΚΝΣ, μέσω ρύθμισης του πολλαπλασιασμού των νευρικών κυττάρων, προαγωγής της καταστολής της φλεγμονής και έκλυσης νευροτροφικών παραγόντων<sup>68</sup>.

Έρευνες δείχνουν επίσης συμμετοχή του NPY στη ρύθμιση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος, του ΣΝΣ, του ημερήσιου ρυθμού της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ) και ίσως στην ύπαρξη βλάβης σε όργανα-στόχους στην ιδιοπαθή Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ)<sup>7</sup>. Επιπρόσθετα, μελέτες δείχνουν ότι το NPY, μέσω της δράσης του στο ΣΝΣ, εμπλέκεται και με την παχυσαρκία που σχετίζεται με την ΑΥ<sup>69</sup>.

Συνάμα, το NPY φαίνεται να επιδρά και στο ανοσοποιητικό σύστημα, συμμετέχοντας στη ρύθμιση της διακίνησης των ανοσοκυττάρων, στη διαφοροποίηση των Τ βοηθητικών κυττάρων, την έκκριση κυτταροκινών, στη δραστηριότητα των κυττάρων δολοφόρων (NK) και στη φαγοκυττάρωση<sup>70</sup>. Οι υποδοχείς του NPY, οι οποίοι έχουν βρεθεί σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, επηρεάζονται από τη διέγερση του ανοσοποιητικού, αυξάνοντας την έκφρασή τους<sup>37,70</sup>. Μάλιστα, ανάλογα με τον υπότυπο υποδοχέα του NPY, ο οποίος ενεργοποιείται κάθε φορά, υπάρχουν διαφορετικές παρεμβάσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που υπογραμμίζει έτσι ρυθμιστικό ρόλο του NPY<sup>14,23,70</sup>. Δεδομένου, λοιπόν, ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι σε θέση να παράγουν NPY με τα κατάλληλα ερεθίσματα, το πεπτίδιο αυτό μπορεί να ρυθμίσει τις λειτουργίες των κυττάρων του ανοσοποιητικού με αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο<sup>70</sup>.

Τελευταίες έρευνες συσχετίζουν το NPY με εξαρτησιογόνες ουσίες και εξίεις. Συγκεκριμένα, πολυμορφισμός του γονιδίου που εκφράζει το NPY σχετίζεται με την εξάρτηση από το κάπνισμα<sup>71</sup>. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το NPY, μέσω ανασταλτικής δράσης στον αμυγδαλοειδή πυρήνα, σχετίζεται με τις αγχώδεις διαταραχές και τις διαταραχές συμπεριφοράς που σχετίζονται με το αλκοόλ<sup>72</sup>. Τέλος, πειραματικές μελέτες που έγιναν

σε ποντικούς συσχετίζουν το NPY με αυξημένη ευαισθησία στην κοκαΐνη<sup>73</sup>.

## Συμπεράσματα – Ερευνητικοί μελλοντικοί στόχοι

Το NPY είναι το σημαντικότερο ορεξιογόνο νευροπεπτίδιο, αφού αλληλεπιδρά με τον κύριο ρυθμιστή της λήψης τροφής και ενεργειακής ισορροπίας, τη λεπτίνη. Από τις σημαντικότερες δράσεις του NPY, εκτός από την ενεργειακή πρόσληψη, που ενδιαφέρουν την κλινική πρακτική είναι η ρυθμιστική δράση που ασκεί στο καρδιαγγειακό σύστημα και ιδιαίτερα στην ΑΠ. Συνεπώς, το NPY δύναται να αποτελέσει κλινικό στόχο και προγνωστικό δείκτη σε κλινικές μελέτες που αφορούν την παχυσαρκία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

## Abstract

**Karlafti E. Neuropeptide Y as a regulator of appetite and its role in obesity. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 4: 211-219.**

Obesity is a modern disease that tends to be a pandemic. The pathophysiological mechanisms that are involved are complex and overlapped, while they are not fully specified. The mechanism of maintaining energy homeostasis consists the central and the peripheral section and their communication is mainly processed through neuropeptides. Neuropeptides are categorized according to their function to appetizing and anorectics, central and lateral. The major central orexigenic peptide is neuropeptide Y (NPY), which plays a primary role in energy homeostasis mechanism, mainly by regulating thermogenesis in adipose tissue. Furthermore, NPY beyond the regulation of thermogenesis, participates in the regulation of many physiological functions of the human body.

## Βιβλιογραφία

1. *Karlafti E.* Μελέτη της δράσης της Μοξονιδίνης στα επίπεδα του νευροπεπτιδίου Y σε υπεργλυκαιμικούς παχύσαρκους και μη. Διδακτορική Διατριβή. Θεσσαλονίκη, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης 2016.
2. *Astrup A, Ryan L, Grunwald GK, Storgaard M, Saris W, Melanson E, Hill JO.* The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr* 2000; 83: S25-32.
3. *Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG.* Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 40: 661-71.
4. *Little TJ, Horowitz M, Feinle-Bisset C.* Modulation by high-fat diets of gastrointestinal function and hormones associated with the regulation of energy intake: implica-

- tions for the pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 531-41.
5. *Ιωαννίδης Ι. Παχυσαρκία – ένα διογκούμενο πρόβλημα. Στο: Μελιδώνης Α. Σακχαρώδης Διαβήτης – Μεταβολικό σύνδρομο και Αθηρωμάτωση. Αθήνα 2004: 51-63.*
  6. *Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review. Neuropeptides 2006; 40: 375-401.*
  7. *Cone R, Elmquist J. Neuroendocrine control of energy stores. In: Williams Textbook of Endocrinology. 11th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2008: 1538-42.*
  8. *Μπούσιμπουλας Σ, Δημητρίου Κ. Παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Στο: Μελιδώνης, Α. Σακχαρώδης Διαβήτης – Μεταβολικό σύνδρομο και Αθηρωμάτωση, Αθήνα 2004: 67-90.*
  9. *Cone R, Cowley A, Butler A, et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. Int J Obes Relat Disord 2001; 25 (Suppl 5): S63-67.*
  10. *Elmquist K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic and behavioral effects of leptin. Int J Obes 2001; 25 (Suppl 5): S78-82.*
  11. *Chambers AP, Wodds SC. The role of Neuropeptide Y in Energy Homeostasis. Handb Exp Pharmacol. 2012: 23-45.*
  12. *Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y – a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. Nature 1982; 296: 659-60.*
  13. *Higuchi H, Yang HY, Sabol SL. Rat neuropeptide Y precursor gene expression mRNA structure, tissue distribution, and regulation by glucocorticoids, cyclic AMP, and phorbol ester. J Biol Chem 1988; 263: 6288-95.*
  14. *Inui A. Neuropeptide Y feeding receptors: are multiple subtypes involved? Trends Pharmacol Sci 1999; 20: 43-6.*
  15. *Wraith A, Törnsten A, Chardon P, Harbitz I, et al. Evolution of the neuropeptide Y receptor family: gene and chromosome duplications deduced from the cloning and mapping of the five receptor subtype genes in pig. Genome Res 2000; 10: 302-10.*
  16. *Fetissov S, Kopp J, Hokfelt T. Distribution of NPY receptors in the hypothalamus. Neuropeptides 2004; 38: 175-88.*
  17. *Starback P, Wraith A, Eriksson H, et al. Neuropeptide Y receptor gene y6: multiple deaths or resurrections? Biochem Biophys Res Commun 2000; 277: 264-9.*
  18. *Zhang L, et al. The neuropeptide Y system: pathophysiological and therapeutic implications in obesity and cancer. Pharmacol Ther 2011; 131: 91-113.*
  19. *Raposinho PD, Pierroz DD, Broqua P, et al. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. Mol Cell Endocrinol 2001; 185: 195-204.*
  20. *Kim Loh, Herbert Herzog, Yan-Chuan Shi. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. Trends in Endocrinology and Metabolism 2015; 26: 125-35.*
  21. *Zhang L, et al. Peripheral neuropeptide Y Y1 receptors regulate lipid oxidation and fat accretion. Int J Obes (Lond) 2010; 34: 357-73.*
  22. *Gan SK, et al. Insulin action, regional fat, and myocyte lipid: altered relationships with increased adiposity. Obes Res 2003; 11: 1295-1305.*
  23. *Serradeil-Le Gal C, et al. Characterization of NPY receptors controlling lipolysis and leptin secretion in human adipocytes. FEBS Lett 2000; 475: 150-6.*
  24. *Sousa DM, Baldock PA, Enriquez RF, et al. Neuropeptide Y Y1 receptor antagonism increases bone mass in mice. Bone 2012; 51: 8-16.*
  25. *Verma D, Tasan R, Herzog H, Sperk G. NPY controls fear conditioning and fear extinction by combined action on receptors. Br J Pharmacol 2012; 166: 1461-73.*
  26. *La Sala, M.S. et al. Modulation of taste responsiveness by the satiation hormone peptide YY. FASEB J 2013; 27: 5022-33.*
  27. *Han R, Li A, Li L, Kitlinska JB, Zukowska Z. Maternal low-protein diet up-regulates the neuropeptide Y system in visceral fat and leads to abdominal obesity and glucose intolerance in a sex- and time-specific manner. FASEB J. 2012; 26: 3528-36.*
  28. *Campbell CD, Lyon HN, Nemes, et al. Association studies of BMI and type 2 diabetes in the neuropeptide Y pathway. A possible role for NPY2R as a candidate gene for type 2 diabetes in men. Diabetes 2007; 56: 1460-7.*
  29. *Ukkola O, Kesaniemi YA. Leu7Pro polymorphism of PreproNPY associated with an increased risk for type II diabetes in middle-aged subjects. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 1102-5.*
  30. *Niskanen L, Voutilainen-Kaunisto R, Terasvirta M, et al. 2 Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the neuropeptide Y gene is associated with retinopathy in type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108: 235-6.*
  31. *Niskanen L, Karvonen MK, Valve R, et al. Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the neuropeptide Y gene is associated with enhanced carotid atherosclerosis in the elderly patient with type 2 diabetes and control subjects. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2266-9.*
  32. *Kamiji MM, Inui A. Neuropeptide Y Receptor Selective Ligands in the Treatment of Obesity. Endocrine Reviews October 1, 2007; 28: 6: 664-684.*
  33. *McTigue DM, et al. Effect of pancreatic polypeptide on rat dorsal vagal complex neurons. J Physiol 1997; 499, 475-83.*
  34. *Burkhoff A, et al. Distribution of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor gene and its absence in rat. Brain Res Mol Brain Res 1998; 53: 311-6.*
  35. *Brown TM, et al. Disrupted neuronal activity rhythms in the suprachiasmatic nuclei of vasoactive intestinal polypeptide-deficient mice. J Neurophysiol 2007; 97: 2553-8.*
  36. *Jong-Woo Sohn. Network of hypothalamic neurons that control appetite. BMB Rep 2015; 48: 229-33.*
  37. *De Quidt ME, Emson PC. Distribution of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat central nervous system-II. Immunohistochemical analysis. Neuroscience 1986; 18: 545-618.*
  38. *Schutz B, et al. VIP and NPY expression during differentiation of cholinergic and noradrenergic sympathetic neurons. Ann N Y Acad Sci 1998; 865: 537-41.*
  39. *Baldock PA, et al. Novel role of Y1 receptors in the coordinated regulation of bone and energy homeostasis. J Biol Chem 2007; 282: 19092-102.*
  40. *Yang K, et al. Neuropeptide Y is produced in visceral adipose tissue and promotes proliferation of adipocyte precursor cells via the Y1 receptor. FASEB J 2008; 22, 2452-64.*
  41. *Hahn TM, et al. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. Nat Neurosci 1998; 1: 271-2.*
  42. *Acuna-Goycolea C, et al. Mechanisms of neuropeptide Y,*



- peptide YY, and pancreatic polypeptide inhibition of identified green fluorescent protein-expressing GABA neurons in the hypothalamic neuroendocrine arcuate nucleus. *J Neurosci* 2005; 25: 7406-19.
43. *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.
  44. *Karla S, Karla P*. NPY and cohorts in regulating appetite. Obesity and metabolic syndrome: beneficial effects of gene therapy. *Neuropeptides* 2004; 38: 201-11.
  45. *Schwartz MW, et al*. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
  46. *Asakawa A, et al*. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
  47. *Shi YC, et al*. Arcuate NPY controls sympathetic output and BAT function via a relay of tyrosine hydroxylase neurons in the PVN. *Cell Metab* 2013; 17: 236-48.
  48. *Sainsbury A, Zhang L*. Role of the arcuate nucleus of the hypothalamus in regulation. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 109-19.
  49. *Singer K, Morris DL, Oatmen KE, et al*. Neuropeptide Y is produced by adipose tissue macrophages and regulates obesity-induced inflammation. *PLoS One* 2013; 8: e57929.
  50. *Turtzo LC, Marx R, Lane MD*. Cross-talk between sympathetic neurons and adipocytes in coculture. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12385-90.
  51. *Morris JL*. Cotransmission from sympathetic vasoconstrictor neurons to small cutaneous arteries in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: H58-H64.
  52. *Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Hemsén A, Lacroix JS, Pernow J*. Pharmacology of noradrenaline and neuropeptide tyrosine (NPY)-mediated sympathetic cotransmission. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 373-91.
  53. *Altarejos JY, Montminy M*. CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 141-51.
  54. *Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, Ahmadian M, Sul HS*. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1-G4.
  55. *Zhang W, Cline MA, Gilbert ER*. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism Zhang et al. *Nutr Metab (Lond)* 2014; 11 1-12.
  56. *Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ*. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001; 2: 239-54.
  57. *Bray GA*. Obesity – a state of reduced sympathetic activity and normal or high adrenal activity (the autonomic and adrenal hypothesis revisited). *Int J Obes* 1990; 14 (Suppl 3): 77-92.
  58. *Townsend K, Tseng YH*. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012; 1: 13-24.
  59. *Kuo LE, et al*. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007; 13: 803-11.
  60. *Dumont Y, Martel JC, Fournier A, et al*. Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 125-67.
  61. *Kanatani A, Ishihara A, Asahi S, Tanaka T, Ozaki S, Ihara M*. Potent neuropeptide Y Y1 receptor antagonist, 1229U91: blockade of neuropeptide Y-induced and physiological food intake. *Endocrinology* 1996; 137: 177-82.
  62. *Sousa-Ferreira L, Garrido M, Nascimento-Ferreira I, et al*. Moderate long-term modulation of neuropeptide Y in hypothalamic arcuate nucleus induces energy balance alterations in adult rats. *PLoS One* 2011; 6: e22333.
  63. *Archer ZA, Rhind SM, Findlay PA, et al*. Contrasting effects of different levels of food intake and adiposity on LH secretion and hypothalamic gene expression in sheep. *J Endocrinol* 2002; 175: 383-93.
  64. *Vella KR, Ramadoss P, Lam FS, et al*. NPY and MC4R signaling regulate thyroid hormone levels during fasting through both central and peripheral pathways. *Cell Meta* 2011; 14: 780-90.
  65. *Vezzani A, Sperk G, Colmers WF*. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999; 22: 25-30.
  66. *Bonn M, Schmitt A, Lesch KP, Van Bockstaele EJ, Asan E*. Serotonergic innervation and serotonin receptor expression of NPY-producing neurons in the rat lateral and basolateral amygdaloid nuclei. *Brain Struct Funct* 2013; 218: 421-35.
  67. *Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ*. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y. *Physiol Behav* 2012; 107: 699-710.
  68. *Reichmann F, Holzer P*. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides* 2016; 55: 99-109.
  69. *Baltazi M, Katsiki N, Savopoulos C, Iliadis F, Koliakos G, Hatzitolios AI*. Plasma neuropeptide Y (NPY) and alpha-melanocyte stimulating hormone (α-MSH) levels in patients with or without hypertension and/or obesity: a pilot study. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1: 48-59.
  70. *Dimitrijević M, Stanojević S*. The intriguing mission of neuropeptide Y in the immune system. *Amino Acids* 2013; 45: 41-53.
  71. *Mutschler J, Abbruzzese E, von der Goltz C, et al*. Genetic Variation in the Neuropeptide Y Gene Promoter Is Associated with Increased Risk of Tobacco Smoking. *Eur Addict Res* 2012; 18: 246-52.
  72. *Gilpin NW*. Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): Effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- & alcohol-related behaviors. *Alcohol* 2012; 46: 329-37.
  73. *Sørensen G, Woldbye DP*. Mice lacking neuropeptide Y show increased sensitivity to cocaine. *Synapse* 2012; 66: 840-3.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Νευροπεπτίδια  
 Νευροπεπτίδιο Y  
 Παχυσαρκία

**Key-words:**

Neuropeptides  
 Neuropeptide Y (NPY)  
 Obesity