

Ερευνητική εργασία Research article

Ο ρόλος των σεροτονινεργικών 2C υποδοχέων στη νευροβιολογία και στη θεραπεία των διαταραχών πρόσληψης τροφής

Σ. Αντωνάτος

Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ψυχιατρική 2007, 18:67–77

Το σεροτονινεργικό σύστημα του εγκεφάλου επηρεάζει σημαντικά την όρεξη. Για το λόγο αυτόν, έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας και της βουλιμίας, συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν ασθενείς με διαταραχές πρόσληψης τροφής. Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διαιτητικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας. Η σεροτονίνη (5-HT) οδηγεί σε υποφαγία, συντηρεί την πρόσληψη των πρωτεϊνών και μειώνει την κατανάλωση των υδατανθράκων. Ωστόσο, παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος των διαφόρων υποτύπων υποδοχέων της 5-HT στον κορεσμό, καθώς και στην επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακες, λίπος ή πρωτεΐνες. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και 5-HT_{2C} υποδοχέων στην πρόσληψη και επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες, αλλά με σταθερή περιεκτικότητα σε λίπος. Χρησιμοποιήθηκαν 20 ομάδες αρσενικών επιμύων γένους Wistar, που έλαβαν φυσιολογικό ορό, βουσπιρόνη, μεσουλεργίνη, *m*-CPP, συνδυασμούς των 3 ουσιών και απομορφίνη. Τα πειραματόζωα ελάμβαναν ισοθερμικής αξίας τροφή εμπλουτισμένη σε υδατάνθρακες (TEΥ) ή πρωτεΐνες (TEΠ), αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε το πειραματικό μοντέλο κυκλικής στέρησης τροφής. Η μεσουλεργίνη οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής με διπλό τρόπο δράσης: αφενός αυξάνει την TEΠ όπως ακριβώς η απομορφίνη, ένας καθαρά ντοπαμινεργικός αγωνιστής, και αφετέρου αυξάνει την TEΥ ως ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων. Η βουσπιρόνη, μέσω δράσης στους 5-HT_{1A} υποδοχείς, επηρεάζει έμμεσα την πρόσληψη και επιλογή τροφής. Ο αποκλεισμός των 5-HT_{2C} παρά η αναστολή απελευθέρωσης 5-HT μέσω των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων είναι η σημαντικότερη συνθήκη για την αύξηση της πρόσληψης των υδατανθράκων. Τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι 5-HT_{2C} υποδοχείς διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο στις ανορεξιογόνες ιδιότητες της 5-HT. Τα ευρήματα αυτά διευρύνουν το πεδίο κατανόησής μας στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και συμβάλλουν στο σχεδιασμό πειραματικών μελετών που αφορούν σε νέα φάρμακα εναντίον της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας, ειδικά στις ουσίες εκείνες με 5-HT_{2C} αγωνιστικές ιδιότητες.

Λέξεις ευρετηρίου: Διαταραχές πρόσληψης τροφής, σεροτονινεργικό σύστημα, 5-HT_{2C} υποδοχείς, ισοθερμικές δίαιτες, πρωτεΐνη, υδατάνθρακες, κυκλική στέρηση τροφής, Wistar επίμυες, βουσπιρόνη, μεσουλεργίνη, *m*-CPP, απομορφίνη.

Εισαγωγή

Στις διαταραχές πρόσληψης τροφής (ΔΠΤ) περιλαμβάνονται, με διακριτή συμπτωματολογία, η ψυχογενής ανορεξία, η ψυχογενής βουλιμία και η διαταραχή υπερφαγίας, αλλά και η παχυσαρκία.¹ Η βιολογική ευαλωτότητα που χαρακτηρίζει τις διαταραχές αυτές αφορά, εκτός των άλλων παραμέτρων, και σε δυσλειτουργία των νευρομεταβιαστικών συστημάτων της σεροτονίνης (5-HT), της ντοπαμίνης (DA) και της νορεπινεφρίνης (NE), τα οποία ρυθμίζουν τη διατροφική συμπεριφορά.² Πλήθος από σχετικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι και τα τρία προαναφερθέντα συστήματα των νευρομεταβιαστών φαίνεται να δυσλειτουργούν σε ασθενείς με ΔΠΤ, ιδίως αυτό της σεροτονίνης.³⁻⁵ Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο μειώνουν την επιθυμία πρόσληψης τροφής, ενώ η συμπεριφορά υπερφαγίας αποδίδεται σε διαταραχή της λειτουργίας της σεροτονίνης.¹ Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), στους οποίους ασθενείς με ΔΠΤ ανταποκρίνονται σε άλλοτε άλλο βαθμό, ενισχύει την άποψη περί δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος του εγκεφάλου στους εν λόγω ασθενείς.²

Πρόσφατα δεδομένα σε μοριακούς και γενετικούς μηχανισμούς που αναφέρονται στη ρύθμιση της όρεξης και του σωματικού βάρους συγκλίνουν στην άποψη ότι η τελική ολοκλήρωση της πρόσληψης τροφής, οι διατροφικές προτιμήσεις, καθώς και η διατήρηση του σωματικού βάρους σε επιτρεπτά όρια, εξασφαλίζονται μέσω μιας λεπτής ισορροπίας στη συγκέντρωση πολυάριθμων πεπτιδίων και νευροπεπτιδίων, που αλληλεπιδρούν με μονοαμίνες σε περιοχές του υποθαλάμου.⁶⁻⁸ Μεταξύ των μονοαμινών αυτών περιλαμβάνεται και η σεροτονίνη, η οποία ασκεί ανασταλτικό ρόλο στην όρεξη και έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά της υπερφαγίας.^{4,5} Πιο συγκεκριμένα, κλινικές και προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η χορήγηση εκλεκτικών παραγόντων απελευθέρωσης και αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), όπως η φενφλουραμίνη (fenfluramine), η φλουοξετίνη (fluoxetine) και η σερτραλίνη (sertraline), επιφέρουν μείωση στην πρόσληψη της τροφής και στο σωματικό βάρος.⁹⁻¹² Αντιθέτως, οι σεροτονινεργικοί ανταγωνιστές ευοδώνουν την πρόσληψη της τροφής.^{13,14}

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και οι λαίμαργες απαιτήσεις για κατανάλωση υδατανθράκων ή εύλη-

πτης γενικότερα τροφής παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς.^{1,2} Υφίσταται στενή σχέση μεταξύ κορεσμού, διατροφικών προτιμήσεων και σεροτονινεργικής δραστηριότητας.³ Η σεροτονίνη, στο πλαίσιο της υποφαγίας που προκαλεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι επηρεάζει και τις διατροφικές προτιμήσεις, πρωτίστως των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων.^{3,4} Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά ανάλογα, όπως η φενφλουραμίνη και η φλουοξετίνη, οδηγούν στη μείωση της πρόσληψης θερμίδων, η οποία οφείλεται στη μικρότερη πρόσληψη και κατανάλωση υδατανθράκων, ενώ η πρόσληψη πρωτεΐνης παραμένει σχετικά σταθερή.¹⁵⁻¹⁹ Σημειώνεται πως η σεροτονινεργικού τύπου δράση αυτή, δηλαδή η συντήρηση της πρόσληψης πρωτεϊνών και η ελάττωση της πρόσληψης υδατανθράκων, είναι εμφανέστερη σε πειραματόζωα που υπόκεινται σε στέρηση τροφής (deprived) παρά σε ελεύθερα τρεφόμενα (free feeding).^{3,4,19}

Η μελέτη του σεροτονινεργικού συστήματος είναι εξαιρετικά δύσκολη εξαιτίας της πολλαπλότητας και ετερογένειας των υποδοχέων της 5-HT, καθώς και της έλλειψης απόλυτα εξειδικευμένων αγωνιστών και ανταγωνιστών τους.^{11,14} Από τους 14 σεροτονινεργικούς υποδοχείς που έχουν μέχρι σήμερα ταυτοποιηθεί, οι 5-HT_{1B} και 5-HT_{2C} υποδοχείς εμφανίζεται να συνδέονται με τη διαδικασία κορεσμού, ενώ η διέγερση των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων αυξάνει την πρόσληψη της τροφής.^{3,14,20-25} Ωστόσο, παραμένει άγνωστος ο ακριβής ρόλος τόσο αυτών όσο και άλλων υποτύπων της 5-HT στον κορεσμό καθώς και στην επιλογή τροφής εμπλουτισμένης σε υδατάνθρακες, λίπος ή πρωτεΐνες.^{3,25} Τα στοιχεία που διαθέτουμε μέχρι σήμερα και που προέρχονται από πειραματικά μοντέλα επιλογής τροφής είναι ιδιαίτερα αντιφατικά, τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους.^{3,4}

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και η διαφοροποίηση του ρόλου των 5-HT_{1A} και 5-HT_{2C} υποδοχέων τόσο στην πρόσληψη όσο και στην επιλογή της τροφής, από δύο ισοθερμιακής αξίας δίαιτες εμπλουτισμένες σε πρωτεΐνες ή σε υδατάνθρακες, αντίστοιχα. Χορηγήθηκε η βουσπιρόνη (buspirone), που δρα ως αγωνιστής στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς και διεγείρει την πρόσληψη της τροφής μέσω της αναστολής της σεροτονινεργικής δραστηριότητας στους πυρήνες της ραφής στο μεσεγκέφαλο.^{14,15,26-28} Επίσης, χορηγήθηκε η μεσουλεργίνη (mesulergine), η οποία αποτελεί ισχυρό αλλά μη εκλεκτικό ανταγωνιστή των 5-HT_{2C} υποδοχέων, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει και τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης, και η οποία έχει βρεθεί ότι επάγει την πρόσληψη της τροφής στα πειραματόζωα.^{14,29-31} Τέλος,

χορηγήθηκε το *m*-CPP (*m*-Chlorophenylpiperazine), ένας μη εκλεκτικός 5-HT_{2C/1B} αγωνιστής, που εμφανίζει τουλάχιστον δεκαπλάσια εκλεκτικότητα σύνδεσης για τους 5-HT_{2C} υποδοχείς σε σχέση με τους 5-HT_{1B} και έχει βρεθεί ότι ελαττώνει την πρόσληψη τροφής.^{20,32-34} Συνοπτικά, με τη χρήση των ανωτέρω φαρμακευτικών ουσιών ή και των συνδυασμών τους ο πειραματικός σχεδιασμός απέβλεπε στα εξής: Διεγείροντας τους δύο υπότυπους των σεροτονινεργικών υποδοχέων 1A και 2C, μόνους ή σε συνδυασμό (βουσπιρόνη, *m*-CPP), ή αποκλείοντας τον υποδοχέα 2C (μεσουλεργίνη) μόνο του ή σε συνδυασμό με τη διέγερση του 1A ή του 2C, αντίστοιχα (βουσπιρόνη ή *m*-CPP), να μπορούμε να αποδώσουμε στον εκάστοτε υπό θεώρηση υποδοχέα κάθε μεταβολή που συμβαίνει στη διαιτητική συμπεριφορά των πειραματόζωνων. Τέλος, κρίθηκε αναγκαία, λόγω του διπλού τρόπου δράσης της μεσουλεργίνης, η χορήγηση και ενός αμιγούς ντοπαμινεργικού αγωνιστή, της απομορφίνης (apomorphine), προκειμένου να μελετήσουμε τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του σεροτονινεργικού με το ντοπαμινεργικό σύστημα στη συμπεριφορά πρόσληψης και επιλογής του είδους της τροφής. Η απομορφίνη διαθέτει γνωστή υποφαγική δράση.^{35,36}

Υλικό και μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκαν αρσενικοί επίμυες γένους Wistar, μέσης ηλικίας 2 μηνών και σωματικού βάρους 230±5 g, που κατανεμήθηκαν σε 20 ομάδες (8 ζώα/ομάδα). Τα ζώα παρέμεναν σε ατομικούς κλωβούς και ελάμβαναν από δύο τροφεία (A, B) ισοθερμιδικής αξίας τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ) ή υδατάνθρακες (ΤΕΥ), αντίστοιχα, αλλά με σταθερή αναλογία λίπους. Οι δύο δίαιτες παρασκευάστηκαν στο εργαστήριό μας,^{37,38} τα δε ακριβή ποσοστά των συστατικών τους παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Εφαρμόστηκε το μοντέλο κυκλικής στέρησης τροφής, που συνίσταται σε εναλλαγή περιόδων σύντομης στέρησης τροφής (16 ώρες) και ελεύθερης διατροφής (32 ώρες).³⁹ Το μοντέλο αυτό εκτιμήθηκε ως το πλέον δόκιμο για την παρούσα εργασία. Πριν από τη διεξαγωγή του πειράματος, τα ζώα εγκλιματίστηκαν σε 3 πλήρεις περιόδους στέρησης και επανασίτισης. Τα τροφεία εναλλάσσονταν καθημερινά, προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη επιλογής τροφής με βάση τη θέση τους.

Όλες οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά (ip) την ίδια πάντα ώρα το πρωί (9:00 και 9:30 π.μ., αντίστοιχα) στις ακόλουθες εφάπαξ δόσεις:

Πίνακας 1. Η % αναλογία των συστατικών στην ισοθερμιδική αξία τροφή, εμπλουτισμένη είτε σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ) είτε σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ).

Τροφείο Α (ΤΕΠ)	Τροφείο Β (ΤΕΥ)
Καζεΐνη 80%	Καζεΐνη 0%
D-γλυκόζη 4,65%	D-γλυκόζη 44,65%
Άμυλο 4,65%	Άμυλο 44,65%
Μίγμα αλάτων 5%	Μίγμα αλάτων 5%
Αραβοσιτέλαιο 5%	Αραβοσιτέλαιο 5%
Μίγμα βιταμινών 0,5%	Μίγμα βιταμινών 0,5%

- Φυσιολογικός ορός (μάρτυρες)
- Υδροχλωρική βουσπιρόνη (0,05–0,1–2,0–4,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό
- Υδροχλωρική μεσουλεργίνη (1,0–3,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό
- *m*-CPP [*m*-Chlorophenylpiperazine] (5,0–10,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό
- Συνδυασμοί μεσουλεργίνης (1,0–3,0 mg/kg) με βουσπιρόνη (0,05–0,1–2,0–4,0 mg/kg)
- Συνδυασμοί βουσπιρόνης (0,05–0,1–2,0–4,0 mg/kg) με *m*-CPP (5,0–10,0 mg/kg)
- Συνδυασμοί μεσουλεργίνης (1,0–3,0 mg/kg) με *m*-CPP (5,0–10,0 mg/kg)
- Υδροχλωρική απομορφίνη (1,0 mg/kg) σε φυσιολογικό ορό.

Το δεύτερο φάρμακο ή ο φυσιολογικός ορός δίνονταν 30 min μετά την πρώτη ένεση. Συνολικά, μελετήθηκαν 20 ομάδες πειραματοζώνων. Την τελευταία ημέρα του πειράματος χορηγούνταν οι υπό μελέτη ουσίες ή το έκδοχο (μάρτυρες) και μετά την πάροδο 4 ωρών γίνονταν η μέτρηση της προσλαμβανόμενης διαίτας (ΤΕΠ και ΤΕΥ, αντίστοιχα) και από τα δύο τροφεία Α και Β, καθώς και της ολικής προσλαμβανόμενης τροφής (ΟΠ). Η έναρξη του 4ώρου της μέτρησης γίνονταν 30 min μετά τη δεύτερη ένεση φαρμάκου ή φυσιολογικού ορού στα ζώα.

Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι (ΜΟ) και τυπικά σφάλματα (±SE). Στη στατιστική ανάλυση, οι αντίστοιχες συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια της ανάλυσης μεταβλητότητας ως προς δύο παραμέτρους (Two Way Analysis of Variance, MANOVA), όπου στους «πολλαπλούς ελέγχους διακύμανσης» (multiple range tests) για τον καθορισμό των ομοιογενών ομάδων σύγκρισης επιλέχθηκε η μέθοδος Tukey

HSD ως η πλέον επιφυλακτική, με επίπεδο εμπιστοσύνης 95%. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο 0,05.

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

Η βουσπιρόνη, και στις τέσσερις δόσεις που χορηγήθηκε, διατήρησε την πρόσληψη ΤΕΠ στα επίπεδα των μαρτύρων [$F(4,35)=0,914$, $P<1,0$], ενώ αύξησε την προσλαμβανόμενη ΤΕΥ [$F(4,35)=3,237$, $P<0,002$], καθώς και την ΟΠ [$F(4,35)=4,146$, $P<0,001$] (εικόνα 1).

Αποτελέσματα της δράσης της μεσουλεργίνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

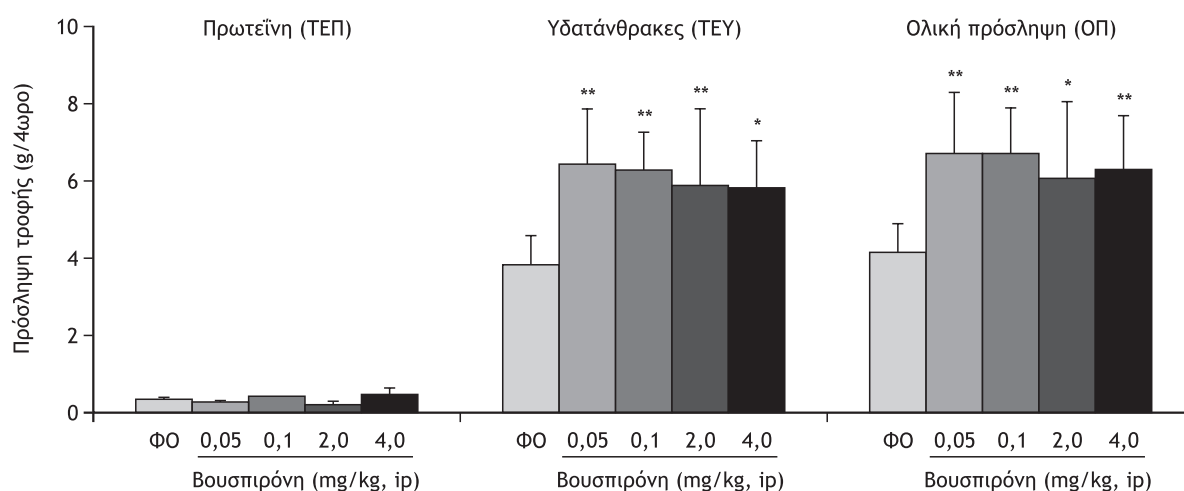
Με τη μεσουλεργίνη τα πειραματόζωα ανέπτυξαν υπερφαγία, με αύξηση της πρόσληψης τόσο της ΤΕΠ [$F(2,21)=7,909$, $P<0,0001$] όσο και της ΤΕΥ [$F(2,21)=2,530$, $P<0,009$], καθώς και της ΟΠ [$F(2,21)=5,588$, $P<0,0001$] (εικόνα 2).

Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

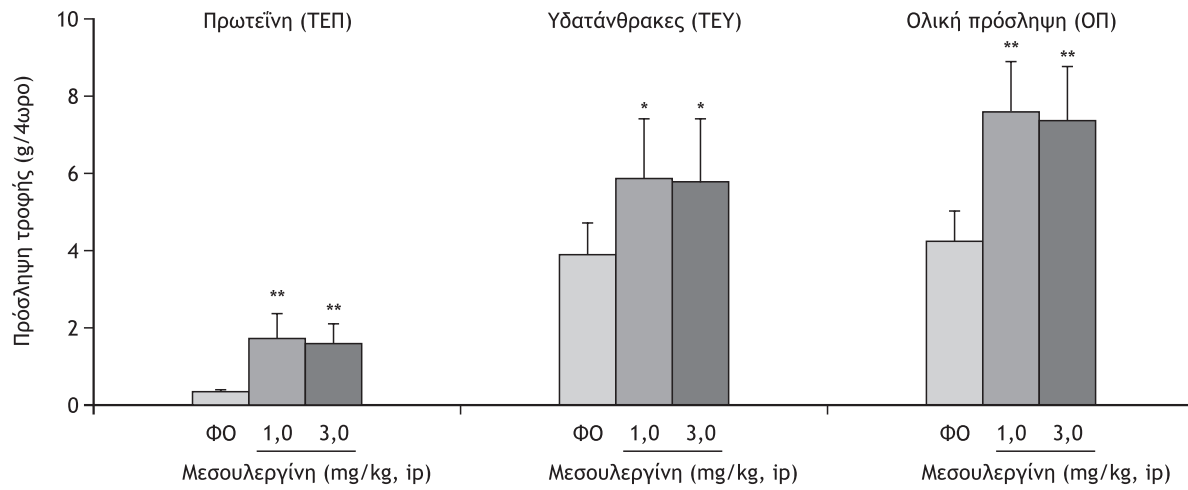
Το m-CPP συντήρησε την πρόσληψη της ΤΕΠ στα επίπεδα των μαρτύρων [$F(2,21)=0,950$, $P<1,0$] και μείωσε σημαντικά την πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(2,21)=3,904$, $P<0,0001$] καθώς και την ΟΠ [$F(2,21)=2,412$, $P<0,007$]. Παρατηρήθηκε ότι το m-CPP άσκησε την αναμενόμενη σεροτονινεργικού τύπου δράση του (εικόνα 3).

Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε μεσουλεργίνη

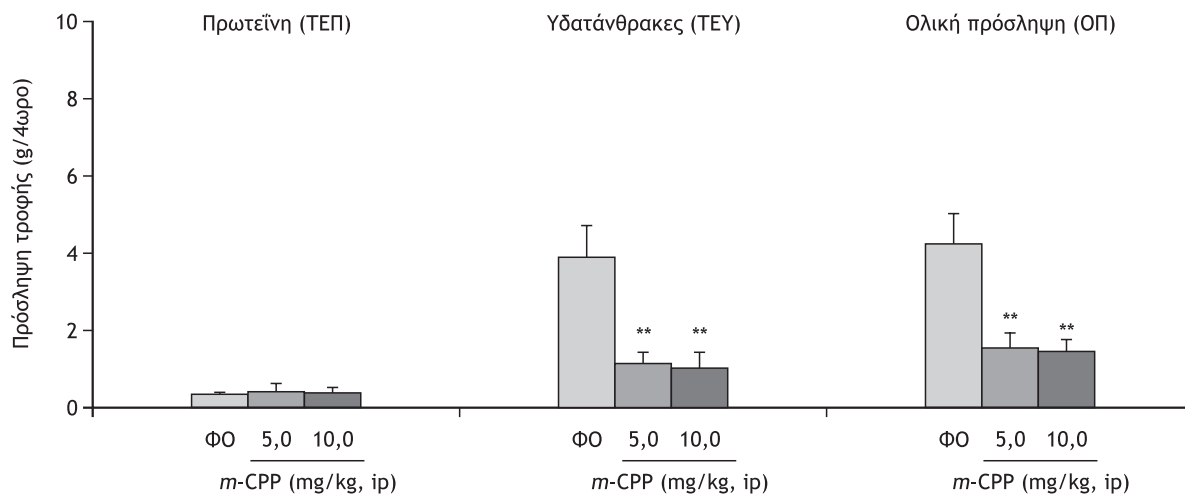
Στο συνδυασμό χορήγησης μεσουλεργίνης και βουσπιρόνης παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της ΤΕΠ [$F(4,35)=9,869$, $P<0,0001$], στην πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(4,35)=13,871$, $P<0,0001$] και στην ΟΠ [$F(4,35)=20,091$, $P<0,0001$] (εικόνα 4). Σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες χορήγησης αμιγούς μεσουλεργίνης, στις ομάδες συνδυασμού των δύο ουσιών η βουσπιρόνη έτεινε να αναστρέψει τη δράση της μεσουλεργίνης όσον αφορά στην πρόσληψη της ΤΕΠ. Επίσης, στις



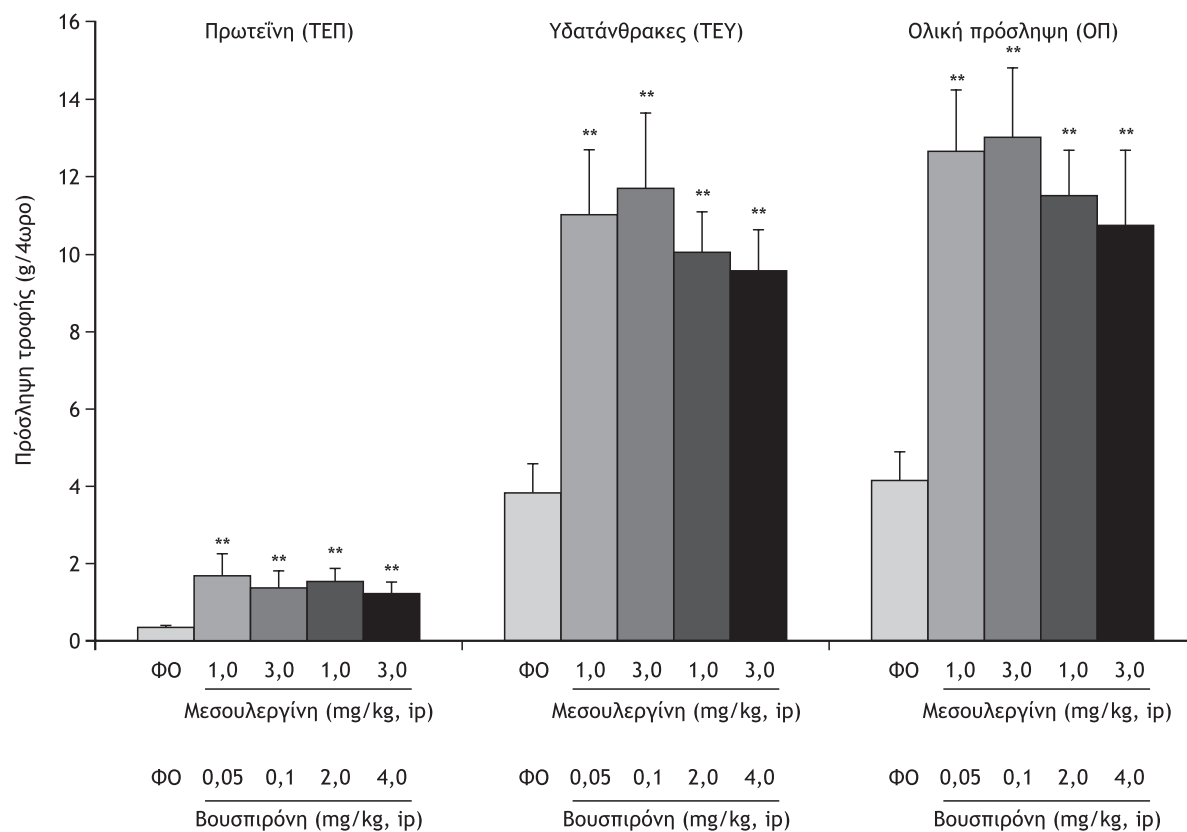
Εικόνα 1. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα ($\pm SE$) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $P<0,05$ και ** $P<0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 2. Αποτελέσματα της δράσης της μεσουλεργίνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $P < 0,05$ και ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 3. Αποτελέσματα της δράσης του m-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή του σε επίμυες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 4. Αποτελέσματα της δράσης της βουσπιρόνης στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επίμους, στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά μεσουλεργίνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμους ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερισκοί υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου $**P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.

ομάδες συνδυασμού των δύο ουσιών η βουσπιρόνη εμφάνισε –ιδιαίτερα στις μικρές δόσεις– συνέργεια με τη μεσουλεργίνη όσον αφορά στην πρόσληψη της ΤΕΥ σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες αμιγούς χορήγησης βουσπιρόνης ή μεσουλεργίνης.

Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε βουσπιρόνη

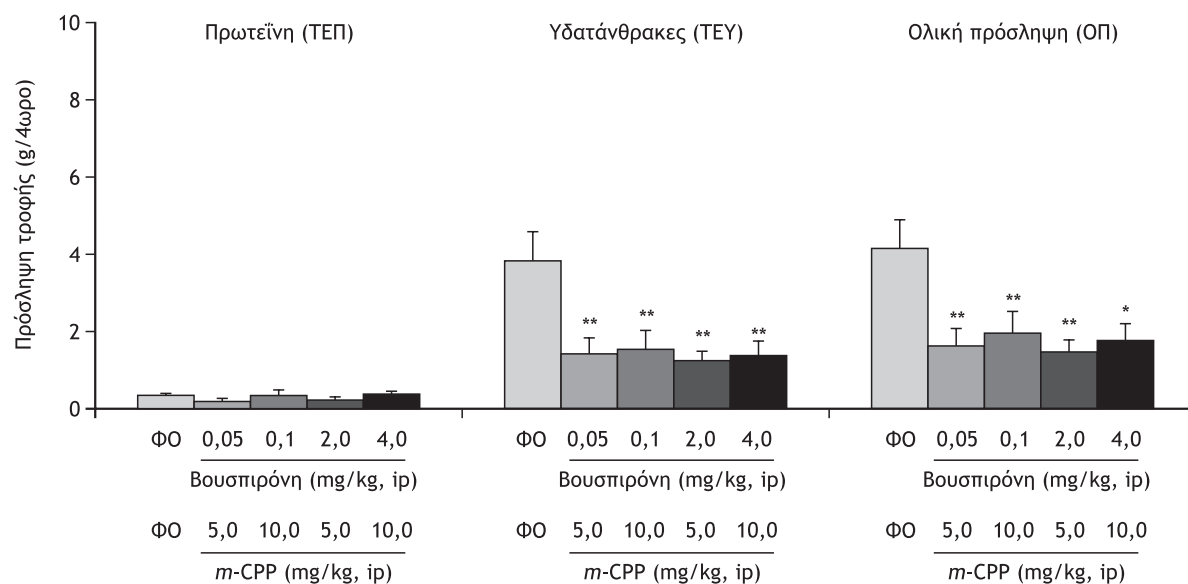
Στο συνδυασμό βουσπιρόνης και *m*-CPP η πρόσληψη της ΤΕΠ διατηρήθηκε στα επίπεδα της αντίστοιχης των μαρτύρων και της αμιγούς χορήγησης βουσπιρόνης [$F(4,35)=1,669$, $P < 1,0$], ενώ η δράση της βουσπιρόνης στην πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(4,35)=(4,35)=13,871$, $P < 0,0001$] και στην ΟΠ [$F(4,35)=14,091$, $P < 0,0001$] ανα-

στράφηκε από το *m*-CPP, με αποτέλεσμα την επικράτηση της δράσης του *m*-CPP (εικόνα 5).

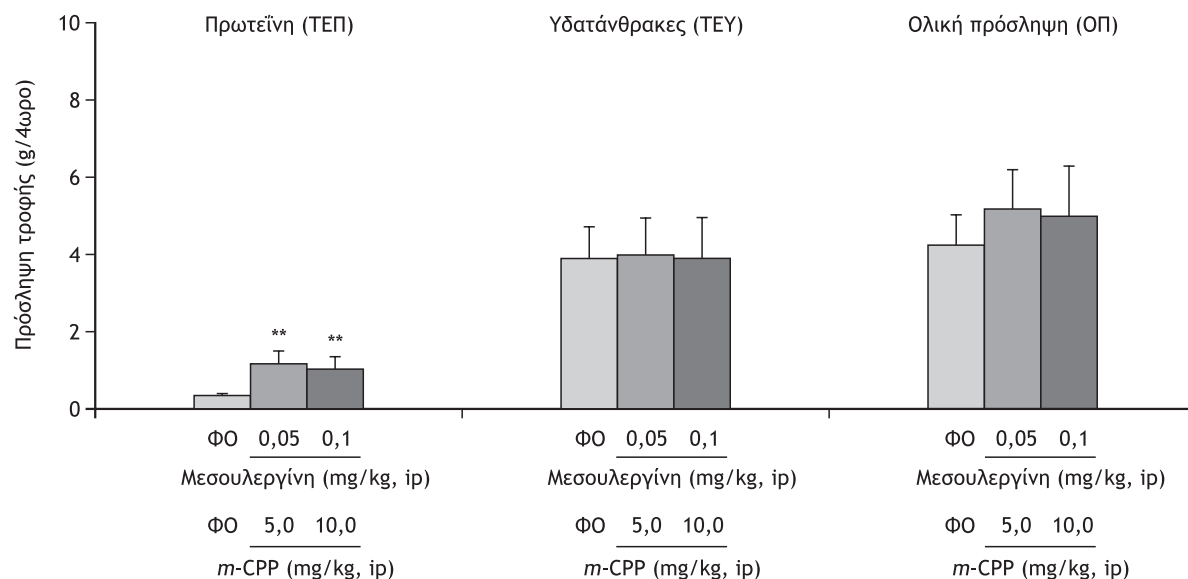
Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές προτιμήσεις των επιμύων στους οποίους αρχικά χορηγήθηκε μεσουλεργίνη

Στο συνδυασμό μεσουλεργίνης και *m*-CPP η πρόσληψη της ΤΕΠ αυξήθηκε σημαντικά [$F(2,21)=8,904$, $P < 0,0001$], ενώ η πρόσληψη της ΤΕΥ [$F(2,21)=1,312$, $P < 1,0$] και η ΟΠ [$F(2,21)=1,794$, $P < 1,0$] παρέμειναν αμετάβλητες (εικόνα 6).

Παρατηρείται ότι, σε σύγκριση με τις ομάδες της αμιγούς χορήγησης *m*-CPP, η μεσουλεργίνη στις ομάδες συνδυασμού των δύο φαρμακευτικών ουσιών εμφανίζεται να αναστρέφει τη δράση του *m*-CPP στην πρόσληψη τόσο της ΤΕΠ όσο και της ΤΕΥ.



Εικόνα 5. Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή του σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά βουσπιρόνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (TEΠ), σε υδατάνθρακες (TEΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου * $P < 0,05$ και ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.



Εικόνα 6. Αποτελέσματα της δράσης του *m*-CPP στην όρεξη και στις διαιτητικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή του σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκε αρχικά μεσουλεργίνη. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (TEΠ), σε υδατάνθρακες (TEΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου ** $P < 0,01$) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.

Αποτελέσματα της δράσης της απομορφίνης στην όρεξη και στις διατροφικές προτιμήσεις των επιμύων

Η απομορφίνη, μέσω της ντοπαμινεργικής της δράσης, προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της ΤΕΠ [F(1,14)=4,780, P<0,0001], ενώ η πρόσληψη της ΤΕΥ μειώθηκε [F(1,14)=0,838, P<1,0] και η ΟΠ παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητη [F(1,14)=0,943, P<1,0] σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (εικόνα 7). Παρατηρείται ότι, σε σύγκριση με τις ομάδες της αμιγούς χορήγησης μεσουλεργίνης, οι προσλαμβανόμενες ποσότητες πρωτεΐνης δεν διέφεραν από τις αντίστοιχες της απομορφίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αυξημένη πρόσληψη της πρωτεΐνης που επιφέρει η μεσουλεργίνη πρέπει να σχετίζεται με την ντοπαμινεργική της δράση, ενώ η αυξημένη πρόσληψη των υδατανθράκων με την αντισεροτονινεργική της δράση, αφού η ντοπαμίνη μειώνει την ΤΕΥ.

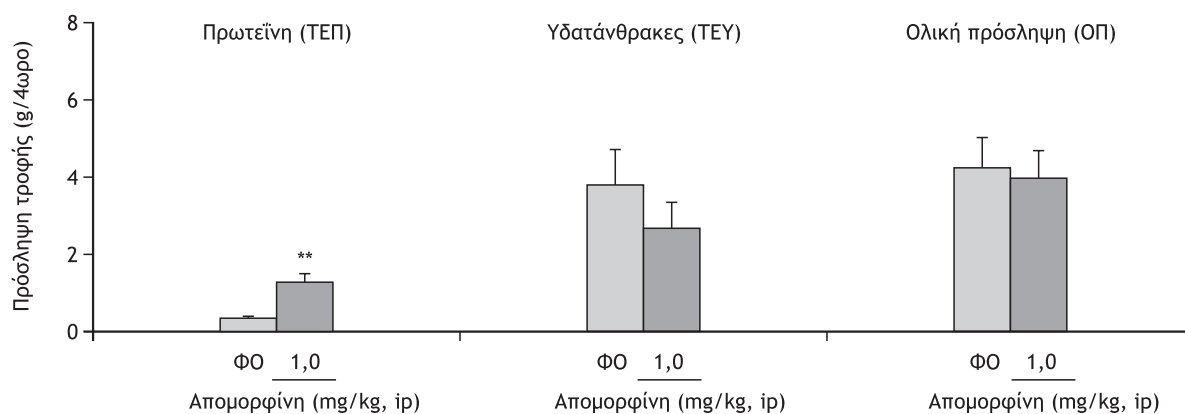
Η γενική παρατήρηση που εξάγεται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ότι η δράση που ασκούν τα φάρμακα αυτά στην ΟΠ είναι αποτέλεσμα της επίδρασής τους στην προσλαμβανόμενη ποσότητα της ΤΕΥ.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η μεσουλεργίνη οδηγεί σε σημαντική αύξηση της συνολικής πρόσληψης τροφής εξαιτίας της αύξησης τόσο στην πρόσληψη της πρωτεΐνης όσο και στην πρόσληψη των υδατανθράκων. Η υπερφαγική αυτή απάντηση και στις

δύο ισοθερμидικής αξίας δίαιτες δεν θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως απλή αντισεροτονινεργική δραστηριότητα, καθώς είναι επιβεβαιωμένο ότι το σεροτονινεργικό σύστημα συντηρεί την πρόσληψη της πρωτεΐνης και καταστέλλει την πρόσληψη των υδατανθράκων. Προτείνεται λοιπόν ότι η επίδραση της μεσουλεργίνης στην 4ωρη πρόσληψη τροφής αποτελεί την έκφραση του διπλού τρόπου δράσης της – ανταγωνιστική δράση στους 5-HT_{2C} υποδοχείς, που εντοπίζονται κυρίως στο μεσοκοιλιακό υποθάλαμο, και ταυτόχρονα αγωνιστική δράση στους D₂ υποδοχείς, που απαντώνται κυρίως στον πλάγιο υποθάλαμο.^{24,25,29,31,40}

Η πρότασή μας αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι η απομορφίνη, ένας γνωστός D₂ αγωνιστής, αν και προκάλεσε μείωση στη συνολική πρόσληψη της τροφής, επέφερε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη της πρωτεΐνης. Έχει καταδειχθεί ότι η ντοπαμίνη δρα μέσω των D₂ υποδοχέων προκειμένου να ανασταλεί η πρόσληψη της τροφής, καθώς επίσης ότι οι υποδοχείς αυτοί έχουν συνδεθεί με την πρόσληψη της πρωτεΐνης.⁴⁰⁻⁴² Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι τόσο η πρόσληψη όσο και η επιλογή τροφής που προκαλεί η μεσουλεργίνη είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των 5-HT_{2C} και των D₂ υποδοχέων, που βρίσκονται σε γειτονικές περιοχές του υποθαλάμου. Συνεπώς, η μεσουλεργίνη οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής με διπλό τρόπο δράσης: αφενός αυξάνει την ΤΕΠ όπως ακριβώς η απομορφίνη, ένας καθαρά ντοπαμινεργικός αγωνιστής, και αφετέρου αυξάνει την ΤΕΥ ως ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων.⁴³



Εικόνα 7. Αποτελέσματα της δράσης της απομορφίνης στην όρεξη και στις διατροφικές επιλογές, 4 ώρες μετά τη χορήγησή της σε επιμύες. Κάθε στήλη αντιπροσωπεύει το μέσο όρο (σε g/4 ώρες) και το τυπικό σφάλμα (\pm SE) στους 8 επίμυες ανά ομάδα, σε τροφή εμπλουτισμένη σε πρωτεΐνη (ΤΕΠ), σε υδατάνθρακες (ΤΕΥ) και στην ολική πρόσληψη τροφής (ΟΠ). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν το επίπεδο σημαντικότητας (όπου **P<0,01) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. ΦΟ: Φυσιολογικός ορός.

Είναι γνωστό για τη βουσπιρόνη, που διεγείρει τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς, ότι αυξάνει την πρόσληψη της τροφής πιθανόν μέσω της αναστολής απελευθέρωσης της σεροτονίνης από τους νευρώνες που βρίσκονται στους πυρήνες ραφής στο μεσεγκέφαλο.^{14,22,27} Αυτού του είδους η υπερφαγία είναι εκλεκτικού τύπου, δηλαδή αφορά σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά. Σε επίμυες με ταυτόχρονη πρόσβαση σε δύο ειδών δίαιτες, που διαφέρουν ως προς το περιεχόμενο σε πρωτεΐνη και υδατάνθρακες, η βουσπιρόνη εκλεκτικά αύξησε την πρόσληψη των υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της πειραματικής δοκιμασίας.^{28,44} Τα δικά μας δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρέμβαση στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς διαδραματίζει έμμεσο και όχι άμεσο ρόλο στον έλεγχο της πρόσληψης και της επιλογής τροφής. Η διέγερσή τους ή ο αποκλεισμός τους μεταβάλλει τα επίπεδα της σεροτονίνης (5-HT), τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν άλλους υπότυπους σεροτονινεργικών υποδοχέων, με τελικό αποτέλεσμα μεταβολές στην πρόσληψη και την επιλογή τροφής.

Αντιθέτως, η χορήγηση του *m*-CPP, ενός μη εκλεκτικού 5-HT_{2C/1B} αγωνιστή, οφείλει να προκαλεί υποφαγία διαμέσου καθαρά σεροτονινεργικού τύπου δράσης.^{20,33,34} Στη μελέτη μας αυτό επιβεβαιώθηκε πλήρως, καθώς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην πρόσληψη των υδατανθράκων και καμία ουσιαστική μεταβολή στην πρόσληψη της πρωτεΐνης. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματά μας, προτείνουμε επίσης ότι οι 5-HT_{2C} υποδοχείς παίζουν τον κυρίαρχο –αν όχι τον αποκλειστικό– ρόλο στην πρόσληψη της τροφής και στις διαιτητικές προτιμήσεις. Παρατηρήσαμε ότι η βουσπιρόνη προκάλεσε σημαντική αύξηση στην πρόσληψη των υδατανθράκων, όταν αυτή χορηγήθηκε μόνη της. Εάν οι 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς ήταν οι κύριοι υπεύθυνοι αυτής της δράσης, τότε η συγχορήγηση βουσπιρόνης και *m*-CPP θα εμφάνιζε την ίδια δράση με την αμιγή χορήγηση βουσπιρόνης, δηλαδή ευόδωση τόσο της συνολικής πρόσληψης τροφής όσο και επιμέρους της πρόσληψης των υδατανθράκων. Ωστόσο, συνέβη ακριβώς το αντίθετο. Με άλλα λόγια, διαπιστώθηκε δράση σεροτονινεργικού τύπου, γεγονός που υποδηλώνει ότι, διαμέσου της επίδρασής τους, οι 5-HT_{2C} υποδοχείς υπερισχύουν των αντίστοιχων 5-HT_{1A}. Ανατρέχοντας στη σχετική βιβλιογραφία, σε μελέτες συμπεριφοράς έχει βρεθεί ότι οι δράσεις που προκαλούνται είτε από την προσυναπτική είτε από τη μετασυναπτική διέγερση των 5-HT_{1A} υποδοχέων αντιστρέφονται σε σημαντικό βαθμό από την ενεργοποίηση των 5-HT_{2C} μετασυναπτικών υποδοχέων.^{45,46} Φυσικά, δεν μπορεί να αποκλει-

στεί η έμμεση συμβολή των 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχέων στην πρόσληψη της τροφής και στις διαιτητικές προτιμήσεις. Σημειώνεται ότι η συγχορήγηση της μεσουλεργίνης και της βουσπιρόνης προκάλεσε σημαντική υπερφαγία, η οποία αποδίδεται πρωτίστως στη σημαντική κατανάλωση υδατανθράκων, που ήταν σχεδόν διπλάσια συγκρινόμενη με την αντίστοιχη που προκάλεσε η καθεμία από τις δύο φαρμακευτικές ουσίες μόνη της. Διαπιστώνεται λοιπόν συνεργική δράση των δύο φαρμάκων.

Συνοπτικά, στην παρούσα πειραματική μελέτη καταδεικνύεται ότι η μεσουλεργίνη, ένας ανταγωνιστής των 5-HT_{2C} υποδοχέων και ταυτόχρονα αγωνιστής των D₂ υποδοχέων, οδηγεί σε πρόσληψη και επιλογή τροφής μέσω διπλού τρόπου δράσης: λόγω της ταυτόχρονης αντισεροτονινεργικής και ντοπαμινεργικής δραστηριότητας προκαλεί υπερφαγία, που συνδυάζεται με αύξηση της πρόσληψης τόσο πρωτεΐνης (δράση απομορφίνης) όσο και υδατανθράκων (αντισεροτονινεργική δράση). Η βουσπιρόνη, λόγω της δράσης της στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς, φαίνεται να επηρεάζει έμμεσα τις διαιτητικές προτιμήσεις. Ο αποκλεισμός των 5-HT_{2C} μετασυναπτικών υποδοχέων αποτελεί το σημαντικότερο λόγο της αύξησης της πρόσληψης υδατανθράκων, σε αντίθεση με την αναστολή απελευθέρωσης της σεροτονίνης από τους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς. Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι υποθαλαμικοί 5-HT_{2C} υποδοχείς διαδραματίζουν τον κυρίαρχο ρόλο στις ανορεκτικές ιδιότητες της σεροτονίνης. Φαίνεται ότι η οποιαδήποτε παρέμβαση στους 5-HT_{1A} αυτοϋποδοχείς «διοχετεύεται» στους 5-HT_{2C} μετασυναπτικούς υποδοχείς, οι οποίοι άμεσα αν όχι αποκλειστικά εμπλέκονται στην προκαλούμενη από τη σεροτονίνη καταστολή της συνολικής πρόσληψης τροφής και επιμέρους της πρόσληψης υδατανθράκων.

Οι διαταραχές πρόσληψης τροφής έχουν αποτελέσει ένα από τα σύγχρονα πεδία έρευνας της Φαρμακολογίας, ιδίως μετά τη διαπίστωση ότι η βουλιμία και οι λαίμαργες απαιτήσεις για κατανάλωση υδατανθράκων ή εύληπτης γενικότερα τροφής παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς αυτούς.^{1,2,47,48} Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης διευρύνουν το πεδίο κατανόησής μας στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής και συμβάλλουν στο σχεδιασμό πειραματικών μελετών που αφορούν σε νέα φάρμακα εναντίον της υπερφαγίας και της παχυσαρκίας, ειδικά στις ουσίες εκείνες με 5-HT_{2C} αγωνιστικές ιδιότητες.^{34,49,50}

The role of serotonergic 2C receptors in neurobiology and treatment of eating disorders

S. Antonatos

Department of Experimental Pharmacology, Medical School, University of Athens, Greece

Psychiatriki 2007, 18:67–77

Biological vulnerability concerning eating disorders can include dysfunction of neurotransmitters such as serotonin, dopamine and norepinephrine that regulate feeding. Studies have shown that all three neurotransmitters, especially serotonergic system, are dysfunctional in eating disorders. Although the satiety-promoting role of the serotonergic system in the control of food intake is well established, there is no current evidence that any selective serotonergic receptor subtype mediates the intake of a specific macronutrient. The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes on food intake and dietary choices was investigated. 20 groups of male Wistar rats, 8 animals each, were intraperitoneal injected 0.05-4.0 mg/kg buspirone (5-HT_{1A} agonist), 1.0 and 3.0 mg/kg mesulergine (5-HT_{2C} antagonist with dopaminergic properties), 5.0 and 10.0 mg/kg *m*-chlorophenylpiperazine (*m*-CPP) (5-HT_{2C/1B} agonist) and combinations of mesulergine with buspirone or *m*-CPP, as well as buspirone with *m*-CPP at same doses. One group of rats received 1.0 mg/kg apomorphine (dopamine agonist). Animals were given access to a pair of isocaloric diets (protein, PED, or carbohydrate enriched diet, CED) for 4 hours after drug treatment in a food deprivation schedule. Mesulergine caused hyperphagia accompanied by an increase in both PED and CED intake, with CED intake reversed by *m*-CPP. Buspirone and *m*-CPP spared protein intake, with an increase and decrease of CED intake consequently. Buspirone due to its action on 5-HT_{1A} autoreceptors seems to affect diet selection indirectly, since its effect on carbohydrate intake is reversed by *m*-CPP. 5-HT_{2C} receptor blockade seems to be the most significant reason for increased carbohydrate consumption, rather than the inhibition of serotonin (5-HT) release through the 5-HT_{1A} receptors. Our results suggest that both 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes are involved in the protein-sparing effect of 5-HT, while the 5-HT_{2C} receptors may have the prominent role on 5-HT induced food and carbohydrate intake suppression. These findings extend our understanding on neurobiological substrate of appetite and contribute to the studies related to new drugs against hyperphagia and other eating disorders, especially those referred to 5-HT_{2C} compounds with agonistic properties.

Key words: Eating disorders, serotonergic system, 5-HT_{2C} receptors, isocaloric diets, protein, carbohydrate, food deprivation schedule, Wistar rats, buspirone, mesulergine, *m*-CPP, apomorphine.

Βιβλιογραφία

1. Τρίκκας Γ, Βάρσου Ε. Διαταραχές πρόσληψης τροφής. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν (Επιμ. έκδ.) *Ψυχιατρική*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000:482–484
2. Walsh BT. Eating disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds) *Psychiatry*. Wiley, New York, 2003:1501–1518
3. Halford JCG, Smith BK, Blundell JE. Serotonin (5-HT) and serotonergic receptors in the regulation of macronutrient intake. In: Berthoud HR, Seeley RJ (eds) *Neural and metabolic control of macronutrient intake*. CRC Press, New York, 2000:425–454
4. Halford JCG, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Prog Drug Res* 2000, 54:25–58
5. Brownell KD, Fairburn CG. *Eating disorders and obesity: A comprehensive textbook*. 2nd ed. Guilford Press, New York, 2002
6. Leibowitz SF, Alexander JT. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 1998, 44:851–864
7. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 2002, 26:393–428
8. Funahashi H, Takenoya F, Guan J et al. Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding. *Anat Sci Int* 2003, 78:123–138
9. Garattini S, Bizzi A, Caccia S et al. Progress report on the anorectic effects of dex-dexfenfluramine, fluoxetine and sertraline. *Int J Obes* 1992, 16(Suppl 3):S43–S50
10. Grignaschi G, Neill JC, Pertini A et al. Feeding pattern studies suggest that d-fenfluramine and sertraline specifically enhance the state of satiety in rats. *Eur J Pharmacol* 1992, 211:137–142

11. De Vry J, Eckel G, Kuhl E et al. Effects of selective 5-HT_{1/2} receptor agonists in conditioned taste aversion paradigm in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 66:797–802
12. Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004, 5:221–240
13. Curzon G, Gibson EL, Oluoyomi AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 28:21–25
14. De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000, 24:341–353
15. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake by rats. *Science* 1977, 198:1178–1180
16. Blundell JE. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite* 1986, 7:39–56
17. Weiss GF, Rogacki N, Fueg A et al. Impact of hypothalamic d-norfenfluramine and peripheral d-fenfluramine injection on macronutrient intake in the rat. *Brain Res Bull* 1990, 25:849–859
18. Weiss GF, Rogacki N, Fueg A et al. Effect of hypothalamic and peripheral fluoxetine injection on natural patterns of macronutrient intake in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1991, 105:467–476
19. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000, 16:843–857
20. Kennett GA, Curzon G. Evidence that hypophagia induced by *m*-CPP and TFMP requires 5-HT_{1C} and 5-HT_{1B} receptors, hypophagia induced by RU24969 only requires 5-HT_{1B} receptors. *Psychopharmacology* 1988, 96:93–100
21. Kennett GA, Wood AG, Glen A, Grewal S et al. *In vivo* properties of SB200646 A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1994, 111:797–802
22. Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996, 73:37–42
23. De Vry J, Schreiber R, Daschke A et al. Effects of serotonin 5-HT_{1/2} receptor agonists in a limited-access operant food intake paradigm in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003, 13:337–345
24. Hoyer D, Hannon PJ, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71:533–554
25. Giorgetti M, Tecott LH. Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems. *Eur J Pharmacol* 2004, 488:1–9
26. Cooper SJ, Desa A. Benzodiazepines and putative 5-HT_{1A} agonists increase hypertonic saline consumption in rehydrating rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1987, 28:187–191
27. Gilbert F, Dourish CT. Effects of the novel anxiolytics gepirone, buspirone and ipsapirone on free feeding and feeding induced by 8-OH-DPAT. *Psychopharmacology* 1987, 93:349–352
28. Li ETS, Luo SQ. Buspirone-induced carbohydrate feeding is not influenced by route of administration and nutritional status. *Brain Res Bull* 1993, 30:547–550
29. Giannakopoulos G, Galanopoulou P, Daifotis Z et al. Effects of mesulergine treatment on diet selection, brain serotonin (5-HT) and dopamine (DA) turnover in free feeding rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998, 22:803–813
30. Galanopoulou P, Giannakopoulos G. Mesulergine: A review. *CNS Drugs* 1999, 5:233–248
31. Antonatos S, Giannoti K, Daifoti Z et al. The involvement of 5-hydroxytryptaminergic and dopaminergic mechanisms in the dietary choices induced by mesulergine in deprived rats. 18th Meeting Hellenic Society For Neuroscience, Athens, October 2003, Poster Abstract No 1:64
32. Hewitt KN, Lee MD, Dourish CT et al. Serotonin 2C receptor agonists and behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 71:691–700
33. Schreiber R, De Vry J. Role of receptors in the hypophagic effect of *m*-CPP, ORG 37684 and CP-94,253 in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002, 26:441–449
34. Vickers SP, Easton N, Webster LJ et al. Oral administration of the receptor agonist, *m*-CPP, reduces body weight gain in rats over 28 days as a result of maintained hypophagia. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 167:274–280
35. Muscat R, Willner P, Towell A. Apomorphine anorexia: a further pharmacological characterization. *Eur J Pharmacol* 1986, 123:123–131
36. Treit D, Berridge KC. A comparison of benzodiazepine, serotonin and dopamine agents in the taste reactivity paradigms. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 37:451–456
37. Paleologos G. Free amino acid content of tissues from rats with accelerated and depressed gluconeogenesis. Dissertation from PhD degree, New York, 1967:44–45
38. Patston PA, Espinal J, Randle PJ. Effects of diet and of alloxan-diabetes on the activity of branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase complex and of activator protein in rat tissues. *Biochem J* 1984, 222:711–719
39. Blundell JE, Latham CJ. Effect of pharmacological agents on the micro- and macro-structure of feeding behaviour: implications for the analysis of drug action. In: Bray G (ed) *Recent advances in obesity research*. Newman, London, 1978
40. Parada M, Hernandez L, Hoebel BG. Sulpiride injections in the lateral hypothalamus induce feeding and drinking in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1988, 30:917–923
41. Leibowitz SF. Brain neurochemical system controlling appetite and body weight gain. In: Rothwell NJ, Stock MJ (eds) *Obesity and cachexia*. John Wiley & sons, London, 1991:33–48
42. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404:661–671
43. Antonatos S, Galanopoulou P. Effects of *m*-CPP and mesulergine on dietary choices in deprived rats: possible mechanisms of their action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:112–119
44. Luo SH, Ransom TH, Li ETS. Selective increase in carbohydrate intake by rats treated with 8-OH-DPAT or buspirone. *Life Sci* 1990, 46:1643–1648
45. Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Behavioural evidence for functional interactions between 5-HT-receptor subtypes in rats and mice. *Br J Pharmacol* 1990, 101:667–673
46. Antonatos S, Giannakopoulos G, Theophanopoulos C et al. Differentiation of the role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} serotonergic receptors on diet selection of rats after administration of buspirone, mesulergine, *m*-CPP and apomorphine. Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics. International Edition – Proceedings of the 2nd Panhellenic Conference in Pharmacology, 2002, 16:54–56
47. Χριστοδούλου ΓΝ (Επιμ. έκδ.) *Διαταραχές πρόσληψης τροφής*. Αθήνα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 1997
48. Βάρσου Ε. Ψυχογενής ανορεξία και ψυχογενής βουλιμία. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ και συν (Επιμ. έκδ.) *Ψυχιατρική*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2000:486–496
49. Clifton PG, Lee MD, Dourish CT. Similarities in the action of Ro 60-0175, a 5-HT_{2C} receptor agonist and d-fenfluramine on feeding patterns in the rat. *Psychopharmacology* 2000, 152:256–267
50. Bickerdike MJ. 5-HT_{2C} receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003, 3:885–897

Αλληλογραφία: Σπ. Αντωνάτος, Ψυχίατρος, Επιμελητής ΕΣΥ, «Ερυθρός Σταυρός», Δρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Έβρου 8Α, 152 34 Χαλάνδρι, Τηλ.: 210-68 22 552, 6977-987543, e-mail: sorfeas@otenet.gr