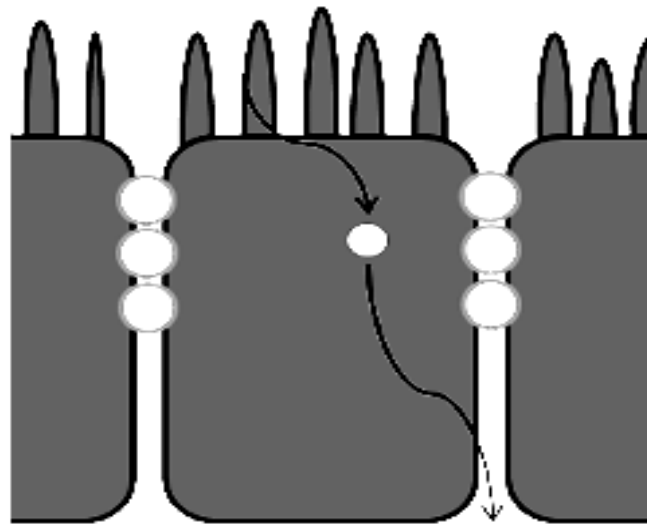


Spelar tarmcellernas interna fettförbränning en roll i regleringen av födointag?

Gunilla Ström





Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Spelar tarmcellernas interna fettförbränning en roll i regleringen av födointag?

Does oxidation of fatty acids within the enterocyte participate in regulation of food intake?

Gunilla Ström

Handledare:

Kjell Malmlöf, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Gunnar Pejler, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet – Husdjur

Nivå: Grund C, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: Gunilla Ström

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Abstract

Since several lifestyle diseases are associated with obesity much research is carried out within the area. Researchers have found that oxidation of fatty acids within the body's cells may give rise to peripheral signals which regulate food intake, but it is still unclear where such a mechanism takes place. Although much evidence suggests that it is the hepatocytes in the liver that send signals regulating food intake, some researchers have begun to question this theory. Instead they argue that the mechanism takes place within the enterocytes since they are well localised in the gut for such assignment. Research has shown that the enterocytes can use fatty acids as an energy source and the oxidation may give rise to an afferent vagal signal to the brain stem where it is switched to the hypothalamus, causing a decrease in food intake. It has also been proved that there are afferent vagal nerve fibres in the gut mucosa, which theoretically could sense signals from the enterocytes. How this mechanism is carried out is still unknown. Although there is yet not enough evidence to argue against the liver's role in the regulation of food intake, there are strong indications that the enterocytes are involved. More research within this area will undoubtedly lead to further support for this theory.

Sammanfattning

Då flera välfärdssjukdomar är associerade med fetma bedrivs idag mycket forskning inom området. Forskare har upptäckt att oxidation av fettsyror i kroppens celler kan ge upphov till perifera signaler som reglerar födointaget men det är dock ännu oklart var en sådan avkänningsmekanism äger rum. Trots att det finns mycket bevis som tyder på att det är cellerna i levern som sänder signaler som reglerar födointaget har vissa forskare börjat ifrågasätta denna teori. De hävdar att mekanismen istället äger rum i tarmens enterocyter då dessa är lämpligt lokaliserade i tarmkanalen för en sådan uppgift. Forskning har visat att enterocyterna kan utnyttja fettsyror som energikälla och oxidationen kan ge upphov till en sensorisk signal via vagusnerven till hjärnstammen. Där omkopplas signalen till hypothalamus och ger upphov till ett minskat födointag. Det är även bevisat att det finns sensoriska nervändslut i tarmens slemhinna som i teorin skulle kunna uppfånga signaler från enterocyterna. Hur denna mekanism går till är dock ännu okänt. Trots att det ännu inte finns tillräckligt med bevis som talar emot leverns roll i reglering av födointaget finns det starka belägg för att enterocyterna är inblandade. Mer forskning inom området kommer säkerligen leda till ytterligare stöd för denna teori.

Introduktion

Fetma och övervikt är ett stort problem i dagens samhälle och det bedrivs mycket forskning inom området. Eftersom fetma kan leda till flera välfärdssjukdomar, såsom diabetes, cancer och hjärt- och kärlsjukdomar, satsas stora resurser på att finna någon form av signal i kroppen som verkar inhiberande på födointaget. Ett flertal teorier talar för att det är fettförbränningen i kroppens celler som deltar i den fysiologiska regleringen av födointag genom att ge upphov till en sådan signal. Trots den intensiva forskning som bedrivits är det dock fortfarande oklart var i kroppen signaleringen äger rum. Mycket talar för att en avkänningsmekanism är lokaliserad i levern eftersom dess celler till stor del använder fett som energikälla och deras fettförbränning (Fatty Acid Oxidation – FAO) är mycket hög (Seifter & England, 1994).

Det var Russek som 1963 var först med att föreslå att födointaget påverkades av sensorer i levern som kände av kroppens glukosnivåer. Detta bekräftades då Nijjima (1969) identifierade sensoriska nerver i levern som förändrar sin aktivitet till följd av portvenens tillförsel av glukos. Dessa nerver lokaliserades senare i portvenens vägg (Nijjima, 1996). Idag är det allmänt känt att mercaptoacetat (MA) bidrar till ett ökat födointag då det hämmar fettförbränningen genom att inhibera aktiviteten hos långkedjade acyl-CoA dehydrogenas (Scharrer & Langhans, 1986). Själva mekanismen är ännu inte helt utredd men indikationer tyder på att den signal som verkar stimulerande uppkommer vid hämning av perifer förändring i FAO. Signalen omkopplas till hjärnan via sensoriska banor i vagusnerven och det finns neuroner i hypotalamus som ändrar sin aktivitet som svar på förändringar i glukoskoncentrationen (Oomura et al., 1974; Scharrer & Langhans, 1986). Forskare har även upptäckt att MA:s förmåga att inhibera FAO verkar vara positivt korrelerat med födans fettinnehåll (Leonhardt & Langhans, 2004), vilket indikerar att ju fettrikare diet desto större och snabbare mättnadskänslor.

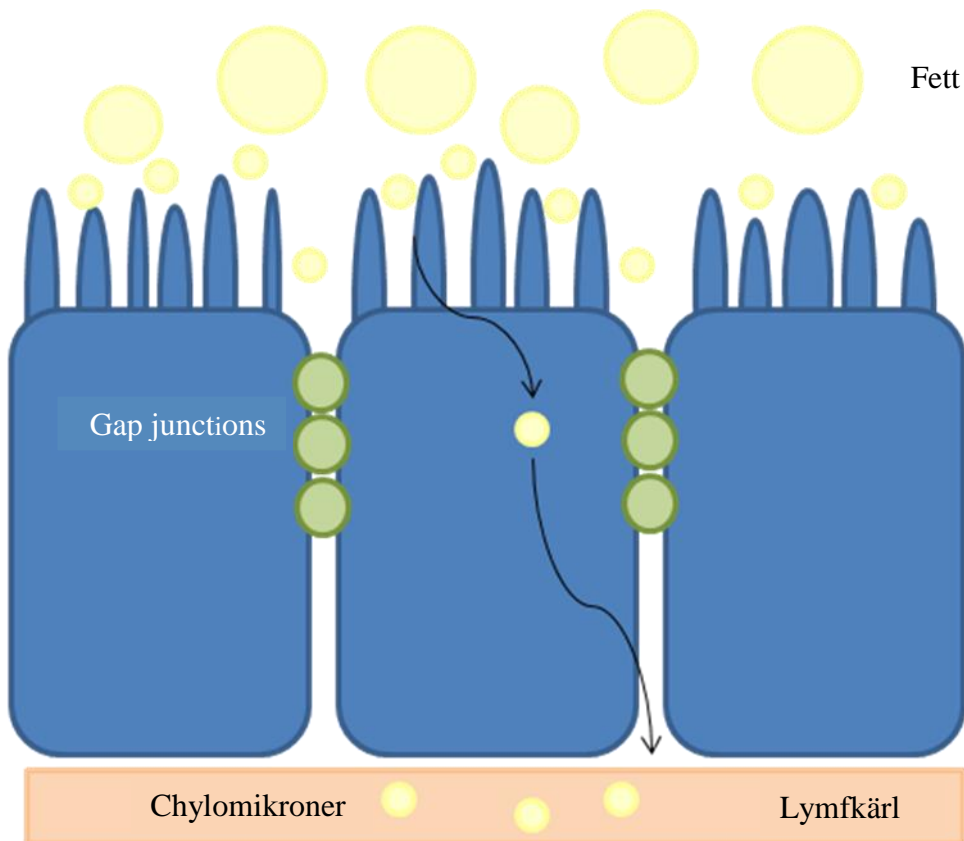
Redan på 1970-talet började forskning bedrivas för att undersöka om det fanns andra näringsämnen än glukos som påverkade födointaget. Booth (1972) föreslog att det istället för enskilda näringsämnen var den sammanlagda metaboliska mängden energi som hade reglerande funktion. Denna teori hamnade i skymundan på 90-talet då många forskare istället intresserade sig för hur leptin och insulin påverkade fettförbränningen och födointaget. Det var först på 2000-talet som man återigen fick upp ögonen för hur en energistatisk kontroll reglerade aptiten. Det var upptäckten av hur hjärnans fettmetabolism kunde verka reglerande genom att inhibera enzymet CPT1 vilket ger upphov till minskad aptit (Obici et al., 2003) som återigen väckte intresset hos forskarna.

På senare tid har vissa forskare börjat ifrågasätta om det verkligen är levern som ger upphov till en reglerande signal. Istället har den schweiziske forskaren Wolfgang Langhans framkastat hypotesen att det är fettförbränningen i enterocyterna som påverkar födointaget genom att de inhiberas av MA. Den här litteraturstudien kommer att handla om hur en sådan reglering går till och undersöka om det finns tillräckligt med bevis som kan understödja denna teori. Det är huvudsakligen två frågor som behöver besvaras: oxiderar enterocyterna fettsyror som kan ge upphov till en signal, och finns det sensoriska fibrer i tarmväggen som kan känna av signalen?

Enterocytenas reglerande verkan

Uppbyggnad och funktion

Väggen i tunn- och tjocktarmen är täckt av ett enskiktat cylinderepitel bestående av celler som kallas för enterocyter (NLM, 1999). De är differentierade epitelceller som fungerar som ett skydd mot miljön i tarmen (Sjaastad et al., 2003). Enterocyterna absorberar näringsämnen från tarmlumen som kommer med födan och de kan även utsöndra ämnen. På enterocytenas apikala yta finns mikrovilli som gör att cellen får en större yta och underlättar absorption och transport av ämnen från tarmen. Nedbrytningen av lipiderna i tarmen stimuleras av enzymet lipas som kommer från bukspottkörteln, och av galla. Resultatet blir fettsyror och monoglycerider. Därefter absorberas de av enterocyterna där de resyntetiseras och sätts ihop till chylomikroner som förs över till lymfsystemet genom exocytos, se figur 1 (Robertson et al., 2003). Efter ett intag av en fettrik måltid höjs plasmanivåerna av triglycerider (Cohn et al., 1989) och dessa lagras tillfälligt i enterocyten då upptaget och resyntesen av lipiderna går snabbare än vad sekretionen till lymfsystemet gör (Mansbach & Nevin, 1998).

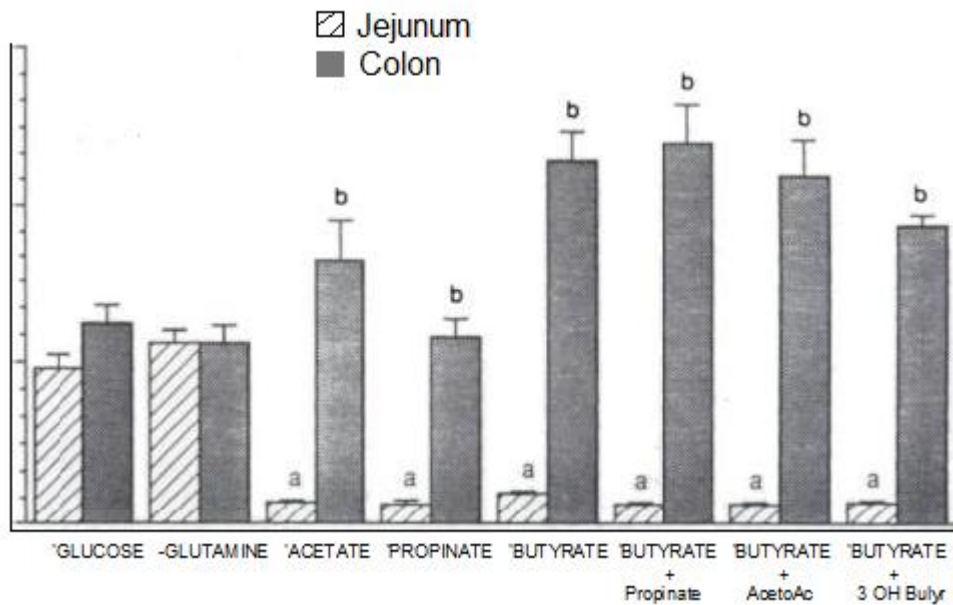


Figur 1. Schematisk bild av enterocyten och dess upptag av fett från tarmlumen.

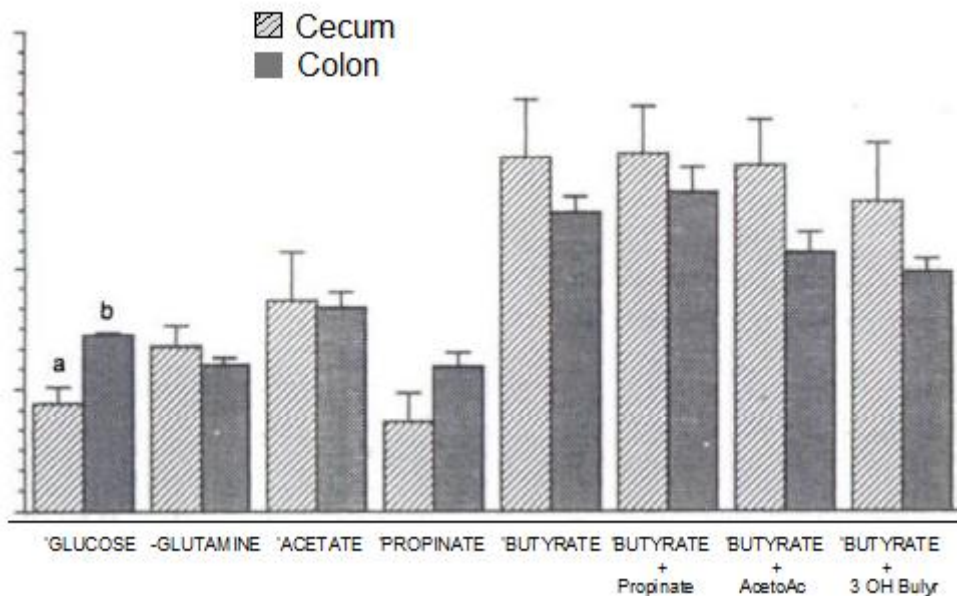
Oxidering av fetter

Enterocyterna använder i första hand glutamin som energikälla men kan vid svält utnyttja glukos och ketonkroppar (Hanson & Parsons, 1978; Windmueller & Spaeth, 1980). Forskning har visat att enterocyterna även kan oxidera fetter (Fleming et al., 1991). Förmågan att oxidera fetter påverkas av födas fettinnehåll, ju mer fett desto högre oxidation (Mori et al., 2007). Försök som gjorts på råttor av Fleming et al. (1991) visar att enterocyternas förmåga att utnyttja fettsyror som energikälla varierar längs med tarmkanalen. I försöket användes celler som isolerats från tunn-, tjock- och blindtarmen (jejunum, colon och cecum), och oxidationen

av olika näringsämnen uppmättes genom att kvantiteten av den producerade koldioxiden fastställdes. I figur 2 och 3 jämförs olika tarmsegments utnyttjande av näringsämnen och med undantag för glukos och glutamin varierar det stort.



Figur 2. Jämförelse av koldioxidproduktion från oxidation av olika näringsämnen mellan tarmceller från tunn- och tjocktarmen (Modifierad från Fleming et al., 1991).



Figur 3. Jämförelse av koldioxidproduktion från oxidation av olika näringsämnen mellan tarmceller från blind- och tjocktarmen (Modifierad från Fleming et al., 1991).

Det ska dock påpekas att den här studien är gjord med korta fettsyror. Till skillnad mot längre fettsyror, som sätts ihop till chylomikroner i enterocyten och tas upp av lymfsystemet, tas korta fettsyror upp direkt av blodet.

Betydelsen av cellens upptag av fettsyror

I en studie gjord av Storch et al. (2008) fann man att fettsyornas oxidation i gnagare påverkades beroende på från vilken sida av enterocyten de kom in genom. Om fettsyorna transporterades med blodet och trädde in i cellen via det basolaterala membranet var oxidationen tre gånger så stor jämfört med om de kom in via det apikala membranet, från tarmlumen. Resultaten från denna studie stödjer teorin om att det finns separata poler inom enterocyten som styr regleringen av dess fettförbränning. Fettsyornas väg in i cellen påverkar även deras intracellulära metabolisering (Gangl & Ockner, 1975). Metaboliseringen påverkas även väsentligt om individen i fråga fastar (Storch et al., 2008). Den här upptäckten möjliggör en teori om att enterocyternas fettförbränning påverkas av näringsinnehållet i födan. MA:s stimulerande effekt på födointaget minskar nämligen om individen i fråga fastar trots att mängden cirkulerande fettsyror i blodet ökar (Leonhardt & Langhans, 2004).

Studier har även visat att enterocytens utnyttjande av energikällor förändras vid födointag vilket antyder att de föredrar att använda näringsämnen som kommer från tarmlumen framför näringsämnen från blodet (Fleming et al., 1991; Duee et al., 1995). Enterocytens förmåga att kunna skilja mellan näringsämnen från lumen och blodet möjliggör en mekanism som känner av förändringar i energiflöde i samband med födointag. Dessa förändringar skulle kunna omvandlas till sensoriska signaler från vagusnerven som kan reglera födointaget (Langhans, 2010).

Centrala nervsystemets roll

En av hjärnans viktigare uppgifter är att kontrollera storleken och frekvensen på födointaget för att inte kroppen och hjärnan ska utsättas för alltför stora förändringar i näringsinnehåll (Langhans, 2008). Det vore fördelaktigt om hjärnan kunde få information om sammansättningen hos näringsämnena och dess energiinnehåll så snart som möjligt efter en måltid. Tarmens celler är idealiskt placerade för en sådan uppgift, och särskilt enterocyterna eftersom de utsätts för större förändringar i omgivningen än några andra av kroppens celler (Langhans, 2008; Langhans, 2010). Eftersom enterocyterna är de celler som först och snabbast absorberar näringsämnen från tarmen skulle de med fördel kunna användas för att känna av den mängd metabolisk energi som tas upp av kroppen och skicka signaler till andra organ.

Hypotalamus är en region i hjärnan som är belägen under mellanhjärnan och som ansvarar för att kroppens homeostas uppehålls (Berthold et al., 2009a). Den har hand om många av kroppens kontrollerande mekanismer och kopplar hjärnan till det endokrina nervsystemet. I hypotalamus finns två kinaser som påverkar födointaget; AMP kinas (AMPK) och "mammalian target of rapamycin" (mTOR) (Andersson et al., 2004; Cota et al., 2006). Kinaserna verkar i neuroner som svarar på förändringar i leptin- och insulinnivåerna i kroppen och är involverade i dessa hormoners inhiberande verkan på födointaget. AMPK och mTOR är varandras motsvarighet genom att t.ex. leptin minskar aktiviteten hos AMPK och leder därmed till ett minskat födointag (Andersson et al., 2004) medan samma hormon leder till en ökad aktivitet hos mTOR och då även till ett ökat födointag (Cota et al., 2006). Både AMPK:s och mTOR:s aktivitet i hypotalamus är direkt kopplat till regleringsmekanismer av födointaget och de fungerar som sensorer i kroppens celler och känner av dess energinivåer (Andersson et al., 2004; Cota et al., 2006). AMPK och mTOR fungerar också som en huvudströmbrytare för kroppens homeostas genom att de samordnar information om det metaboliska tillståndet och omvandlar den till beteendemässiga förändringar. Kinasernas

aktivitet i hypotalamus möjliggör en energiavkänningsmekanism i det centrala nervsystemet som reglerar kroppens födointag.

Som tidigare nämnt är hypotalamus involverad i att kroppens homeostas uppehålls. Homeostasen regleras genom olika feedbacksystem som bl.a. innefattar osmosreglering, termoreglering och kontroll av blodets glukoskoncentration (Marty et al., 2007). Feedbacksystemen känns av genom både centrala och perifera nervsystemet och dessa samarbetar med varandra för att responsen ska bli så snabb som möjligt. Det perifera nervsystemets inblandning fungerar som en reservsignal som tillåter feedbackmekanismen att reagera snabbare så att den slipper vänta på en omkoppling i hjärnan. Om det finns en energistatisk mekanism som kontrollerar födointaget i tarmen vore det fördelaktigt om det perifera nervsystemet var inblandat.

Nervsystemet i tarmen

Mag- och tarmkanalen har sitt eget nervsystem som kallas för det enteriska nervsystemet och som är en del av det autosoma nervsystemet (Sjaastad et al., 2003). Det består av två ansamlingar av nervändslut, så kallade plexusbildningar. Antalet nervändslut som beräknas ingå i dessa uppgår till över 100 miljoner, alltså fler än vad som finns i hela ryggmärgen (Berthold et al., 2009b). De två plexusbildningarna bildar synapser med varandra och finns antingen bland de glatta muskelcellerna i tarmväggen eller alldeles utanför slemhinnan.

Nervvävnaden består antingen av sensoriska (afferenta) neuron eller av motoriska (efferenta) neuron (Berthold et al., 2009b). De sensoriska neuronerna skickar information om innehållets sammansättning i mag- och tarmkanalen och om spänningar i dess vägg till centrala nervsystemet (CNS) där de omvandlas till beteendemässiga reaktioner (Sjaastad et al., 2003; Berthoud et al., 2004). De motoriska neuronerna sänder signaler från CNS som påverkar glatt muskulatur och körtelceller. Utöver dessa finns även interneuroner vars uppgift är att samordna de sensoriska neuronens signalering med de motoriska neuronens.

Signaleringen till det centrala nervsystemet kan ta två olika vägar och delas in i vagusnerverna och spinalnerverna (Berthoud et al., 2004). Spinalnerverna verkar främst i nedre delen av tarmsystemet och följer i stort sett samma väg som neuronerna i det sympatiska och parasympatiska nervsystemet. Vagusnerverna känner av förändringar i den övre delen av tarmkanalen och är de som är mest intressanta när det handlar om enterocyternas fettförbränning.

Nervus vagus, även kallad den tionde kranialnerven, är den stora parasympatiska nerven som sträcker sig ända från skallen ner genom halsen, brösthålan, diafragman och förgrenar sig slutligen i övre bukhålan (Berthold et al., 2009c). Den signalerar till hjärnstammen som kopplar signalen vidare till hypotalamus och limbiska strukturer där den ger upphov till beteendemässiga förändringar och sinnesintryck, såsom ökat födointag (van der Kooy, 1984). Berthoud et al. (2004) har identifierat tre olika typer av nervändslut för vagusnerven i tarmväggen: intramuskulära samlingar (intramuscular arrays – IMA), intraganglioniska nervändslut (intraganglionic laminar endings – IGLE) och nervändslut i tarmslemhinnan (mucosal terminals). IMA och IGLE fungerar som mekanosensorer medan tarmslemhinnans nervändslut svarar på kemiska stimuli som utsöndras från celler i tarmen. Då nervändsluten slutar fritt i tarmslemhinnan kan de känna av och svara på substanser och stimuli som utsöndras från enterocyterna. Exakt hur denna mekanism fungerar är ännu inte helt utredd.

Dock är det fysiologiskt möjligt för dessa nervändslut att känna av signaler från enterocyterna som kan resultera i en FAO-relaterad avkänningsmekanism.

Argument mot reglering av levern

Trots att det finns många indikationer som talar för att en signalering som reglerar födointaget äger rum i levern finns det även belägg emot en sådan mekanism. Dessa har använts som bevis för att en signalering istället kan äga rum i enterocyterna (Langhans, 2008). Brandt et al. (2006) gjorde försök med råttor som utsattes för svält i syfte att öka leverns FAO. Deras hypotes var att MA:s stimulerande effekt på födointaget skulle öka eftersom råttor är beroende av FAO för att möta upp deras energibehov och av denna anledning skulle leverns FAO öka som en följd av svält. Tvärt emot minskade snarare än ökade MA:s stimulerande effekt och detta talar för att leverns FAO spelar en mindre roll i regleringen av födointaget än man tidigare trott. I ett liknande försök där en β -adrenoceptoragonist användes, som höjer nivåerna av cirkulerande fettsyror och FAO i kroppen, misslyckades MA återigen med att öka stimuleringen av födointaget trots att FAO minskade (Brandt et al., 2006).

Diskussion

Syftet med den här litteraturstudien var att undersöka om det finns tillräckligt med bevis för att det är i enterocyterna snarare än i levern som det finns en kontrollerande mekanism av födointaget. Hittills har forskningen inom området inte kommit särskilt långt och forskarna är oense om hur regleringen går till och var den äger rum vilket har bidragit till mycket diskussion i ämnet.

Langhans (2008) hävdar att leverns reglerande roll kan ifrågasättas eftersom försök gjorts där MA misslyckats med att stimulera födointaget (se ovan). Istället föreslår han att signaleringen äger rum i tarmens enterocyter eftersom dessa är mer lämpligt lokaliserade för att känna av födans sammansättning och energiinnehåll och därför skulle ge en snabbare signalering till hjärnan än vad levern kan. Även om hans forskning visar på att en sådan mekanism är möjlig finns det enligt många forskare (ex. Allen & Bradford, 2009) inte tillräckligt med bevis för att kunna utesluta leverns roll. Enligt dem krävs en alternativ förklaring till MA:s uteblivna stimulering och att denna i fallet där MA misslyckades med att ge ett ökat födointag trots en inhibering av FAO (Brandt et al., 2006) berodde på att MA kan, genom en β -adrenoceptormekanism, verka inhiberande på födointaget. Allen och Bradford (2009) hävdar att denna mekanism komplicerade sambandet mellan leverns FAO och födointaget och att experimentet inte kan användas som belägg för att vederlägga leverns reglerande roll. Det faktum att MA:s stimulerande effekt på födointaget går via en sensorisk signal från vagusnerven men dess anorektiska effekt signalerar en annan väg kan ha bidragit till den uteblivna stimuleringen av födointaget (Brandt et al., 2006; Brandt et al., 2007).

Ytterligare ett argument som använts emot en reglering i levern är att där inte finns speciellt många sensoriska fibrer i vagusnerven (Berthoud, 2004). Detta talar för att den avkännande mekanismen är sämre där än i tarmen. Dock är det osäkert hur många sensoriska fibrer som krävs för att leda en signal och det är möjligt att det inte har någon betydelse för signaleringen. Det faktum att levercellerna sitter ihop med gap junctions möjliggör elektrokemisk signalering mellan cellerna och antalet fibrer behöver inte ha någon betydelse. Om en metabolisk signal ska kunna överföras på detta sätt skulle det krävas att förhållandet mellan förändringarna i cellernas membranpotential, aktiviteten i vagusnerven och födointaget var konstant, vilket inte är fallet (Langhans, 1996; Langhans, 2010).

Det som talar för att regleringen under absorptionsfasen efter en måltid äger rum i enterocyterna är att de är lämpligt lokaliserade i tarmen för en sådan uppgift. Enterocyterna utsätts för större förändringar i omgivningen än några andra av kroppens celler och är de celler som snabbast absorberar de näringsämnen som kommer med födan (Langhans, 2008; Langhans, 2010). Eftersom födans näringsämnen tas upp av cellerna i tarmen verkar det smidigast om en signalering äger rum där då cellerna kan känna av den mängd energi de absorberar från tarmlumen. En perifer signalering från enterocyterna borde ge ett snabbare svar än om signalen kom från cellerna i levern eftersom näringsämnena då först måste absorberas av tarmen, transporteras till levern och sedan metaboliseras där.

Något som är väsentligt i det här sammanhanget är ifall enterocyterna kan oxidera fettsyror eller inte. Om de inte kan det kan omöjligt deras FAO sända signaler till det perifera nervsystemet och ge upphov till en reglering av födointaget. Enligt Fleming et al. (1991) varierar enterocyternas förmåga att oxidera fett längs med tarmkanalen och det är främst cellerna i tjock- och blindtarmen som utnyttjar fett som energikälla. Trots att enterocyterna i första hand utnyttjar glukos och glutamin för att tillgodose sina energibehov kvarstår det faktum att de kan oxidera fettsyror. Oxidationen är dock betydligt mindre i tunntarmen än i tjock- och blindtarmen. Eftersom vagusnerven främst har sina nervändslut i övre delen av tarmkanalen kan man fråga sig ifall eventuella signaler från enterocyterna verkligen tar vägen via vagusnerven till hjärnan. Jag skulle istället föreslå att spinalnerverna, som är lokaliserade i nedre delen av tarmkanalen, är mer lämpliga för att känna av signalerna eftersom tarmcellerna där har en betydligt högre oxidation av fettsyror än cellerna i tunntarmen. Jag vet dock inte om spinalnerverna har nervändslut som är lämpligt lokaliserade i tarmslemhinnan för att känna av signaler från enterocyterna.

Även om det verkar möjligt för enterocyterna att reglera födointaget finns det ännu många frågetecken att rätta ut. Det ännu inte upptäckts hur en eventuell signal från enterocyterna överförs till vagusnerven. Det är dock bevisat att det finns sensoriska vagusfibrer med nervändslut i tarmväggens slemhinna (Berthoud et al., 2004) som i teorin skulle kunna fånga upp signaler från enterocyterna och skicka dessa vidare till hjärnstammen och hypothalamus. Mer forskning inom området skulle säkerligen kunna leda till ytterligare bevis för att en sådan signalering är möjlig men i nuläget är det ännu oklart.

Något som måste uppmärksammas, som tagits upp i den här litteraturstudien, är att enterocyternas FAO påverkas väsentligt beroende på från vilket sida av enterocyten fettsyror absorberas (Storch et al., 2008). Oxidationen är nämligen tre gånger så stor om fettsyror tas upp via det basolaterala membranet, alltså från blodet, än om de absorberas från tarmlumen, via det apikala membranet. Detta innebär att enterocyternas oxidation av fettsyror borde vara större under perioder av svält, då fett mobiliseras från kroppens fettdepåer för att användas som bränsle, förutsatt att dessa fettsyror absorberas av enterocyterna till samma utsträckning som de från tarmlumen.

Det är möjligt att det finns två olika mekanismer för reglering av födointag, en som är verksam under absorptionsfasen av näringsämnen från tarmlumen och en som verkar under perioder av svält (Bareille et al., 1997; Malmlof et al., 2002). Tarmcellerna skulle sannolikt kunna spela en stor roll i den första av dessa mekanismer men det är möjligt att levern är bättre placerad för att känna av oxidation av fettsyror från kroppens endogena fettdepåer, varför leverns roll i regleringen av födointaget inte ska uteslutas. Man kan också fundera över om hämning av FAO, med MA, ger upphov till samma intracellulära metabolitmönster som

aktivering av FAO under svält eller genom ökning av lipolys genom administration av lipolytiska substanser.

Slutsats

Eftersom enterocyterna är lokaliserade i kroppen på ett fördelaktigt sätt och är de celler som snabbast och tydligast känner av förändringar i näringssammansättningen i födan verkar det fysiologiskt lämpligt att de medverkar i en reglerande signalering till hjärnan. Även om det inte finns några konkreta bevis för en sådan teori förtjänar den att bli noga undersökt i framtiden. Dock finns ännu ingen övertygande bevisning för att levern inte ska fungera reglerande av födointaget.

Referenser

- Allen, M. S., Bradford, B. J. 2009. Control of eating by hepatic oxidation of fatty acids. A note of caution. *Appetite* 53, 272-273.
- Andersson, U., Filipsson, K., Abbot, C. R., Woods, A., Smith, K., Bloom, S. R., Carling, D., Small, C. J. 2004. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *Journal of Biological Chemistry* 279, 12005-12008.
- Bareille, N., Faverdin, P., Hay, M. 1997. Modification of feed intake response to a beta(2)-agonist by bovine somatotropin in lactating or dry dairy cows. *Journal of Dairy Science* 80, 52-66.
- Berthold, C-H., Blennow, K., Fredman, P., Goude, D. Oktober 2009a. Sahlgrenska Akademin. http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/structure_142
- Berthold, C-H., Blennow, K., Fredman, P., Goude, D. Oktober 2009b. Sahlgrenska Akademin. http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/structure_1017
- Berthold, C-H., Blennow, K., Fredman, P., Goude, D. Oktober 2009c. Sahlgrenska Akademin. http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/structure_174
- Berthoud, H. R. 2004. Anatomy and function sensory hepatic nerves. *The anatomical record. Part A, Discoveries in molecular, cellular and evolutionary biology* 280, 827-835.
- Berthoud, H. R., Blackshaw, L. A., Brookes, J. H., Grundy, D. 2004. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology and Motility* 16 (Suppl. 1), 28-33.
- Booth, D. A. 1972. Postabsorptively induced suppression of appetite and the energostatic control of feeding. *Physiology & Behaviour* 9, 199-202.
- Brandt, K., Arnold, M., Geary, N., Langhans, W., Leonhardt, M. 2006. Beta-adrenergic-mediated inhibition of feeding response to mercaptoacetate in food-deprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 85, 722-727.
- Brandt, K., Arnold, M., Geary, N., Langhans, W., Leonhardt, M. 2007. Vagal afferents mediate the feeding response to mercaptoacetate but not to the beta (3) adrenergic receptor agonist CL 316,243. *Neuroscience Letters* 85, 722-727.
- Cohn, J. S., McNamara, J. R., Krasinski, S. D., Russel, R. M., Schaefer, E. J. 1989. Role of triglyceride-rich lipoproteins from the liver and the intestine in the etiology of postprandial peaks in plasma triglyceride concentration. *Metabolism* 38, 484-490.
- Cota, D., Proulx, K., Blake Smith, K. A., Kozma, S. C., Thomas, G., Woods, S. C., Seeley, R. J. 2006. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312, 927-930.
- Duee, P. H., Darcy-Vrillon, B., Blanchier, F., Morel, M. T. 1995. Fuel selection in intestinal cells. *Proceedings of the Nutrient Society* 54, 83-94.
- Fleming, S. E., Fitch, M. D., DeVries, S., Liu, M. L., Knight, C. 1991. Nutrient utilization by cells isolated from rat jejunum, cecum and colon. *Journal of Nutrition* 121, 869-878.

- Gangl, A., Ockner, R. K. 1975. Intestinal metabolism of plasma free fatty acids. Intracellular compartmentation and mechanisms of control. *The Journal of Clinical Investigation* 99, 10819-10824.
- Hanson, P. J., Parsons, D. S. 1978. Factors affecting the utilization of ketone bodies and other substrates by rat jejunum: effects of fasting and of diabetes. *Journal of Physiology* 278, 55-67.
- van der Kooy, D., Koda, L. Y., McGinty, J. F., Gerfen, C. R., Bloom, F. E. 1984. The organization of projections from the cortex, amygdala, and the hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *The Journal of comparative neurology* 224, 1-24.
- Langhans, W. 1996. Role of the liver in the metabolic control of eating: What we know – and what we don't know. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* 20, 145-153.
- Langhans, W. 2008. Fatty acid oxidation in the energostatic control of eating – a new idea. *Appetite* 51, 446-451.
- Langhans, W. 2010. The enterocyte as an energy flow sensor in the control of eating. *Frontiers in Eating and Weight Regulation* vol. 63, 75-83.
- Leonhardt, M., Langhans, W. 2004. Fatty acid oxidation and control of food intake. *Physiology & Behaviour* 83, 645-651.
- Mamlöf, K., Din, N., Johansen, T., Pedersen, S. B. 2002. Growth hormone affects both adiposity and voluntary food intake in old and obese female rats. *European Journal of Endocrinology* 146, 121-128.
- Mansbach, C. M., Nevin, P. 1998. Intracellular movement of triacylglycerols in the intestine. *Journal of Lipid Research* 39, 963-968.
- Marty, N., Dallaporta, M., Thorens, B. 2007. Brain glucose sensing, counterregulation and energy homeostasis. *Physiology* 22, 241-251.
- Mori, T., Kondo, H., Hase, T., Tokimitsu, I., Murase, T. 2007. Dietary fish oil upregulates intestinal lipid metabolism and reduces body weight gain in C57BL/6J mice. *Journal of Nutrition* 137, 2629-2634.
- National Library of Medicine (NLM). Medical Subject Headings (MeSH). November 1999. http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?mode=&term=Enterocytes&field=entry
- Nijijima, A. 1969. Afferent impulse discharges from glucoreceptors in the liver of the guinea pig. *Annals of the New York Academy of Science* 157, 690-700.
- Nijijima, A. 1996. Role played by vagal hepatic nerve afferents from chemical sensors in the hepato-portal region: An electrophysiological study. Shimazu T. *Liver innervation* (vol 323). London: John Libbey & Company.
- Obici, S., Feng, Z., Arduini, A., Conti, R., Rossetti, L. 2003. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nature Medicine* 9, 756-761.
- Oomura, Y., Ooyama, H., Sugimori, M., Nakamura, T., Yakamura, Y. 1974. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurones in the rat lateral hypothalamus. *Nature* 247, 284-286.
- Robertson, M. D., Parkes, M., Warren, B. F., Ferguson, D. J. P., Jackson, K. G., Jewell, D. P., Frayn, K. N. 2003. Mobilisation of enterocyte fat stores by oral glucose in humans. *Gut* 52, 834-839.
- Russek, M. 1963. Participation of hepatic glucoreceptors in the control of intake of food. *Nature* 197, 79-80.
- Seifter, S., England, S., 1994. Energy metabolism. In: Arias, I., Boyer, N., Fausto, N., Jakoby, W., Shafritz, D., editors. *The liver: biology and pathobiology*. New York' Raven Press, 323– 64.
- Sharrer, E., Langhans, W. 1986. Control of food intake by fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology* 250, R1003-R1006.

- Sjaastad, Ø. V., Hove, K., Sand, O. 2003. The digestive system. In: Physiology of Domestic Animals. (eds. C. Steel), 490-564. Scandinavian Veterinary Press, Oslo.
- Storch, J., Zhou, Y. X., Lagakos, W. S. 2008. Metabolism of apical versus basolateral *sn*-2-monoacylglycerol and fatty acids in rodent small intestine. *Journal of Lipid Research* 49, 1762-1769.
- Windmueller, H. G., Spaeth, A. E. 1980. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. *Journal of Biological Chemistry* 255, 107-112.