

Uzależnienie od jedzenia a uzależnienie od substancji psychoaktywnych – wspólne podłoże biochemiczne

Food addiction – similarities to psychoactive drug addiction

Jadwiga Zalewska-Kaszubska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakodynamiki

Abstract – Numerous studies have reported that in some humans access to palatable food induces changes in brain similar to those observed in human subjects during drug dependence. Several PET studies have demonstrated that both obese and drug addicted individuals had lower levels of dopamine D_2 receptors in the nucleus accumbens compared to normal controls. Also neurochemical changes that occur with addictive drugs are similar in obese individuals. Neural adaptations include changes in dopamine release, increase of sensitivity in D_1 -dopamine and μ_1 -opioid receptors as also changes of mRNA expression for these receptors in the nucleus accumbens. Ample studies have shown that animals with preference to sugar after its withdrawal increased intake of amphetamine, cocaine or alcohol. It is possible that food addicted humans in the contact with psychoactive drugs like alcohol, nicotine, morphine presented more risk of drug addiction.

Key words: food addiction, drug addiction, obesity, reward system, dopamine, chocolate

Streszczenie – Z przeglądu piśmiennictwa, wynika że u niektórych osób jedzenie słodkich i wysokotłuszczowych pokarmów może wywoływać zmiany w mózgu podobne do obserwowanych u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych. Badania wykorzystujące technikę pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) dowodzą, że w porównaniu do osób zdrowych zarówno osoby otyłe, jak i uzależnione od narkotyków mają mniejszą liczbę receptorów D_2 -dopaminowych w jądrze półkuli przegrody. Również badania neurochemiczne wykazują podobieństwo w uwalnianiu dopaminy w tej strukturze pod wpływem narkotyków i pokarmów słodkich oraz podobne zmiany adaptacyjne, takie jak zwiększenie wrażliwości receptorów D_1 -dopaminowych i μ_1 -opiodowych oraz zmianę ekspresji mRNA dla tych receptorów. U zwierząt doświadczalnych preferujących cukier zaobserwowano po jego odstawieniu zwiększone spożycie amfetaminy, kokainy i alkoholu. Można przypuszczać, że osoby uzależnione od jedzenia są potencjalnie bardziej zagrożone uzależnieniem od substancji psychoaktywnych.

Słowa kluczowe: uzależnienie od jedzenia, uzależnienie od substancji psychoaktywnych, otyłość, układ nagrody, dopamina, czekolada

Większości ludzi uzależnienie kojarzy się przede wszystkim z uzależnieniem od narkotyków, alkoholu czy nikotyny, tymczasem liczne doniesienia naukowe wskazują, że uzależnić się można nie tylko od substancji psychoaktywnych, ale praktycznie od wszystkiego, co sprawia przyjemność bądź redukuje przykre doznania. Powszechnie wiadomo, że uzależnić się można od hazardu, zakupów, internetu, seksu, a nawet od jedzenia.

Gwałtowny wzrost liczby przypadków otyłości i zaburzeń odżywiania zachęca wielu badaczy do poznania i zrozumienia etiologii tych zaburzeń. Z obserwacji wynika, że jedzenie jest czymś więcej niż uzasadnionym przyjmowaniem substancji odżywczych, dostarcza ono bowiem przyjemności i u niektórych osób może rozwinąć się stan podobny do uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Hipoteza ta zakłada, że przejadanie się może mieć podobne podłoże biochemiczne jak nadużywanie alkoholu czy narkotyków, a osoby przejadające się lub nadużywające narkotyków kompensują sobie tzw. deficyt w układzie nagrody (*reward deficient*), co może prowadzić do otyłości lub uzależnienia (1). Przejadanie się u osób otyłych wykazuje podobieństwo do utraty kontroli i kompulsywnego przyjmowania narkotyków u ludzi od nich uzależnionych. Chociaż otyłość bywa często związana z czynnikami środowiskowymi, wydaje się że część populacji jest rzeczywiście uzależniona od jedzenia.

Uzależnienie od jedzenia spełnia podane niżej kryteria ICD-10, opracowane przez WHO dla uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

- Silne pragnienie lub poczucie przymusu przyjmowania substancji.
- Brak samokontroli dotyczącej powstrzymania się od zażycia środka.
- Wystąpienie zespołu abstynencyjnego (np. złe samopoczucie wywołane brakiem dostępu do narkotyku).
- Zaistnienie tolerancji, tj. sytuacji, w której dla osiągnięcia zamierzonego efektu konieczne staje się przyjmowanie coraz wyższych dawek substancji.
- Utrata zainteresowań oraz przyjemności istniejących przed uzależnieniem.
- Przyjmowanie środka pomimo bezspornych dowodów jego destrukcyjnego wpływu na zdrowie oraz stosunki społeczne.

Substancje uzależniające, np. amfetamina, kokaina, nikotyna czy morfina, niezależnie od ich farmakologicznego mechanizmu działania, zwiększają uwalnianie dopaminy w mezolimbicznym układzie nagrody (2). Podobny wzrost stężenia endogennej dopaminy wywołują tzw. nagrody naturalne ważne dla przeżycia, takie jak jedzenie czy aktywność seksualna. Układ nagrody, który stanowi podłoże anatomiczne dla działania środków uzależniających bierze swój początek w polu brzusznej nakrywki, skąd neurony dopaminergiczne docierają do jądra półleżącego przegrody oraz do kory przedczołowej. W momencie kontaktu z bodźcem przyjemnym, następuje aktywacja tych regionów. Odczuwanie przyjemności związane z bodźcem zapisywane jest w pamięci, co warunkuje dążenie do ponownego kontaktu z substancją, która wywołała tzw. wzmocnienie pozytywne (3). Zaobserwowano, że zarówno narkotyki, jak i jedzenie aktywują te same systemy neuronalne w mózgu, a regiony mózgu aktywowane podczas głodu jedzenia są także aktywo-

wane w głodzie narkotykowym (4, 5). Tak więc dopamina, związana z uzależnieniem od alkoholu i od innych substancji psychoaktywnych, może także odgrywać ważną rolę w rozwoju otyłości.

U osób uzależnionych od tych substancji zaobserwowano mniejszą liczbę receptorów dopaminowych w strukturach układu nagrody, w porównaniu do osób nieuzależnionych. Wykorzystanie techniki pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) z zastosowaniem jako znacznika [¹¹C]raklopridu, antagonisty receptorów D₂-dopaminowych, pozwoliło na obserwację takich zmian u osób zażywających kokainę (6), metamfetaminę (7), heroinę (8) czy alkohol (9, 10). Również u osób otyłych stwierdzono mniejszą liczbę receptorów dopaminowych niż u osób o prawidłowej masie ciała (11). Wang i wsp. zasugerowali, że otyli przejadają się, próbując w ten sposób zwiększyć uwalnianie dopaminy w mózgu (12).

Co zatem różni osoby uzależnione od jedzenia od osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych? Na czym polega paradoks uzależnienia od jedzenia? Na tym, że jedzenie jest koniecznością.

Apetyt tylko pozornie jest zjawiskiem, które możemy świadomie kontrolować. W rzeczywistości zależy od wielu czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych. Wydaje się, że osoby otyłe jedzą za dużo nie dlatego, że mają słabą wolę, lecz wskutek subtelnych zaburzeń pracy mózgu. Ponieważ jedzenie, podobnie jak środki uzależniające, ma wysoce nagradzające działanie, wywołujące uczucie przyjemności, można przypuszczać, że osoby otyłe mogą mieć, podobnie jak te uzależnione od narkotyków, zaburzenia w przekąźnictwie dopaminergicznym w mózgu. Liczba receptorów D₂-dopaminowych w przypadku otyłości zmniejsza się proporcjonalnie do wzrostu BMI (*body mass index*; wskaźnik masy ciała) (12). Dopamina moduluje motywację i nagrodę, dlatego też jej niedobór może utrzymywać patologiczne jedzenie i kompensować zmniejszone pobudzenie układu nagrody. Trudno stwierdzić, czy zmiany w poziomie receptorów D₂ są przyczyną czy skutkiem otyłości. Z jednej strony, niewykluczone, że otyli mają niewiele receptorów D₂, ponieważ ich mózgi próbują kompensować stale wysoki poziom dopaminy spowodowany przejadaniem się. Z drugiej strony, niedobór receptorów D₂ być może jest wrodzony, co czyni ich bardziej podatnymi na uzależnienia, włączając w to kompulsywne jedzenie. Strategie wymierzone w poprawienie przekąźnictwa dopaminergicznego mogą być korzystne w leczeniu osób otyłych (12).

Wiele prac badawczych dostarcza informacji, że oprócz dopaminy również inne neuroprzekąźniki, np. glutaminian, kwas γ -aminomasłowy (GABA) i opioidy, są zaangażowane zarówno w głód pożywienia, jak i głód środków uzależniających. Wykazano ich znaczenie w regulacji przyjmowania pokarmu. Podczas gdy antagoniści przekąźnictwa glutaminianergicznego (13, 14) oraz agoniści GABA (15) prowadzą do całkowitego zwiększenia spożycia, to agoniści receptora μ -opioidowego selektywnie zwiększają spożycie pokarmów wysokotłuszczowych oraz zawierających cukry proste, sugerując szczególną rolę przekąźnictwa opioidowego (16, 17). Węglowodany działają poprzez układ opioidowy, podobnie jak

alkohol czy morfina. Jedzenie słodkich potraw jest związane ze zwiększonym uwalnianiem *beta*-endorfiny (18).

Do zilustrowania uzależnienia od słodyczy używany jest zwierzęcy model tzw. *ciągu cukrowego*. W modelu tym obserwuje się głód „cukru” (*craving*), nasilający się w odpowiedzi na abstynencję, którego objawy są podobne do obserwowanych po opioidach oraz nasilenie przyjmowania cukru po okresie abstynencji. Szczury z ograniczonym dziennym dostępem do cukru i paszy zwiększają spożycie cukru w ciągu pierwszych godzin dostępu do pożywienia, co jest odpowiednikiem tzw. *ciągu narkotykowego* (19). W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że w uzależnieniu od węglowodanów następuje stopniowe zwiększanie spożycia oraz nasilona aktywność behawioralna, charakterystyczne dla uzależnienia od substancji psychoaktywnych (20). Stwierdzono również, że nadmierne przyjmowanie cukru wywołuje stan uzależnienia fizycznego, w którym odstawienie pokarmu lub podanie antagonistów opioidowych powoduje behawioralne i neurochemiczne objawy abstynencyjne, charakterystyczne dla opioidów (21).

Przez długi czas uważano, że najważniejszą rolę w uzależnieniu od jedzenia odgrywają jego walory smakowe, ponieważ antagoniści receptorów opioidowych (naltrekson, nalokson) w większym stopniu zmniejszają spożycie słodkich pokarmów niż paszy standardowej, natomiast agoniści tych receptorów zwiększają preferencję dla słodkich pokarmów. Opisano również związek pomiędzy odczuwaniem słodkiego smaku i uwalnianiem dopaminy w strukturach układu nagrody, jądrze półleżącym przegrody (*nucleus accumbens*) oraz w korze okołoczodołowej (*orbitofrontal cortex*). Przez wiele lat tak modyfikowano produkty żywnościowe, aby miały mniej cukru, tłuszczu i soli, w miarę możliwości zachowując ten sam smak, co produkt oryginalny. Dopiero w 2008 roku de Araujo i wsp. (22) stwierdzili, że zachowanie smaku może być niewystarczające dla zniesienia głodu, ponieważ to kaloryczność posiłków, a nie ich smak, przede wszystkim stymuluje układ nagrody. W swoich badaniach wykazali, że myszy pozbawione genu kodującego białko „Trpm5”, od którego zależy odczuwanie smaku słodkiego, nadal preferują słodką wodę oraz że to sacharoza, a nie niskokaloryczne słodziki, wywołują u nich wzrost poziomu dopaminy w jądrze półleżącym przegrody. Autorzy stwierdzili również, że chociaż zarówno słodzik, jak i sacharoza zwiększają poziom dopaminy u myszy typu dzikiego (*wild-type*), to tylko sacharoza podnosi poziom dopaminy u myszy nieodczuwających smaku słodkiego (22). Z badań tych wynika, że funkcjonują dwa szlaki, przez które pokarmy stymulują układ nagrody w mózgu: jeden zależny od smaku i drugi, prawdopodobnie ważniejszy – niezależny od smaku.

Czy w takim razie inne wysokokaloryczne pokarmy mogą wywoływać objawy uzależnienia? Z badań doświadczalnych wynika, że tłuszcz zwiększa uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (23). Wysokotłuszczowa dieta wpływa również na układ opioidowy, zmniejszając mRNA dla enkefaliny i podobnie, jak w przypadku substancji psychoaktywnych, efekt ten nie jest obserwowany po podaniu jednorazowym (24).

W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że pokarmy o łącznej dużej zawartości tłuszczu i cukrów prostych wywołują znamienne wzrost zachowań konsumpcyjnych, szczególnie u zwierząt z genetyczną skłonnością do otyłości, u których odstawienie tych pokarmów powoduje wystąpienie objawów abstynencyjnych (25). Uważa się, że takie działanie wynika z ich wpływu na układ opioidowy. Jak udowodniono podanie agonistów receptora μ -opiodowego do jądra półleżącego przegrody zwiększa przyjmowanie pokarmów bogatych w tłuszcz i węglowodany (16, 17).

Drewnowski i wsp. (26, 27) stwierdzili, że antagoniści receptorów opioidowych – naltrekson czy nalokson – zmniejszają preferencję dla pokarmów bogatych w cukry proste i tłuszcz zarówno u osób przejadających się, jak i odżywiających się prawidłowo. Nalokson także preferencyjnie zmniejsza spożycie słodkich wysokotłuszczowych pokarmów w porównaniu do pokarmów niskotłuszczowych i z małą zawartością cukrów prostych. W badaniach klinicznych stwierdzono, że antagoniści receptorów opioidowych zmniejszają zarówno myślenie o jedzeniu, odczucie głodu (28), jak i spożywanie pokarmów (29), chociaż Yeomans i wsp. (30) zaobserwowali, że nalmefen, obniżając spożycie tłuszczów, zmniejsza o 22% ilość przyjmowanych kalorii przez zdrowych ochotników, nie zmieniając u nich subiektywnego odczucia głodu. Naltrekson zmniejsza u ludzi preferencję dla węglowodanów (31), jakkolwiek utrzymywane jest także, że głód węglowodanów związany jest z poziomem serotoniny w mózgu. Za teorią tą przemawia obserwacja, że spożycie węglowodanów (w nieobecności białek) zwiększa dostępność tryptofanu, prekursora serotoniny, i w ten sposób zwiększa jej poziom w mózgu. Rozpatrując rolę niskiego poziomu serotoniny w depresji, wzrost jej poziomu, spowodowany przez węglowodany, jest szczególnie widoczny u pacjentów z depresją, którzy zwiększają ich spożycie w ramach „samoleczenia” (32). Stwierdzono również zmniejszenie spożycia słodkich pokarmów u pacjentów przyjmujących leki zwiększające poziom serotoniny (32).

Jakie są zatem neurochemiczne podobieństwa pomiędzy przyjmowaniem narkotyków i węglowodanów? Należą do nich: zwiększone uwalnianie dopaminy w jądrze półleżącym przegrody, zmiany neuroadaptacyjne w mezolimbicznym układzie dopaminowym (33), takie jak zwiększenie wrażliwości receptorów D_1 -dopaminowych i μ_1 -opiodowych oraz zmniejszenie wiązania receptorów D_2 -dopaminowych, jak również zmiana ekspresji mRNA dla tych receptorów (19). Ponadto, zmniejszenie ekspresji mRNA dla enkefaliny w jądrze półleżącym przegrody (34).

Gosnell (35) zaobserwował u szczurów, mających przerywany dostęp do paszy zawierającej cukier, zwiększoną behawioralną sensytyzację wywoływaną przez kokainę. Krzyżową sensytyzację w procedurze samopodawania czy warunkowej preferencji miejsca obserwowano również z innymi środkami uzależniającymi. U szczurów preferujących cukier zaobserwowano zwiększone spożycie amfetaminy (36, 37), kokainy (38) czy alkoholu (39). Cukier jest więc substancją, która zwiększa prawdopodobieństwo uzależnienia od innych środków psychoaktywnych.

Omawiając głód słodkich pokarmów wysokotłuszczowych, nie sposób pominąć specyficznego środka spożywczego, jakim jest czekolada. Chociaż wiele osób

uzależnionych od czekolady stwierdza u siebie ogólną preferencję dla słodkich pokarmów, to jednak większość z nich uważa, że inne pokarmy nie są wystarczające, żeby zaspokoić głód czekolady (40). Badania neuroobrazowania u ludzi pokazały specyficzne regiony mózgu aktywowane w czasie spożywania czekolady (41). Głód czekolady i uzależnienie od niej (*czekoladoholizm*) są często wyjaśniane przez występowanie w niej farmakologicznie aktywnych składników. Bo czekolada to nie tylko cukier i tłuszcz. Zaproponowano hipotezę, że nieodparte łaknienie czekolady spowodowane jest przez zawarte w niej substancje psychoaktywne, włączając w to teobrominę (słaby stymulant ośrodkowego układu nerwowego), anandamid (endogeny kannabinoid o działaniu podobnym do marihuany) (42), fenyloetyloaminę (naśladującą działanie amfetaminy), która jednak w większości jest rozkładana przed dotarciem do ośrodkowego układu nerwowego i kofeinę. W badaniach *in vitro* stwierdzono obecność alkaloidów tetraizochinolinowych, przede wszystkim salsolinolu jednego z głównych składników psychoaktywnych czekolady w produktach pochodzących z *Theobroma cacao* L., takich jak kakao i czekolada (43). Inne badania dowodzą jednak, że ilość substancji psychoaktywnych zawartych w czekoladzie jest zbyt mała, żeby mogła wpływać na jej konsumpcję (44, 45).

Do produktów zawierających substancje psychoaktywne należy również mleko, z którego w wyniku trawienia beta-kazeiny powstają beta-kazomorfiny o aktywności opioidowej, mające zdolność przenikania do ośrodkowego układu nerwowego i stymulowania receptorów μ -opiodowych (46, 47). Jakkolwiek w badaniach na szczurach, którym podawano dootrzewnowo beta-kazomorfine, obserwowano tylko niewielkie jej działanie w teście preferencji miejsca, szczególnie w porównaniu do morfiny (48). Autorom wydaje się więc niemożliwe rozwinięcie uzależnienia w wyniku spożywania produktów mlecznych, zawierających kazomorfine.

Podsumowując powyższe doniesienia, należy brać pod uwagę fakt, że u osób uzależnionych od jedzenia, szczególnie od pokarmów wysokotłuszczowych o dużej zawartości cukrów prostych, istnieje pewne ryzyko, że w kontakcie z substancjami psychoaktywnymi, alkoholem, nikotyną czy wreszcie z morfiną mogą łatwiej się od nich uzależnić. Ponieważ jedzenie oddziałuje na mózg podobnie jak narkotyki, a jeść musimy, można przyjąć hipotezę, że stale jesteśmy w stanie „odstawienia, głodu i nawrotów”.

PIŚMIENNICTWO

1. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Cull JG, Comings DE (1996) The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of the Medicine*, 89, 396–400.
2. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F (2007) Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. *Archives of Neurology*, 64, 1575–1579.

3. Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ (2008) Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 1–21.
4. Volkow ND, Wise RA (2005) How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neuroscience*, 8, 555–560.
5. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD (2004) Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage*, 23, 1486–1493.
6. Martinez D, Greene K, Broft A, Kumar D, Liu F, Narendran R, Slifstein M, Van Heertum R, Kleber HD (2009) Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D(2)/D(3) receptors following acute dopamine depletion. *American Journal of Psychiatry*, 166, 1170–1177.
7. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann R, Gifford A, Wong C, Pappas N (2001) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 158, 2015–2021.
8. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, Pappas NS, Pascani K (1997) Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 16, 174–182.
9. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, Ding YS, Gatley SJ, Hitzemann R, Wong C, Pappas N (2002) Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Research*, 116, 163–172.
10. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K (1996) Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*, 20, 1594–1598.
11. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, Alexoff D, Ding YS, Wong C, Ma Y, Pradhan K (2008) Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *NeuroImage*, 42, 1537–1543.
12. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS (2001) Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357, 354–357.
13. Stratford TR, Swanson CJ, Kelley A (1998) Specific changes in food intake elicited by blockade or activation of glutamate receptors in the nucleus accumbens shell. *Behavioural Brain Research*, 93, 43–50.
14. Kelley AE, Swanson CJ (1997) Feeding induced by blockade of AMPA and kainate receptors within the ventral striatum: a microinfusion mapping study. *Behavioural Brain Research*, 89, 107–113.
15. Stratford TR, Kelley AE, Simansky KJ (1999) Blockade of GABAA receptors in medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. *Brain Research*, 825, 199–203.
16. Zhang M, Gosnell BA, Kelley AE (1998) Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu-receptor stimulation within the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 285, 908–914.
17. Zhang M, Kelley AE (2002) Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*, 159, 415–423.
18. Yamamoto T, Sako N, Maeda S (2000) Effects of taste stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma. *Physiology & Behavior*, 69, 345–350.
19. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet JL, Schwartz GJ, Moran TH, Hoebel BG (2001) Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, 12, 3549–3552.
20. Rada P, Avena NM, Hoebel BG (2005) Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, 134, 737–744.
21. Colantuoni C, Rada P, McCarthy J, Patten C, Avena NM, Chadeayne A, Hoebel BG (2002) Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, 10, 478–488.

22. de Araujo IE, Oliveira-Maia AJ, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MA, Simon SA (2008) Food reward in the absence of taste receptor signaling. *Neuron*, 57, 930–941.
23. Liang NC, Hajnal A, Norgren R (2006) Sham feeding corn oil increases accumbens dopamine in the rat. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291, R1236–1239.
24. Kelley AE, Will MJ, Steininger TL, Zhang M, Haber SN (2003) Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure(R)) alters striatal enkephalin gene expression. *European Journal of Neuroscience*, 18, 2592–2598.
25. Pickering C, Alsiö J, Hulting AL, Schiöth HB (2009) Withdrawal from free-choice high-fat high-sugar diet induces craving only in obesity-prone animals. *Psychopharmacology (Berl)*, 204, 431–443.
26. Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA (1992) Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opioid involvement. *Physiology & Behavior*, 51, 371–379.
27. Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA (1995) Naloxone, an opiate blocker, reduces the consumption of sweet high-fat foods in obese and lean female binge eaters. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 1206–1212.
28. Spiegel TA, Stunkard AJ, Shrager EE, O'Brien CP, Morrison MF, Stellar E (1987) Effect of naltrexone on food intake, hunger, and satiety in obese men. *Physiology & Behavior*, 40, 135–141.
29. Trenchard E, Silverstone T (1983) Naloxone reduces the food intake of normal human volunteers. *Appetite*, 4, 43–50.
30. Yeomans MR, Wright P, Macleod HA, Critchley JA (1990) Effects of nalmefene on feeding in humans. Dissociation of hunger and palatability. *Psychopharmacology (Berl)*, 100, 426–432.
31. Fantino M, Hosotte J, Apfelbaum M (1986) An opioid antagonist, naltrexone, reduces preference for sucrose in humans. *American Journal of Physiology*, 251 (1 Pt 2), R91–96.
32. Wurtman RJ, Wurtman JJ (1995) Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Obesity Research*, 3 (Suppl 4), 477S–480S.
33. Pan Y, Berman Y, Haberny S, Meller E, Carr KD (2006) Synthesis, protein levels, activity, and phosphorylation state of tyrosine hydroxylase in mesoaccumbens and nigrostriatal dopamine pathways of chronically food-restricted rats. *Brain Research*, 1122, 135–142.
34. Spangler R, Witkowski KM, Goddard NL, Avena NM, Hoebel BG, Leibowitz SF (2004) Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 124, 134–142.
35. Gosnell BA (2005) Sucrose intake enhances behavioral sensitization produced by cocaine. *Brain Research*, 1031, 194–201.
36. Avena NM, Hoebel BG (2003) A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience*, 122, 17–20.
37. Avena NM, Hoebel BG (2003) Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 74, 635–639.
38. Carroll ME, Anderson MM, Morgan AD (2007) Regulation of intravenous cocaine self-administration in rats selectively bred for high (HiS) and low (LoS) saccharin intake. *Psychopharmacology (Berl)*, 190, 331–341.
39. Avena NM, Carrillo CA, Needham L, Leibowitz SF, Hoebel BG (2004) Sugar-dependent rats show enhanced intake of unsweetened ethanol. *Alcohol*, 34, 203–209.
40. Weingarten HP, Elston D (1991) Food cravings in a college population. *Appetite*, 17, 167–175.
41. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M (2001) Changes in brain activity related to eating chocolate. From pleasure to aversion. *Brain*, 124, 1720–1733.
42. di Tomaso E, Beltramo M, Piomelli D (1996) Brain cannabinoids in chocolate. *Nature*, 382, 677–678.

43. Melzig MF, Putscher I, Henklein P, Haber H (2000) In vitro pharmacological activity of the tetrahydroisoquinoline salsolinol present in products from *Theobroma cacao* L. like cocoa and chocolate. *Journal of Ethnopharmacology*, 73, 153–159.
44. Rogers P, Smit HJ (2000) Food craving and food “addiction”: a critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 66, 3–14.
45. Michener W, Rozin P (1994) Pharmacological versus sensory factors in the satiation of chocolate craving. *Physiology & Behavior*, 56, 419–422.
46. Phelan M, Aherne A, FitzGerald RJ, O’Brien NM (2009) Casein-derived bioactive peptides: Biological effects, industrial uses, safety aspects and regulatory status. *International Dairy Journal*, 19, 643–654.
47. Iwan M, Jarmołowska B, Bielikowicz K, Kostyra E, Kostyra H, Kaczmarek M (2008) Transport of μ -opioid receptor agonist and antagonist peptides across Caco-2 monolayer. *Peptides*, 29, 1042–1047.
48. Reid LD, Hubbell CL (1994) An assessment of the addiction potential of opioid associated with milk. *Journal of Dairy Science*, 77, 672–375.

Adres do korespondencji
Zakład Farmakodynamiki
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
e-mail: jadwiga.zalewska-kaszubska@umed.lodz.pl

otrzymano: 31.03.10

przyjęto do druku: 17.05.10