

Az étvágy centrális és perifériás szabályozása: elméleti megalapozások és terápiás felhasználások II.

Kun Imre Zoltán

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Endokrinológiai Klinika

Reglarea apetitului prin mecanisme centrale și periferice: fundamentarea teoretică și utilizări terapeutice II.

Prima parte a referatului s-a axat asupra aspectelor teoretice actuale ale reglării apetitului, iar această a doua parte trece în revistă tratamentul obezității, punând accentul asupra posibilităților terapeutice noi, acestea fiind importante și în tratarea diabetul zaharat de tip 2. Obezitatea androidă duce frecvent la *sindrom metabolic* și *rezistență la insulină*, determinând complicații cardiovasculare, prediabet, diabet zaharat de tip 2, mărind totodată și incidența cancerului. Dintre *medicamentele* utilizate pentru tratamentul obezității sunt mai cunoscute acele *antidepressive atipice* care interferează cu recaptarea de 5-HT și/sau NA (SSRI, SNRI), ca *sibutramina*, venlafaxina, bupropiona, fluoxetina, citalopramul. *Metforminul* este utilizat mai demult și aria lui de utilizare devine din ce în ce mai extinsă, iar în ultimii ani e folosit cu eficiență și *orlistatul*. Dintre medicamentele mai noi, preconizate pentru favorizarea scăderii ponderale și reducerea rezistenței la insulină, fac parte unele *antiepileptice* (topiramate, zonisamid), *tiazolidindionele*, *antagoniștii de ghrelină* (de ex. în sindromul Prader-Willi), *antagoniștii endocannabinoidilor* (rimonabant), *incretin-mimeticele*, ca exenatida și liraglutida, *inhibitorii de dipeptidil-peptidază-4*, enzima care inactivează GLP-1 (*sitagliptina*, *vildagliptina*), *oxintomodulina* și un amylin-mimetic, *pramlintida*.

Cuvinte cheie: sibutramină, metformină, tiazolidindione, rimonabant, incretin-mimetice, inhibitori de dipeptidil-peptidază-4, oxintomodulina și pramlintida

The central and peripheral regulation of appetite: theoretical bases and therapeutic use II.

The first part of this review aimed the actual theoretical aspects of the appetite regulation, while this second part comprises the management of obesity, emphasizing the new therapeutic possibilities, used also in type 2 diabetes mellitus. The android obesity frequently induces *metabolic syndrome* and *insulin resistance*, leading to cardiovascular complications, prediabetes or type 2 diabetes, and increases cancer incidence. Within the *medications* used for the management of obesity, the *atypical antidepressants*, interfering with recaptation of 5-HT and/or NA (SSRI, SNRI), as *sibutramine*, venlafaxine, bupropione, fluoxetine, citalopram are frequently prescribed. *Metformin* has been used for many decades, nowadays more and more often, and *orlistat* has also been used for a few years. From the newer drugs applied for the treatment of obesity and reduction of insulin resistance, some *antiepileptics* (topiramate, zonisamide), *thiazolidindiones*, *ghrelin antagonists* (e.g. in Prader-Willi syndrome), *endocannabinoid antagonists* (rimonabant), *incretin-mimetics* (exenatide and liraglutide), *inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4* (sitagliptine, vildagliptine) that prevent the inactivation of GLP-1, *oxintomoduline* and the amylin-mimetic *pramlintide* are worth mentioning.

Keywords: sibutramine, metformin, thiazolidindiones, rimonabant, incretin-mimetics, dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors, oxintomoduline and pramlintide

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (2): 86-93

www.orvtudert.ro

Az *elhízás kezelésének* stratégiája magába foglalja az étvágy csökkentését, a táplálékok felszívódásának gátlását, az energialeadás fokozását, s a zsírelszólas befolyásolását. Több kezelési módszer bizonyult rövid távon hatékonynak, de a döntő a *tartós súlyvesztés* biztosítása.

Az *alacsony kalóriabevitel* (800–1500 kcal/nap) a súlyvesztést különbözőképpen befolyásolja. Vitatott a legjobb táplálékbeviteli arányok kérdése. A diétás megszorítások mellett (melyek főleg a subcutan zsírt csökkentik), a *fokozott fizikai aktivitás* is alapvető követelmény, hiszen az energialeadás fontos részét (kb. 20-30%-át) képezi és a *visceralis* zsírszövetet csökkenti. A fizikai aktivitás, a mozgás (legalább napi 30 perc) a leghatékonyabb lehetőség a cukorbetegség megelőzésére csökkent glucose-toleranciájú betegeknek. Ugyanakkor a mozgás a *metabolicus syndroma* egyéb rizikótényezőit is kedvezően befolyásolja.

A hatékony *gyógyszeres* kezelés igen fontos célkitűzése az elhízás mérséklésének, de sajnos, mindezekig nem ért

el átütő sikert, és csak az említett kezelési módok *kiegészítésére* alkalmas, olyankor, amikor ezek következetes megvalósítása ellenére a betegnek nem sikerült minimálisan 5 kg-ot fogynia 3 hónap leforgása alatt, 30-at elérő vagy meghaladó testtömeg-index mellett, ill. 27 felett, ha az elhízás valamilyen szövődménye is fennáll.

Nem könnyű az *elhízás kezelésére* alkalmazott gyógyszereket *osztályozni*, mert elméleti és gyakorlati/klinikai szempontokat egyaránt érvényesíteni kell a felosztásban. E referátum keretében 3 alcsoportra osztottuk a gyógyszereket, de sok esetben ugyanaz a szer több helyre is beillik. Megkülönböztettünk *centrális támadáspontú* gyógyszereket, *perifériás támadáspontú* hatóanyagokat, valamint olyan *vegyes, vagy csak perifériás támadáspontú* szereket, melyeket elsősorban *metabolicus syndromában, praediabetesben és 2 típusú diabetesben* alkalmaznak.

Centrális támadáspontú gyógyszerek

A gyógyszerek nagyobbik része az *étvágyat* csökkenti közvetlen *centrális hatás* révén, ill. a hypothalamusba s az agytörzsbe a zsírszövetből vagy a tápcsatornából befutó

Dr. Kun Imre Zoltán
540095 Marosvásárhely –Târgu Mureș
Str.Grigorescu 29/8
E-mail: kunimre@gmail.com

szignálok módosítása folytán. Ugyanakkor növelhetik az energialeadást is.

A **sibutramin** (*Reductil[®]*) gátolja az 5-HT és a NA rekaptációját (SNRI): egyrészt csökkenti az étvágyat centrális hypothalamicus mechanizmuson keresztül, másrészt elősegíti az energialeadást, a katabolikus folyamatok serkentésével. Napi 15 mg-os adagban alkalmazzák po., inkább a *subcutan zsírt csökkenti*. Használata legkevesebb 1 évig ajánlott, hatására 5-10% súlycsökkenés várható, abbahagyása után általában lassan ismét a kezdeti értékre emelkedik a testsúly. Hat havi kezelés során fiataloknál is hatékonyan bizonyult, 4,6 kg-val csökkentve a testsúlyt a placebohoz képest. Antidepresszív hatása is van. Több szív-érrendszeri mellékhatást, így tachycardiát és vérnyomásemelkedést okoz, ezért *ellenjavallt szív-érrendszeri betegeknek* [10, 26]. E mellékhatásai miatt nemrég Európában is kivonták a terápiás használatból.

A **venlafaxin** a sibutraminéhoz hasonló hatásmechanizmussal rendelkezik, veszélyei és ellenjavallatai is hasonlóak. Kényszeres evésben (Binge Eating Disorder – BED) szenvedő betegeknek is hatékonyan bizonyult. Viszonylag jól tűrt, mellékhatásai közül a szájszárazság, szexuális zavarok, álmatlanság, hányinger a leggyakoribbak.

A **bupropion** (*Wellbutrin[®]*) szintén főleg centrálisan csökkenti az étvágyat [10], de hatásmechanizmusa az előzőektől kissé eltér: az NA és a DA rekaptációját (NDRI) gátolja. A *bupropion* (SR készítmény formájában) próbálják újabban társítani *naltrexonnal* [21], hatékonyabb súlycsökkentés érdekében (a klinikai vizsgálatok a III. fázisban vannak).

Az 5-HT rekaptációt gátló (SSRI) antidepresszánsok, pl. a **sertralin** és a **fluoxetin** (*Prozac[®]*) 6 hónapon át alkalmazva *hatékonyan* bizonyultak kényszeres evésben szenvedő betegek súlycsökkentésére [18]; az energia-leadás is fokozódott. A fluoxetin társítása topiramáttal fokozta a súlyleadás sebességét, feltehetően a refrakter depresszió kedvező befolyásolása útján. Az említett *antidepresszánsok* jótékony hatásának bizonyultak a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely hiperaktivitásának csökkentésében, és főleg az *abdominalis* elhízást befolyásolták kedvezően. Ezek mellett a kapcsolódó rizikófaktorokat is mérsékeltek. A **fluvoxamin** és a **citalopram** is kedvező eredményeket adott kényszeres evésben és általában jól tolerálták.

Szerotonin-felszabadító szerek. Hasznosaknak bizonyultak alkohol- és drog-függőségben, *depressio és praemenstruális szindróma* kezelésében. A *fenfluraminok* és *norfenfluraminok* 5-HT transporter substrátumok és hatékony 5-HT felszabadító szerek. Ide tartozik az *m-chlorphenylpiperazin* (mCPP), az antidepresszáns *trazodon* fő metabolitja. *In vitro* és *in vivo* adatok alapján feltételezik, hogy a fenfluraminok és az mCPP

okozta 5-HT felszabadulásban egy nem-exocytoticus, carrier-mediált csere-mechanizmus játszik szerepet, mely 5-HT transporterek révén valósul meg. Ugyanakkor kimutatták, hogy az 5-HT transporterek kötődése kényszeres evésben szenvedő nöbetegeknek csökken.

Az 5-HT hatása az étvágyra különben nagy mértékben függ attól, hogy milyen típusú receptorra hat: az 5-HT_{1A} és az 5-HT_{1B} receptorok orexigen jellegűek, míg az 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} és az 5-HT₃ anorexigen hatásúak.

Az *SNAP-7941*, mely szelektív, nagy affinitású *MCH1-receptor* (melanin-concentrating hormone-1-receptor) *antagonista*, antidepresszáns, anxiolyticus és étvágycsökkentő hatású, gátolta a centrálisan adagolt MCH okozta táplálékfelvételt, csökkentette a kedvelt táplálékok fogyasztását, és tartósan alkalmazva diéta okozta elhízásban patkányoknál, jelentősen és tartósan csökkentette a testsúlyt. Nemcsak az elhízás, hanem a depressio és/vagy a szorongás kezelésére is ígéretes.

A neuropsychotrop szerek közül meg kell még említenünk itt két kategóriát, melyek – legalábbis egyelőre – kisebb gyakorlati jelentőséggel rendelkeznek. Ezek az antiepilepticumok és a béta-3-adrenerg-receptor agonisták.

Az **antiepilepticumok** közül főként a **topiramát** (*Topamax[®]*) gátolta az elhízás progresszióját 2. típusú diabetes kialakulásának irányába, megfelelő diéta (napi 500 kcal/nap), mozgásterápia, életstílus-váltás mellett [13, 14]. Egy újabb szer, a **levetiracetam** (*Keppra[®]*) kis számú betegen végzett, placebo-kontrollos vizsgálatokban klinikailag értékelhető testsúlycsökkenést eredményezett [10].

Perifériás támadáspontú szerek

Az alkalmazott gyógyszerek igen változatos hatásmechanizmusokkal rendelkeznek. Így, az egyik gyógyszer-csoport a *táplálékok felszívódását gátolja*. Ide tartozik az **orlistat** (*Xenical[®]*) mely a lipáz aktivitását blokkolja a bél-lumenben, csökkentvén ezáltal a triglyceridek emésztését s a *lipidek* felszívódását a bélből [7, 10]. Adagja napi 3-szor 120 mg. A várható súlycsökkenés 5-10%. Tápcsatornai mellékhatásai (zsírszéklet, meteorismus, flatulentia) kellemetlenek lehetnek és egyéb zavarokról is beszámoltak alkalmazása során. Így pl. kimutatták, hogy megzavarja a gyomor- és az epehólyag-ürülést, és *csökkenti a GLP-1, PYY és CCK postprandialis secretióját*. Emiatt nőhet az étvágy és a táplálékfelvétel. Egyéb mellékhatások is felmerültek (pl. egyes adatok szerint elősegítené emlőrák kialakulását). Mindezek miatt jelenleg csak két évre (mások csak félévre) engedélyezik használatát. Fiataloknál is

alkalmazták 54 hetes klinikai vizsgálat keretében és a testsúly significans csökkenését figyelték meg a placebohoz képest.

Ugyanebbe a csoportba sorolhatók az **α -glucosidase-gátlók**, így az **acarbose** és a **miglitol**, amelyek az említett enzimet blokkolva csökkentik a *glucose-felszívódást* a tápcsatornából [7, 17]. Hatásuk ugyan gyenge, de biztonságos, csak jelentéktelen mellékhatásokat okoznak (flatulencia, hasmenés), minden más orális antidiabetikummal társhatók (gyakran metforminnal), s főleg elhízottaknál, postprandialis hatás elérésére alkalmazzák. Naponta 3-szor adandók, nem olcsók. Acarbose-kezelés során a májfunkció, míg a miglitol alkalmazása esetén a veseműködés ellenőrzésére van szükség. Ellenjavalltak gyulladásos bélbetegség, fekélybetegség, emésztési vagy felszívódási zavar esetén.

A *béta-3-adrenergereceptor agonisták* szintén csökkentik a testsúlyt, a zsírszövet anyagcseréjét katabolikus irányba állítva át.

Vegyes, vagy perifériás támadáspontú, elsősorban metabolicus syndromában, praediabetesben és 2 típusú diabetesben alkalmazott gyógyszerek

A zsírszövet, elsősorban a visceralis, abdominalis zsírszövet nem pusztán energiaraktár képez, mely éhezés esetén mobilizálható, hanem komplex anyagcsere és endokrin funkciói is vannak. Számos fontos biológiai hatású peptidet és egyéb szerkezetű hormont (adipokineket) szintetizál, melyeknek alapvető szerepe van nemcsak a normális anyagcsere funkciókban, hanem a metabolicus syndroma kialakulásában is, mely a cardiovascularis pathologia gyakori rizikótényezője. A zsírszövet tulajdonképpen a szervezet legnagyobb endokrin szerve, mely meghatározza a táplálékfelvételt, az anyagcsere-folyamatokat, míg az elhízás android típusa az insulinresistentiát, annak minden súlyos következményével. A zsírszövetben termelődő peptidok kutatása, hatásainak megismerése számos új lehetőséget tárt fel az elhízás megelőzésére és hatékonyabb kezelésére.

Az elhízás veszélyesebb formája az android típusú, hiszen ez – a metabolicus syndroma keretében – insulinresistentiával és következményes hyperinsulinizmussal jár. Ennek lesz az eredménye a *praediabetes* (emelkedett éhomi vércukorszint: 100-126 mg% között, ill. csökkent glucose-tolerancia, ha az orális glucose-tolerancia teszt 2 órás értéke meghaladja a 140 mg%-ot, de nem éri el a 200 mg%-ot), majd a *2 típusú diabetes mellitus*. Ez az állapot vezet a jól ismert metabolicus és szív-érrendszeri szövődményekre és

segíti elő a rák kialakulását is. Az insulinresistentia csökkentésére alkalmazhatók a biguanidok és más insulinsensitizáló szerek, így a thiazolidindionok (glitazonok).

A *biguanidok* közül elsősorban a **metformin** csökkenti az étvágyat és a *testsúlyt*, valamint az *insulinresistentiát*, javítja a lipidprofilt (főleg az összkoleszterin-szintet csökkenti) és következményesen *mérsékli a szív-érrendszeri komplikációkat*. Hosszú távon a fibrinolyticus folyamatokat is fokozza, s így a macrovascularis szövődményeket gátolja.

Hatásmechanizmusának fontos eleme az AMPK (adenosine monophosphate-activated protein-kinase) *aktiválása* a májban és az izomban. Ez az enzim nemcsak a metformin, hanem az insulin és az adiponectin hatásaiban is fontos szerepet játszik. A metformin legfontosabb hatásának az utóbbi időben a *máj cukortermelésének csökkentését* tartják (mely az AMPK aktiválása mellett a glucagon-hatás mérsékléséből adódik), csökkentvén a gluconeogenesis s a glycogenolysist a májban [11]. Ugyanakkor a metformin fokozza a glucose-felvételt az izomszövetben [26], itt potenciózván az insulinhatást (a zsírszövetben nem). Régebbi adatok szerint a glucose enteralis felszívódását is csökkenti. Anorexigén mechanizmusa nem tisztázott: centrális komponensként elképzelhető, hogy a hypothalamus szintjén is aktiválja az AMPK-t (mint pl. a leptin), és kimutatták, hogy emeli a *PYY-szintet*, legalábbis PCOS-ban [25]. Nemcsak 2 típusú DM-ban, hanem praediabetesben, metabolicus syndromában (pl. PCOS-ban) is alkalmazható. Nagy előnye, hogy egyedül adva nem okoz hypoglycaemiát, ugyanis nem fokozza az insulin-secretiót, csak annak hatásait potenciózza.

Napi *adagja* rendszerint $3 \times 0,5$ g *per os*, de 2-3g-ig is felmehet.

Mellékhatásai: főleg a tápcsatorna szintjén nyilvánulnak meg, rendszerint hasmenés, hányinger, hányás, valamint étvágytalanság formájában. Utóbbi viszont előnyös, mert enyhe súlycsökkenésre vezet, legalábbis a kezelés elején. Az adag fokozatos emelésével a tápcsatornai mellékhatások rendszerint elkerülhetők, így csupán a betegek 4%-a hagyja abba a kezelést az említett mellékhatások miatt [26]. Igen ritkán, sajátos elősegítő körülmények között (pl. hypoxia, septicus vagy cardiogen shock, súlyos máj- és veseelégtelenség esetén), tejsavacidosis okozhat (ez azonban a phenforminnál jelent nagyobb veszélyt, amelyet már régen kivontak a terápiából [3, 7, 26]).

Ellenjavallt: *súlyos máj- és vesebetegségekben*, valamint *congestiv szívelégtelenségben* [7].

A **thiazolidindionok (glitazonok)** PPAR-gamma magreceptorokra ható agonistái *insulinsensitizáló* [7, 17, 26], vércukorszint-csökkentő hatással rendelkeznek. Ide tartozik a troglitazon, a pioglitazon és a rosiglitazon. A

zsírszagcserére hatva *csökkentik a visceralis zsírszövet* állományát (a „veszélyes zsírt”), viszont *növelik a subcutan zsírszövet mennyiségét, s így a testsúlyt*, valamint a szabadzsírsav-kiáramlást. Az *adiponectin* szintet emelik, és talán a béta-sejt regenerációt is elősegítik. A troglitazont súlyos májkárosító hatásai miatt már régen nem használják, de újabban problémák merültek fel a rosiglitazonnal szemben is: károsítja a myocardiumot, növeli a myocardium infarctus kockázatát. A pioglitazonnál viszont érvédő hatást észleltek.

Ellenjavalltak szívelégtelenségben, még gyanú esetén is, valamint *vese- és májelégtelenségben*. Nemrég írták le újabb mellékhatásukat: elősegítik a csontritkulást, főleg postmenopauzális nőknél.

A **kettős PPAR-agonisták (glitazárok)**, ilyen a *muraglitazár*. Szintézisük célja a PPAR-gamma agonizmus *insulinsensitizáló* hatásának és a PPAR-alfa agonizmus *triglycerid-csökkentő* hatásának egy molekulába történő egyesítése. A fellépett mellékhatások miatt e csoport jövője bizonytalanul látszik.

Az elhízásban észlelt energia-felvétel és -leadás egyensúlyzavaraiért, legalábbis egy részükért, felelőssé tehető a *jóllakottsági szignálok (a tápcsatorna hormonjai, főleg a PYY, GLP-1 és PP) viszonylagos elégtelenségei*. Ezen a felismerésen alapszik egy sor új kezelési lehetőség és gyógyszer bevezetése a terápiába.

A **rimonabant** (Acomplia[®]) volt az első terápiásan alkalmazott szelektív *cannabinoid-1 (CB-1) receptor antagonistá*. Fő hatásai centrálisan jönnek létre, ott is kellene tárgyalni, de ebbe a csoportba is beletartozik. Napi 20 mg po. tartós adagolása jelentősen csökkenti az étvágyat, a testsúlyt és a derék-körfogatot (vagyis a visceralis zsírmennyiséget) elhízottaknál, javítja a lipidprofilt (összlipidszint csökken, HDL emelkedik), csökkenti a glykaemiát s a HbA1c-t, valamint a vérnyomást is [8, 22]. Érthető, hogy a metabolicus syndroma gyakoriságát significansan csökkenti.

Mellékhatásai: hányinger, hasmenés, elesettség, arthralgia, hátfájás a leggyakoribbak. A psychiatriai zavarok – főleg a *depressio* és az *anxiétás* – képezik a legsúlyosabb mellékhatásokat, többnyire ezek miatt hagyják abba e szer használatát.

Jelenleg igen *kétséges*, hogy a rimonabant előnyei meghaladják-e a kockázatait, ezért nem tárgyaljuk részletesen. 2007-ben az FDA (Food and Drug Administration) nem engedélyezte terápiás alkalmazását, depressiót okozó mellékhatásai miatt. Kimutatták ugyanis, hogy az öngyilkosság kockázatát kétszeresére növelte.

A **ghrelin-antagonistákat** főként monstros elhízással járó Prader-Willi-szindrómában alkalmazták eddig sikerrel.

Az **incretin-hormonok (incretinek)**: a glucagon-like-peptide-1 (GLP-1, glucagon-szerű peptid-1), és a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP, glucose-dependens insulinotrop polypeptid). E hormonok kulcsszereppel rendelkeznek a nem-cukorbeteg egyének vércukorszint-homeostasisában, ugyanis *serkentik a postprandialis insulin-secretiót* a bevitt glucose arányában. Kimutatták, hogy a *per os* adagolt glucose erősebb insulin-választ vált ki, mint ugyanaz az adag iv. Normális viszonyok mellett a glucose-dependens *insulin-secretio* 70%-a az *incretin-hatásnak* tulajdonítható, viszont az incretinek szintje jelentősen csökken 2 típusú cukorbetegségben (az idült hyperglycaemia következtében). Maga az incretin elnevezés is utal e szerepükre: ez egy acronymia, *Creutzfeldt* alkotása, az *Intestinal Secretion of Insulin* szavakból származik [17, 20].

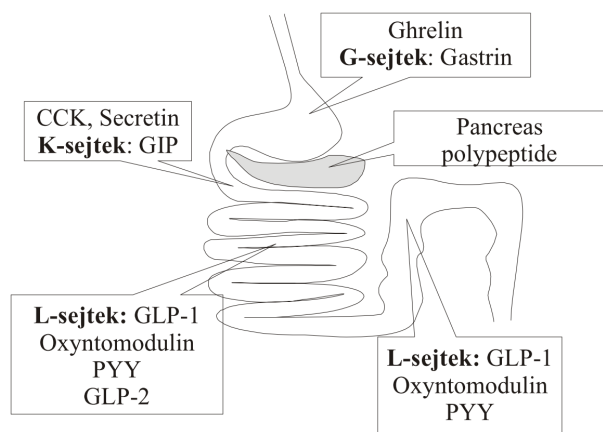
A GLP-1-t és a GIP-et a *bél* (az ileum és a colon) *L-sejtjei* termelik. A gondolatmenet folytonosságának biztosítása érdekében előbb röviden a kevésbé jelentős GIP-ről tanácsos néhány dolgot megemlíteni.

GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Az L-sejteken kívül a K-sejtek is termelik a proximális tápcsatornában és ez is – a GLP-1 mellett – növeli a glucose-dependens insulin felszabadulást. A GLP-1-gyel szemben, ez viszont csak kis mértékben vagy egyáltalán nem hat a gyomorürülésre, sem a jóllakottságra, vagy a testsúlyra. Potenciálisan serkentheti a β -sejt proliferációt és túlélést.

A **GLP-1** a legfontosabb incretin. Hatására *fokozódik a postprandialis insulin-secretio* (az elfogyasztott glucosemennyiség függvényében, a pancreas β -sejtjein található GLP-1 receptorok izgatása révén), *csökken a postprandialis glucagon-secretio* (s így a glucose felszabadulása a májból), lassul a gyomorürülés, *csökken az étvágy*, s így a testsúly, s beindul egy *béta-sejt proliferáció* is. A GLP-1 hatása azonban csak igen rövid ideig, alig 2 percig tart, mert elbontja a dipeptidyl-peptidase-4 enzim (DPP-4), mely nagy töménységben van jelen nagyon sok fajta sejtben és a vérplazmában, így a bélsejtekben és a belek capillarisaiban is. A cukorbetegteknél csökkent GLP-1-termelés terápiás helyettesítésére/kiegészítésére két megoldást találtak: a) *GLP-1-analógokat* szintetizáltak, melyek resistensek DPP-4 iránt (ezek a GLP-1-mimeticumok, vagy *incretin-mimeticumok*), ill. b) *DPP-4-inhibitorokat* hoztak létre, amelyek gátolják e GLP-1 bontó enzimet, meghosszabítva ezzel a GLP-1 hatásait.

a) GLP-1-analógok (GLP-1-mimeticumok, vagy incretin-mimeticumok)

Az *incretin-mimeticumok* resistensek DPP-4 iránt. Noha a GLP-1-hez hasonló glucoregulációs hatásuk van, hatásaik nemcsak a pancreas GLP-1 receptorai útján valósulnak meg – ez a terminus tehát inkább hatásaikra vonatkozik,



1. ábra. Az étvágy szabályozásban szereplő tápcsatornai hormonok (a tápcsatorna neuroendokrin-sejtjeiben termelődnek; az ábra a fő termelődési helyüket mutatja)

s kevésbé hatásmechanizmusukra.

Exenatid (*syntheticus exendin-4 – Byetta^R*) és **Exenatid LAR**

Az exenatid a GLP-1 természetes analogjának, az *exendin-4*-nek a *syntheticus* változata. Az *exendin-4*-et a Gila monster nevű hüllő nyálában fedezték fel. Az *exendin*ek nevüket onnan kapták, hogy exocrin mirigyekből – nyálmirigyből – izolálták őket (Eng és Raufman), majd endocrin hatásúaknak bizonyultak [17, 20].

Ez az első incretin-mimeticum, melynek terápiás alkalmazását mind az AEÁ-beli Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hivatal, azaz a FDA, mind az Európai Gyógyszerügynökség (EMA – European Medicines Agency) engedélyezte.

Farmakokinetika: sc adagolás során a maximális plasmatoménységet kb. 2 óra múlva éri el, hatása 6-8 órát tart, felezési ideje 10 óra. Főleg a vesén át ürül, glomerularis filtrációval.

Hatásai és hatásmechanizmusa: megfelel mindannak, ami az incretinekről az előzőek során már ismertetésre került: fokozza a glucose-dependens postprandialis insulin-secretiót, csökkenti a glucagonét, lassítja a gyomorürülést, *csökkenti az étvágyat és a testsúlyt* (kb.3%-kal, mások szerint 6 kg-mal 2 év alatt), csökkenti a vérnyomást, a HbA1c-szintjét (kb.1%-kal), a lipid-szintet is, serkenti a β -sejtek funkcióját és megnöveli számukat (a proliferáció fokozása és az apoptózis gátlása révén).

Adag, bevétel: naponta $2 \times 5-10 \mu\text{g}$ sc. injekció (a has, a comb, vagy a kar bőrébe), kis adaggal ($2 \times 5 \mu\text{g}/\text{nap}$) kezdve, 1 órával étkezés előtt (evés után nem szabad); az adag egy hónap leforgása után, szükség esetén, duplájára emelhető. Előltöltött pen formájában van forgalomban, mely egy alkalommal 5, ill.10 μg exenatidot adagol;

egy pen 60 adagot, vagyis egy havi hatóanyagot tartalmaz. Klinikai kivizsgálás alatt van egy *tartós hatású készítménye*, melyet 2 mg-os adagban *hetente* 1 alkalommal kell adni. Előnye, hogy jobb glycaemiás kontrollt biztosít, mint a napi kétszeri adagolású készítmény.

Mellékhatások: gastrointestinalis panaszok: hányinger (45%), hányás, esetleg hasmenés; mindez idővel kimarad, így csak a betegek 5%-a hagyja abba a kezelést. Minimális hypoglycaemiát okozhat.

Javallatok: a többi antihyperglycaemiás gyógyszerhez társítva, vagy akár önálló terápia formájában is javallt.

Ellenjavallatok: 1 típusú cukorbetegség, *túlérzékenység* (ellenanyagok jelentkezhetnek), *súlyos veseelégtelenség*, súlyos *tápcsatornai* zavarok. Terhesség esetén mérlegelni kell a lehetséges magzati kockázatot.

Társítás: metforminnal probléma mentes (ez ugyanis nem okoz hypoglycaemiát), *sulphonylureával hypoglycaemia* jöhet létre. Társítható egyéb vércukorszint-csökkentőkkel is, valamint digoxinnal vagy warfarinnal.

Klinikai vizsgálatok: az AMIGO-tanulmányok keretében 2×5 , ill. $2 \times 10 \mu\text{g}/\text{nap}$ adagban társították metformint, sulphonylureát és ezek kombinációját szedő, elégtelenül kontrollált betegeknek. Eredmény: *significansan több betegnél csökkent a HbA1c 7% alá (0,6, ill. 0,9%-kal)*; az éhomi és a postprandialis vércukorszintek csökkentek, a májpróbák (transzaminázok) javultak. A betegek lipid-profilja, szív-érrendszeri paraméterei ugyancsak javultak. Mellékhatásokként enyhe nausea, gastroenteritis, ritkán hypoglycaemia jelentkezett.

Más tanulmányok bizonyították, hogy az exenatid az éhomi vércukorszintet a glargin- és a bifázikus aspartinulhoz hasonló mértékben csökkentette, míg a *postprandialis glycaemiát sokkal jobban*, mint az említett insulin-készítmények. Az incretin-mimeticumok nagy előnye ez, a jelenleg hozzáférhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerek többségével szemben.

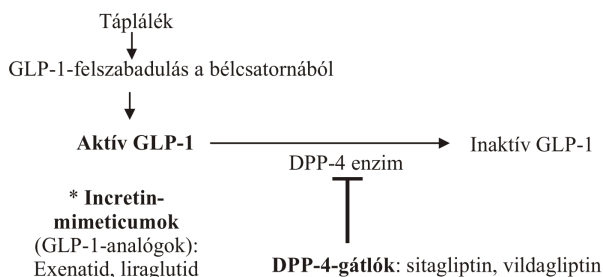
Ugyanakkor az exenatid kedvezően befolyásolta a *szív-érrendszert*, 52 hetes kezelés során. Leírtak viszont *pancreatitist* is exenatid kezelés után.

Számos klinikai vizsgálatban *jelentős súlycsökkenést* okozott. Társítása thiazolidindionokhoz mérsékelte utóbiak testsúlynövelő hatását, sőt egyes esetekben egyenesen súlycsökkenést észleltek. Az exenatidot több jelenleg folyó vizsgálat értékeli és javallja *fogyás* elősegítésére [1]. Ezért volt indokolt részletesebb tárgyalása.

Liraglutid

GLP-1-analóg, mely egy zsírsavcsoport hozzákapcsolása folytán DPP-4 iránt resistenssé vált. Ez a módosítás fokozza kötődését a szerumalbuminokhoz, ezáltal csökken kiválasztódása a veséken, és felezési ideje 12 órára nő [20].

Hatásai és hatásmechanizmusa: *hasonlít az exenatidhoz,*



2. ábra. Az incretin-mimeticumok és a DPP-4-gátlók hatásmechanizmusa. A DPP-4 (dipeptidyl-peptidase-4) lebontja az aktív GLP-1-et inaktív formává. A DPP-4-gátlók meghosszabbítják az aktív endogen GLP-1 hatásait. *Az incretin-mimeticumok a DPP-4 iránt rezisztens GLP-1-analógok.

a HbA1c-t csökkenti (1%-kal), a *testsúlyt* szintén, de az éhomi *vércukrot* az exenatidnál jobban mérsékli. A liraglutid hatékonysága kb. kétszer nagyobb volt mint a glimepiridé, gyakorlatilag hypoglycemiás epizódok nélkül [15, 20]. Újabb adatok szerint a napi egy adagban alkalmazott liraglutid jobb vércukor-kontrollt biztosított 2 típusú DM-ban, mint a napi kétszer adott exenatid [2, 23].

Adag, bevitel: 1,2-1,8 mg sc., napi egy alkalommal.

Mellékhatások: hányinger, de kevésbé kifejezett, mint az exenatidnál. Állatkísérletben (rágcsálókban) serkentette a „C”-sejteket, sőt ezekre cancerogén hatást is kifejtett, de emlősökben és emberben ilyen mellékhatások nem jelentkeztek (utóbbiak „C”-sejtjeiben nincsenek liraglutid-érzékeny receptorok) [15].

Társítható: elvileg bármely vércukorcsökkentővel, ilyen pl. a metformin, glimepirid, rosiglitazon.

Újabb GLP-1 agonisták. A **tasoglutid** a human GLP-1-gyel 93%-ban homológ, de 2 aminosav szubsztitúciója csökkenti érzékenységét a DPP-4 bontó hatása iránt. A HbA1c-t 0,9-1,2%-kal csökkentette, 5 különböző adagban alkalmazva. Hatékonyak és biztonságosnak mutatkozik 2 típusú DM (diabetes mellitus)-ban [12].

Az **albiglutid** DPP-4-reszisztens GLP-1 analógokból álló dimér, amely albuminnal fúzionál. Az AVE0010 44 aminosavas GLP-1 agonista, N-terminalis vége 6 lysint tartalmaz [12]. Az albiglutid és az AVE0010 farmakológiai profilját 2-es típusú DM-ban ugyancsak kivizsgálták, megállapítván a postprandialis vércukorszinteket hatékonyan és biztonságosan csökkentő adagjaikat [12].

b) DPP-4-gátlók (gliptinek)

A **DPP-4-inhibitorok**, gátolva a GLP-1-et bontó dipeptidyl-peptidase enzimet, meghosszabbítják a GLP-1 hatásait. Ide tartoznak a gliptinek, melyek közül legismertebbek a sitagliptin és a vildagliptin, de ezek mellett már újabb inhibitorokat is szintetizáltak.

Sitagliptin (Januvia^R)

Kompetitív, reversibilis és igen szelektív gátlója a DPP-4-nek [17, 20]. Terápiás alkalmazását a FDA 2006-ban engedélyezte, Romániában 2007-től van forgalomban. Nagy előnye az incretin-mimeticumokhoz képest, hogy *szájon keresztül* adható.

Farmakokinetika: gyorsan, majdnem teljesen felszívódik (biodisponibilitása 87%), 1-4 óra alatt éri el maximális terápiás koncentrációját. T_{1/2} kb. 12,4 óra, kb. 80%-a változatlanul ürül a vizelettel.

Hatásai és hatásmechanizmusa jellemző az incretinekre: *fokozza a glucose-dependens postprandialis insulinsecretiót, csökkenti a glucagonét*, lassítja a gyomorürülést, *csökkenti az étvágyat és a testsúlyt*, csökkenti a vérnyomást, a HbA1c-szintjét (kb. 0,7%-kal), enyhén a lipid-szintet is, érzékenyíti a β-sejteket glucose iránt és megnöveli számukat (proliferáció fokozása, apoptosis-gátlás révén).

Adag, bevitel: rendszerint napi 100 mg-os adagban alkalmazzák *per os*, de az adag 2 × 5-200 mg/nap között változhat.

Mellékhatások: nem okoz hányingert. Hypoglycaemia rendkívül ritka, mert a β-sejtek funkciójának javítása szorosán a glucose-szinthez kötött. Mint a gliptinek általában, fejfájásra, felső légúti hurutra hajlamosíthat.

Javallatok: más antihyperglycaemiás gyógyszerhez társítva, vagy akár önálló terápia formájában is.

Ellenjavallatok: *allergia, súlyos veseelégtelenség.*

Terhességre, gyermekgyógyászati alkalmazásra nézve nincsenek adatok.

Kombináció: metforminnal probléma mentes, insulinnal, sulphonylureával hypoglycaemia lehet. Digoxinnal, warfarinnal társítható.

Mivel gyakorlatilag nem okoz mellékhatást és szájon át adható, *igen jól tolerált.*

Vildagliptin (Glavus^R)

A human DPP-4 hatékony, kompetitív, és reversibilis gátlója [17, 20].

Bevezetését még nem hagyta jóvá a FDA.

Farmakokinetika: Orálisan alkalmazva gyorsan és majdnem teljesen felszívódik (biodisponibilitása 85%). Maximális terápiás koncentrációját 1-2 óra alatt éri el, T_{1/2} kb. 1,5-4,5 óra, hatása meghaladja a 10 órát. Főként a májban metabolizálódik, citochrom P-450 révén, s a veséken át ürül. 2 × 50 mg-os adagban 52 hétig alkalmazva, kevesebb tápcsatornai mellékhatást okozott mint a metformin (2 × 1 g/nap).

Hatásai a sitagliptinéhoz hasonlóan. A rosiglitazonnal hasonló mértékben *csökkentette a HbA1c-t*, de a proinsulin/insulin arányt is (ez a béta-sejt funkció egyik indikátora). Kedvezően befolyásolta a *lipid-szinteket*: csökkentette az *össz-*, az *LDL-koleszterin-*, s a *triglycerid-szintet*. A vildagliptin viszont *nem befolyásolta a testsúlyt*,

itt csak a csoport teljesebb és komparatív ismertetésének szükségessége folytán került említésre. Adag, beviteli út: 25-200 mg közt, rendszerint 1×100 mg/nap, *po*.

Újabb DPP-4-gátlók (gliptinek)

Két új tanulmány vizsgálta a *saxagliptin* és az *alogliptin* monoterápia hatékonyságát 24, ill. 26 hetes kezelés során. Mindkettő javította a vércukor-kontrollt, így a *saxagliptin* adagfüggően 0,62-0,73%-kal csökkentette a HbA1c-t, míg az *alogliptin* 0,56-0,59%-kal [19].

A GLP-1-analógok (incretin-mimeticumok) és a DPP-4-gátlók mellett még két fontos, viszonylag új testsúly- és vércukorcsökkentő gyógyszercsoportot kell tárgyalnunk: az *oxintomodulint* és az amylin-analóg *pramlintidet*.

Az oxintomodulin

Élettani szerepét a referátum első része ismertette, ezért ezzel részletesen itt nem foglalkozunk. Csak annyit kell hangsúlyozni, hogy a tápcsatorna *L-sejtjei* termelik, döntő módon centrálisan hat, csökkentve a *hypothalamus nc. arcuatusa* szintjén az étvágyat, s így a táplálékfelvételt [6, 9, 24].

A GLP-1 és a GLP-2-vel szemben kevésbé ismertek hatásai, de kimutatták, hogy *anorexiás* hatásához *funkcionális GLP-1 receptor* szükséges.

Csökkenti a táplálékfogyasztást és a pentagastrin-stimulálta gyomorsav-secretiót.

Naponta 3-szor adva sc. 4 héten keresztül, csökkentette a testsúlyt (2,3 kg-mal a kontroll-csoport fél kg-jához képest) *túlsúlyos és elhízott betegeknél*. Egyetlen iv. infúziója önkénteseknél alkalmazva, keresztezett, randomizált, kettős vak próba során, 19%-kal csökkentette a táplálékfelvételt és mérsékelte az éhségérzetet. Egy másik tanulmány kimutatta, hogy az oxintomodulin 26%-kal növelte a fizikai aktivitás során történő energia-leadást. Tehát kettős támadáspontja van: csökkenti a táplálékfelvételt és fokozza az energia-leadást.

Hatékonyabb és/vagy tartósabb hatású analógiáit nemrég szintetizálták.

Amylin-mimeticumok

Ide tartozik az amylin és analógia a *pramlintid*.

Amylin

A *β -sejtekben* insulinallal koszekretált, neuroendocrin eredetű hormon, a normális vércukorszint szabályozásában kiegészíti az insulinhatást.

Insulin-hiányban (1 és 2 típusú DM) az amylin elválasztása is csökken.

Az agyi magvakhoz kötődve csökkenti az étvágyat, jólakottság-érzést okoz.

Csökkenti a gyomorürülést és a postprandialis glucose-függő glucagon-secretiót, így mind a bélcsatornából felszívódó, mind a májból felszabaduló glucose-mennyiség csökken.

Hátránya, hogy rosszul oldódik és tapad az üveghez és műanyagokhoz [17, 20].

Pramlintid

Hasonló hatékonyságú amylin-analóg, de jól oldódik és nem aggregálódik az üveghez és műanyaghoz [17, 20]. Sc injekcióként használják napi 3-szori adagolásban, mindkét típusú, insulint igénylő DM-ban. A 2 típusú DM-ban a HbA1c-t 0,5-0,7%-kal csökkenti, míg a testsúlyt kb. havi $\frac{1}{2}$ kg-mal.

Mellékhatásként enyhe hányingert okoz, mely idővel csökken. Ez elkerülhető az adag lassú emelésével (napi 60-ról 120 mg-ra 3-7 napon keresztül). *Hypoglycaemiát* is okozhat, 1-es típusú DM-ban olykor súlyos formát, ritkán 2 típusúban.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy az utóbbi években több új gyógyszer-csoport került be a vércukorszint-csökkentők sorába, melyek előnyös vonása, hogy csökkentik, vagy legalábbis nem növelik a testsúlyt. Magasabb árú és tartós biztonságos voltokra vonatkozó adatok hiánya azonban tekintetbe veendő rendelésüknél [16].

Ha az említett vércukorszint-csökkentő szereket insulinallal együtt adjuk, az *insulin adagját csökkenteni kell* (pl. felére), illetve az *orális antidiabetikumokat 1 órával előbb, vagy 2 órával később* kell adni.

Sebészeti kezelés

A zsírszövet egy részének eltávolításán kívül, jelenleg 3 féle *műtéti* eljárást végeznek: *gyomor-szűkítést, ileo-jejunalis bypass-t és bilio-pancreaticus derivatiót*. Rendszerint jó eredményre vezetnek, elsősorban a kalória-bevitel csökkentésével. A műtét utáni súlycsökkenésben azonban endocrin tényezők is fontos szerepet játszanak: a ghrelin-szint csökkenése, ill. a PYY-szint emelkedése [4, 5]. A műtét egyelőre csak *morbid obesitas* esetén javasolt (ha a TTI meghaladja a 40 kg/m^2 -t), a gyakori szövődmények miatt. Ez ma már ifjúkorban is elvégezhető, ha a morbid elhízás egyéb betegséggel szövődik.

Összefoglalásként valószínűsíthető, hogy már a köz-eljövőben az elhízás kezelése – főleg a tápcsatornai hormonokat s a központi idegrendszeri étvágy szabályozó mechanizmusokat megcélzó kezelés – válik a 2-es típusú diabetes megelőzésének és kezelésének alapjává, az elengedhetetlen diétás megszorítások és a mozgásterápia mellett.

Irodalom

1. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. – *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes*, JAMA, 2007, 298: 194-206.
2. Buse J.B., Rosenstock J., Sesti G. et al. – *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*, Lancet, 2009, 374(9683): 39-47.
3. Cheng A.Y.Y., Fantus I.G. – *Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus*, CMAJ, 2005; 172 (2).
4. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. et al. – *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery*, N Engl J Med, 2002, 346 (21): 1623-1630.
5. Cummings D.E., Overduin J., Foster-Schubert K.E. – *Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution*, J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: 2608-2615.
6. Dakin C.L., Small C.J., Batterham R.L. et al. – *Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and bodyweight gain in rats*, Endocrinology, 2004, 145(6): 2687-2695.
7. DeGroot L.J., Jameson J.L. (szerk.) – *Endocrinology*, Fifth Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006, 1238-1241, 1245.
8. Drogell S.A. – *Is rimonabant efficacious and safe in the treatment of obesity?* Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(15): 2727-2731.
9. Druce M., Bloom S.R. – *The regulation of appetite*, Arch Dis Child, 2006, 91: 183-187.
10. Eggenhofer J. – *A múlt, a jelen és a jövő testsúlycsökkentő gyógyszerei. Hatóanyagok és hatásmechanizmusok*, Magy Belorv Arch, 2008, 61: 30-35.
11. Farese R.V. – *Alterations in atypical protein kinase C activation in insulin resistance syndromes*, In: Hansen B.C., Bray G.A. (szerk.): *The Metabolic Syndrome. Epidemiology, Clinical Treatment, and Underlying Mechanisms*, Humana Press, New Jersey, 2008, 319, 339.
12. Garber A.J. – *Incretin Therapy for Type 2 Diabetes: Conference Report From the 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association*, MedscapeCME Diabetes & Endocrinology, 2009, 07, 23.
13. Ioannides-Demos L.L., Proietto J., McNeil J.J. – *Pharmacotherapy for Obesity*, Drugs 2005, 65: 1391-1418.
14. Kerr M. – *New weight-loss drug stops progression toward type 2 diabetes*, American Diabetes Association (ADA) 69th Scientific Sessions, Abstract 119-OR, June 8, 2009. Medscape Medical News 2009 June.
15. Kerr M. – *GLP-1 Agonist Outperforms Sulfonylurea in Type 2 Diabetes*, American Diabetes Association (ADA) 69th Scientific Sessions, Abstract 162-OR, June 6, 2009. Medscape Medical News 2009 June.
16. Krentz A.J., Patel M.B., Bailey C.J. – *New Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus: What is their Place in Therapy?* Drugs, 2008, 68(15):2131-2162.
17. Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. et al. (szerk.) – *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Edition, Ed. Elsevier Science, 2008, 1364, 1368-1369.
18. Leombruni P., Piero A., Lavagnino L. et al. – *A randomized, double-blind trial comparing sertraline and fluoxetine 6-month treatment in obese patients with Binge Eating Disorder*, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(6): 1599-1605.
19. LeRoith D. – *Incorporating Incretin-Based Therapies Into the Type 2 Diabetes Treatment Algorithm*, Medscape, 2009.
20. Niță C. – *Incretinele (analogii de GLP-1 și inhibitorii dipeptidil-peptidazei-4)*, In: Hâncu N., Roman G., Vereșiu I.A. (szerk.): *Farmacoterapia diabetului zaharat*, Ed.a II-a, Ed.Echinox, Cluj-Napoca, 2008, 169-184.
21. Plodkowski R.A., Nguyen Q., Sundaram U. et al. – *Bupropion and naltrexone: a review of their use individually and in combination for the treatment of obesity*. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(6):1069-1081.
22. Roman G., Hâncu N. – *Blocanții sistemului endocannabinoid*. In: Hâncu N., Roman G., Vereșiu I.A. (szerk.): *Farmacoterapia diabetului zaharat*, Ed.a II-a, Ed.Echinox, Cluj-Napoca, 2008, 185-198.
23. Schmidt W.E. – *Liraglutide Once Daily Provides Superior Glycemic Control to Exenatide Twice Daily: Results of LEAD-6, a Randomized Controlled Trial in Type 2 Diabetes*, Medscape, 2009,12/17.
24. Simpson K.A., Martin N.M., Bloom S.R. – *Hypothalamic regulation of appetite*. Expert Rev Endocrinol Metab, 2008, 3(5):577-592.
25. Tsilchorozidou T., Batterham R.L., Conway G.S. – *Metformin increases fasting plasma peptide tyrosine tyrosine (PYY) in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS)*, Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69(6):936-942.
26. Turner H.E., Wass J.A.H. – *Oxford handbook of endocrinology and diabetes*, Oxford University Press, Oxford, 2002, 754-755, 814, 818.