

GHRELIN, RESISTIN, TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)- ÉS AZ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUMOK METABOLIKUS SZINDRÓMÁT OKOZÓ HATÁSAINAK KAPCSOLATA

Birkás Kováts Dezső^{1*}, Palik Éva^{2*}, Faludi Gábor¹, Cseh Károly³

¹Psychiátriai Kilinikai Csoport, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Semmelweis Egyetem

²III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

³I. Belgyógyászati Osztály, Károlyi Sándor Kórház, Budapest

(*A szerzők a közlemény elkészítésében azonos mértékben vettek részt)

Érkezett: 2005. aug. 6. Elfogadva: 2005. szept. 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

A második generációs antipszichotikumok gyakori mellékhatása az elhízás és a cukorbetegség. Vizsgálatunk során a ghrelin (RIA), resistin és a TNF- (ELISA) szerepét tanulmányoztuk második generációs antipszichotikumokkal (clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, 15 beteg csoportonként) kezelt betegekben (n=60) a testsúlygyarapodás és az inzulin-rezisztencia kialakulásában (éhomi plazma inzulin szint, ELISA, és HOMA indexek számítása). Egy éves kezelés után a betegek 80%-a túlsúlyos illetve elhízott lett (BMI>27/30 kg/m²), és 35%-ban alakult ki szénhidrát anyagcsere zavar (n=21/60), csökkent glukóz tolerancia (13/60) vagy diabetes (8/60). Az éhomi ghrelin (1,3±0,6 ng/ml), resistin (9,8±3,7 ng/ml), TNF- (5,8±1,7 pg/ml), inzulin (10,4±7,6 U/ml), HOMA A index (2,5±1,8), HOMA B index (133±62,5%) szignifikánsan magasabb volt a betegcsoportban, mint egészséges, nembem és korban illesztett referens egyéneknél. Szignifikáns pozitív korreláció volt megfigyelhető a resistin, TNF- , az inzulin és a HOMA A index között, és szignifikáns negatív összefüggés mutatkozott ezen paraméterek és a ghrelin szintek között. A magas éhomi ghrelin szint orexigén hatása révén elősegíti a testsúly növekedését. A zsírszövetben az elhízás során azután az egyre fokozódó mértékben termelődő resistin és TNF- egyéb cytokinokkal együtt inzulinrezisztencia kialakulását eredményezi. Negatív feed-back regulációs folyamat figyelhető meg az adipocytokinek és a ghrelin termelés között. A második

generációs antipszichotikumok feltehetően a monoamin receptorokon keresztül stimulálhatják a ghrelin termelődést, és emiatt az adipocytokinek szupprimáló hatása nem érvényesül. Mind a négy második generációs antipszichotikum egyaránt obesitogénnek és diabetogénnek bizonyult.

KULCSSZAVAK: antipszichotikumok, ghrelin, resistin, TNF, elhízás, inzulinrezisztencia, cukorbetegség

POSSIBLE CONNECTION BETWEEN GHRELIN, RESISTIN AND TNF- LEVELS AND THE METABOLIC SYNDROME CAUSED BY ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Second generation antipsychotics (SGA) are obesitogenic and diabetogenic. Role of ghrelin (RIA), resistin and TNF- (ELISA) in weight gain and insulin resistance (fasting plasma insulin, HOMA, ELISA) was studied in Hungarian psychiatric patients (n=60) treated with SGA (clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, 15 each). After 1 year, 80% of patients became overweight/obese (BMI>27/30) and 35% (n=21/60) presented impaired glucose tolerance (13/60) or diabetes (8/60). Ghrelin (1,3±0,6 ng/ml), resistin (9,8±3,7 ng/ml), TNF- (5,8±1,7 pg/ml), insulin (10,4±7,6 U/ml, HOMA A: 2,5±1,8, HOMA B: 133±62,5) were significantly higher in patients than in healthy matched controls. Resistin and TNF- positively correlated with each other, insulin, HOMA, and negatively with ghrelin. Ghrelin contributes to weight gain, resistin and

TNF- to insulin resistance. A negative feedback regulation may exist between adipocytokines and ghrelin production. SGA drugs enhance ghrelin production despite the suppressive

effect of adipocytokines. All four SGA drugs are equally obesitogenic and diabetogenic.

KEYWORDS: obesity, antipsychotic drugs, ghrelin, resistin, TNF, insulin resistance

Bevezetés

A második generációs (atípusos) antipszichotikumok gyakran előforduló mellékhatása az elhízás, a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes kialakulása a kezelés során.¹⁻³

Megelőző vizsgálatainkban egyes inzulin-rezisztenciával járó kórállapotokban, elhízásban, 2-es típusú és terhességi cukorbetegségben megfigyeltük, hogy az emelkedett TNF- α szérumszintek összefüggést mutatnak a testtömeggel és az inzulin-rezisztencia egyes paramétereivel.⁴⁻⁶ Az említett citokin a zsírszövetekben is termelődik, és itt termelődésének mértéke összefügg a test zsírtömegével. Receptoraihoz kötődve befolyásolja a szervezet inzulin érzékenységét, gátolja az inzulin receptor jelátvitelét csökkentve a receptor és az inzulin receptor szubsztrát 1 (IRS-1) tyrosin maradékokon történő foszforilációját és a glukóz transzporter-4 (GLUT 4) funkcióját valamint a -sejtek inzulin termelését is. Biológiai hatásait korábbi közleményeinkben összefoglaltuk.^{4,5}

A fentiek miatt tanulmányoztuk a második generációs antipszichotikumot szedő betegekben a TNF- α szintek alakulását, és kapcsolatát a testtömeg és az inzulin-rezisztencia egyes paramétereinek változásával.

Az utóbbi időben (1999) felfedezett peptid hormon, a ghrelin a growth hormon secretagog receptor endogén liganduma, a GHRH-val szinergizmusban a GH legerősebb stimulátora. Génje a 3. kromoszómán a 3p25-26 régióban található, 4 exonból és 3 intronból áll. A protein az 1.-2. exonról szintetizálódik. Az érett, hatékony hormon a 117 aminosavat tartalmazó preproghrelinből (=prepromotilin related peptid) hasad ki, 28 aminosavat tartalmaz. A processzállás során a 3. pozíciójú szerin aminosav n-octanoyllációval módosul, ami az aktív hormonforma. A des-acyl variánsok biológiailag nem aktívak. Több biológiailag aktív és inaktív alternatív variáns is létezik. A ghrelin többféle sejt típusban termelődik, így a gyomor P/D sejtjeiben, a bélben, a szívben, a pajzsmirigyben, a tüdőben, az ovariumban, a hasnyálmirigy szigetek - és -sejtjeiben, T lymphocytákban, neutrophil granulocytákban, daganat-

sejtjeiben, a hypothalamus, a vese és a placenta sejtjeiben. A ghrelin receptorok 366 aminosavból állnak, megtalálhatóak a központi idegrendszer, az endokrin szervek (pajzsmirigy, pancreas), a szív, a harántcsikolt izmok, a zsírszövet és a gyomor-bél rendszer sejtjeinek felszínén. A receptor jelátvitelére G-proteinek közvetítésével történik. A hormon sokirányú biológiai hatással rendelkezik. A GH mellett számos hormon, így a prolactin, ACTH, glucagon, cortisol, epinephrin, aldosteron szekrécióját is fokozza. Jelentős orexigén hatása is van, fokozza a nucleus arcuatusban az orexigén peptidek, az agouti szerű fehérje, a neuropeptid Y, valamint az orexin A és B termelődését, így fokozva a táplálékfelvételt és ezen keresztül a testsúly gyarapodását. A ghrelin antagonizálja a leptin étvágycsökkentő hatását is. Fokozza a gyomorsav szekréciót, a gastrin felszabadulást valamint a gyomor motilitását. Jelen vizsgálatunk szempontjából további fontos hatása, hogy befolyásolja a zsírszövet működését is, stimulálja a preadipocyták differenciálódását érett zsírszövetké, gátolja a lipolysist és lipogenetikus hatású. Mindezek a hatások a zsírszövet szaporodásához és a testsúly növekedéséhez vezetnek. Hatással van a hormon a szénhidrát anyagcserére is, egyes vizsgálatokban fokozta, másokban gátolta a glukóz stimulálta az inzulin szekréciót. Az inzulin pedig gátolta a ghrelin termelődést. A májsejtjeiben növeli az inzulin jelátviteli folyamatokat, így fokozza az IRS-1 tyrosin maradékainak foszforilációját és a mitogén aktiválta protein kináz enzim aktivitását, növeli a gluconeogenesis, a máj cukor termelését. DM-ban, obesitásban, öregedés során szintje alacsonyabb, negatívan korrelál az inzulin-rezisztenciával, a testtömeg indexel (BMI: body mass index), a test zsírtartalmával, az éhomi inzulin és a leptin szinttel. A ghrelin koncentráció éhgyomri állapotban a legmagasabb, étkezés után csökken.^{7,8}

A fentiek alapján tanulmányoztuk az éhomi ghrelin szintek alakulását második generációs antipszichotikummal kezelt betegekben a testtömeggel és az inzulin-rezisztencia egyes paramétereivel összefüggésben.

A 2001-ben publikált resistin egy új, inzulin-rezisztenciát növelő citokin. A fehérje molekulatömege 12.5 kD, a 10 cysteint tartalmazó fehérjecsatlád (XCP) egyik tagja. A fehérje dimereket és ezekből felépülő multimereteket alkot. A monomer forma biológiailag inaktív. Génje a 19. kromoszómán található. Emberben elsősorban monocytákban és macrophagokban termelődik nagyobb mennyiségben, a zsírszövetben lényegesen kisebb mértékben, és főként a zsírsejtek differenciálódása során expresszálódik. A viscerális zsírszövet mintegy 250-szer több resistint termel, mint a subcutan. A citokin csökkenti a harántcsíkolt és szívizomsejtek glukóz felvételét, gátolva a GLUT-4 transzporter funkcióját, valamint állatkísérletben a resistin adása hepaticus inzulin-rezisztenciát is eredményez. Az inzulin ráécsáló állatmodellben csökkentette a zsírsejtekben a resistin mRNS expressziót, ugyanakkor fokozta a citokin szekrécióját. Emberben elhízásban és 2DM-ban a resistin szérumszintek emelkedettek.^{9,10}

A fentiek alapján vizsgáltuk meg a szérumszintek alakulását második generációs antipszichotikumot szedő betegekben az inzulin-rezisztencia paramétereinek alakulásával összefüggésben.

Betegcsoportok

Vizsgálatunkban a Kútvölgyi Klinikai Tömb Pszichiátriai Osztálya által ambulánsan második generációs antipszichotikummal egy éve kezelt 60 beteg, 41 nő és 19 férfi (életkoruk átlag±SD: 50.8±5.7 év) szerepelt előzetes beleegyezés után. Az alkalmazott második generációs antipszichotikumok adagjai a következők voltak: clozapin (átlagos dózis: 233 mg/nap), olanzapin (9,1 mg/nap), risperidon (3,7 mg/nap), quetiapin (342 mg/nap). Az egyes gyógyszerekkel kezelt csoportokban 15-15 beteg szerepelt. A vizsgálatban kizárási kritériumként szerepelt az ismert cukoranyagcsere zavar (emelkedett éhgyomri vércukor érték: IFG, 6,0-7,0 mmol/l, csökkent glukóz tolerancia: IGT, orális glukóz tolerancia teszt 75 g glukóz elfogyasztása után 120 perccel: OGTT 120 perces értéke 7,8-11,1 mmol/l, valamint manifest diabetes mellitus: DM, éhomi vércukor érték ismételt 7 mmol/l felett, és/vagy 75 g OGTT 120 perces értéke 11.1 mmol/l felett) (11). A betegek legalább 1 évig megszakitás nélkül szedtek második generációs antipszichotikumot. 1 év után ismételt laboratóriumi vizsgálatok, 75 g OGTT történtek. Az

éhomi szérumszintek ghrelin, resistin és TNF- meghatározás ezekből a szérumszintekből történt.

Vizsgálatunkban 82, nemből és korban (nő/ffi: 57/25, életkor: 50.8±5.7 év) hasonló egészséges egyén (Károlyi Sándor Kórház I. belosztály és szakambulanciái személyzete, valamint belgyógyászati vizsgálaton átesett, fizikális és rutin laboratóriumi vizsgálatok során eltérést nem mutató egyének), és 63 nemből, korban valamint testtömeg index és cukoranyagcsere zavar előfordulási gyakoriság tekintetében hasonló (nő/ffi: 43/21, IGT+DM n=21/63 33%, életkor: 51,2 5,9 év, BMI: 30,4±3,4 kg/m²) beteg szerepelt elhízott/diabeteses referens csoportokként (Károlyi Sándor Kórház I. belosztály betegei). Az utóbbi betegcsoport a testtömeg és a cukoranyagcsere zavar ghrelin szintekre gyakorolt hatásának megítélése céljából került összehasonlításra az atípusos antipszichotikumot szedők csoportjával. Az egyes betegcsoportok adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat
Betegcsoportok és a referens személyek adatai

	beteg	elhízott	kontroll
n	60	63	82
nő/ffi	41/19	43/21	57/25
IGT/DM n (%)	13/8 (35)	13/8 (33)	0
kor (átlag±SD év)	50.8±5.7	51,2±5,9	50.8±5.7
BMI (kg/m ²)	29,2±7,1*	30,43±7,4*	24,3±3,7
FPG mmol/l	5,0±0,8*	5,1±0,7*	4,5±0,4
OGTT 120 mmol/l	7,5±3,0*	7,7±3,2*	5,8±0,5
inzulin U/ml	10,9±7,5*	–	5,3±1,3
HOMA A	2,5±1,8*	–	1,05±0,3
HOMA B	147±78,2*	–	-106±21,4
ghrelin ng/ml	1,3±0,6*	0,21±0,03*	0,33±0,03
resistin ng/ml	9,8±3,7*	–	6,3±2,6
TNF- pg/ml	5,8±1,7*	–	4,0±0,2

*p<0,01 (Mann-Whitney) a referens csoportokhoz képest; – vizsgálat nem történt.

Módszerek

Az éhomi plazma inzulin (Linco Research, St. Charles, MO, USA ELISA kit, intra-assay IA variációs koefficiens CV 5,96%, inter-assay IE CV 10,3%, specifitás: 100%, érzékenység 2uU/ml), a szérumszintek ghrelin (Linco RIA kit, IA CV 7,9%, IE CV 16,0% specifitás: 100%, érzékenység: 10 pg/ml), a szérumszintek resistin (Linco ELISA kit, IA CV 4,0%, IE CV 7,0% specifitás: 100%, érzékenység:

0,16 ng/ml), valamint a szérumban TNF- (Biosource International ELISA kit, IA CV 5,2%, IE CV 8,5% specifitás: 100%, érzékenység: 1,7 pg/ml) szintek meghatározása kereskedelmi forgalomban kapható kit-ekkel történt. Az inzulin-rezisztencia paraméterek, a HOMA A (homeostasis assessment model: plasma inzulin U \times plazma glukóz mmol/l / 22,5, az inzulin-rezisztencia mértéke, optimális normál érték: 1) és B (20 \times plasma inzulin U / plazma glukóz mmol/l -3,5, a -sejtek szekréciós kapacitása, optimális normál értéke 100%) indexek valamint a testtömeg index (BMI testsúly kg/ testmagasság m²) számítása a feltüntetett képletekkel történt. A statisztikai értékeléshez és a grafikus ábrázoláshoz Prizma 3 programot alkalmaztunk. A multivariancia analízist SPSS 10 programmal végeztük.

Eredmények

Az elhízás és a cukoranyagcsere zavar gyakorisága

A második generációs antipszichotikumot szedő betegcsoport BMI értéke 1 éves kezelés után szignifikánsan (* $p < 0,01$, Mann-Whitney test) a kezdeti 25,6 \pm 5,1 kg/m² (átlag \pm SD) értékről 29,2 \pm 7,1 kg/m²* értékre (%-os növekedés 11,5 \pm 6,27 kg/m²) nőtt. A betegek 80%-a túlsúlyos (BMI>27 kg/m²) vagy elhízott (BMI>30 kg/m²) lett (1. táblázat).

A betegek 35%-ában (n=21/60) alakult ki a cukoranyagcsere valamilyen zavara. 13 beteg esetében IGT, 8 esetben pedig DM fejlődött ki.. Ez je-

lentősen nagyobb előfordulási arány, mint az elhízás, IGT és a DM gyakorisága a hazai népesség körében (túlsúly/elhízás: kb. 50%, IGT: kb. 3%, DM kb. 5%).

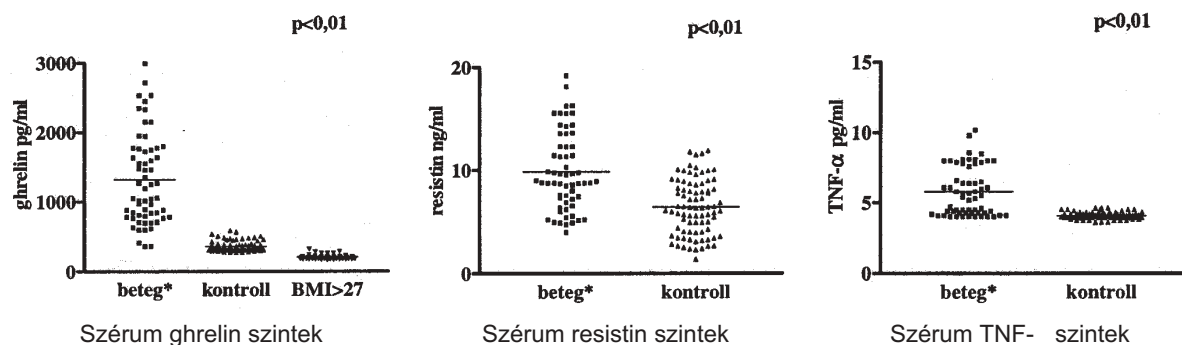
A szénhidrát anyagcsere zavarát mutató betegek BMI értéke szignifikánsan magasabb volt (32,5 \pm 9,8 kg/m²), mint a normális glukóztoleranciát mutatóké (27,5 \pm 4,5 kg/m², Mann-Whitney $p < 0,05$).

Emelkedett éhomi szérumban ghrelin, resistin és TNF- α szintek a második generációs antipszichotikumot szedő betegekben

Az éhomi szérumban ghrelin (1,3 \pm 0,6 ng/ml*), resistin (98 \pm 3,7 ng/ml*) és TNF- (5,8 \pm 1,7 pg/ml*) szintek szignifikánsan magasabbak voltak (*Mann-Whitney $p < 0,01$) az antipszichotikumot szedők között, mind az egészséges referens egyéneknél (ghrelin: 0,33 \pm 0,03 ng/ml, resistin: 6,3 \pm 2,6 ng/ml, TNF- : 4,0 \pm 0,2 pg/ml) (1. ábra). A ghrelin szintek esetében az elhízott referens személyekhez képest szintén szignifikáns különbség mutatkozott. Az utóbbi csoportban a ghrelin szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak (ghrelin: 0,21 \pm 0,03 ng/ml), mint az egészséges személyekben (1. ábra, 1. táblázat).

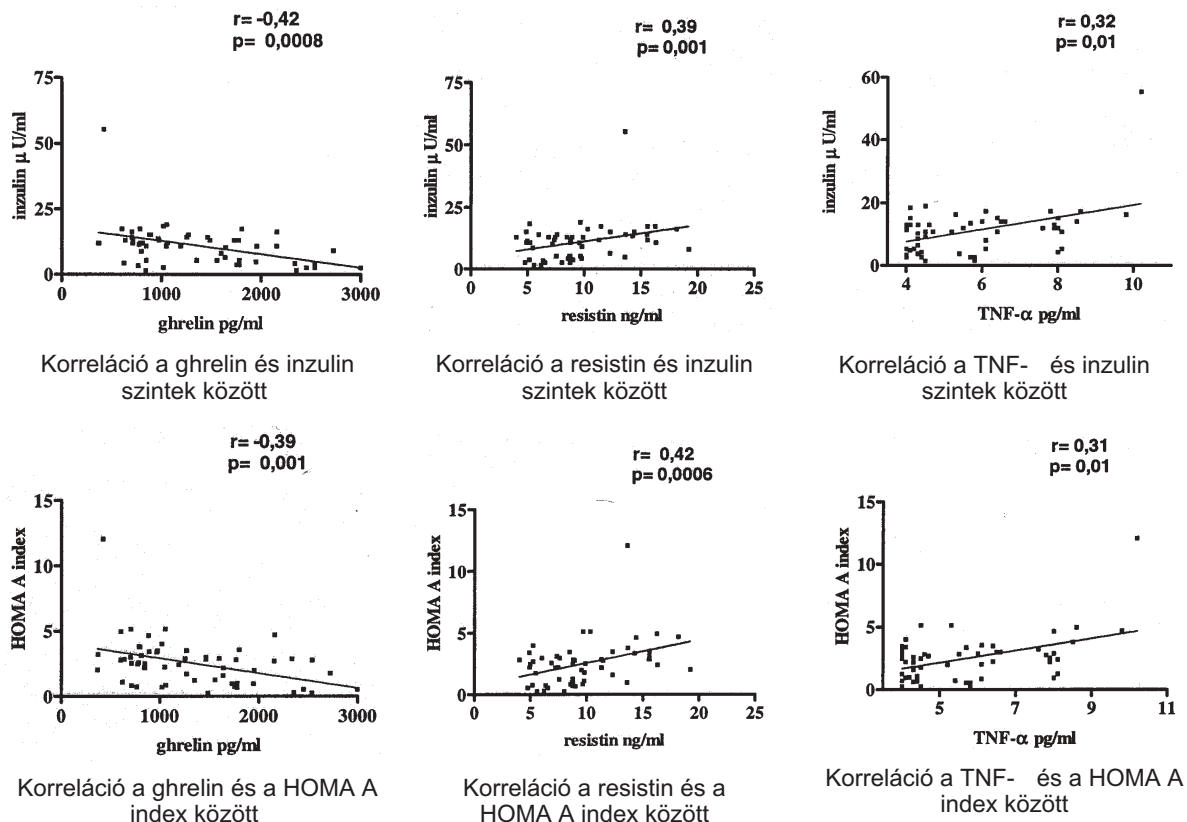
A szénhidrát anyagcsere zavarát mutató betegek ghrelin (1,4 \pm 0,6 ng/ml) és resistin (10,58 \pm 4,73 ng/ml) és TNF- (6,67 \pm 1,86 pg/ml) szintjei szignifikánsan (Mann-Whitney: $p < 0,05$) magasabbak voltak, mint a szénhidrát anyagcsere zavart nem mutatóké (ghrelin: 1,0 \pm 0,5 ng/ml, resistin: 8,8 \pm 3,0 ng/ml, TNF- 5,33/1,47 pg/ml).

1. ábra. Az éhomi ghrelin, resistin és TNF- α szintek alakulása a második generációs antipszichotikumokkal kezelt betegekben, egészséges kontroll személyekben és elhízott egyéneknél



$p < 0,01$ (Mann-Whitney teszt): szignifikáns különbség a betegcsoport és a referens csoportok között.

2. ábra. Korreláció a második generációs antipszichotikumokkal kezelt betegcsoportban az éhomi ghrelin, resistin, TNF- szintek és az inzulin koncentráció valamint a HOMA A index érték között



r: Spearman korrelációs együttható, HOMA A: homeostasis assessment model, plasma inzulin U×plazma glukóz mmol/l / 22,5, az inzulin-rezisztencia mértéke

Magasabb éhomi vércukor, OGTT 120 perces vércukor, plazma inzulin és HOMA index értékek a második generációs antipszichotikumot szedő betegekben

Az antipszichotikummal kezelt betegek éhomi plazma glukóz értéke $5,0 \pm 0,8$ mmol/l (FPG), OGTT 120 perces plazma glukóz szintje (OGTT 120) $7,5 \pm 3,0$ mol/l, éhomi plazma insulin szintje $10,9 \pm 7,5$ U/ml, az éhomi inzulin-rezisztenciát mutató HOMA A indexe $2,5 \pm 1,8$, a -sejtek szekréciós tevékenységét tükröző HOMA B indexe $147 \pm 78,5\%$ volt (szignifikánsan magasabb az egészséges referens egyénekhez képest, $p < 0,01$, Mann-Whitney, FPG: $4,5 \pm 0,4$ mol/l, OGTT120: $5,8 \pm 0,5$ mmol/l, insulin: $5,3 \pm 1,3$ U/ml, HOMA A: $1,05 \pm 0,3$, HOMA B: $106 \pm 21,4\%$) (1. táblázat).

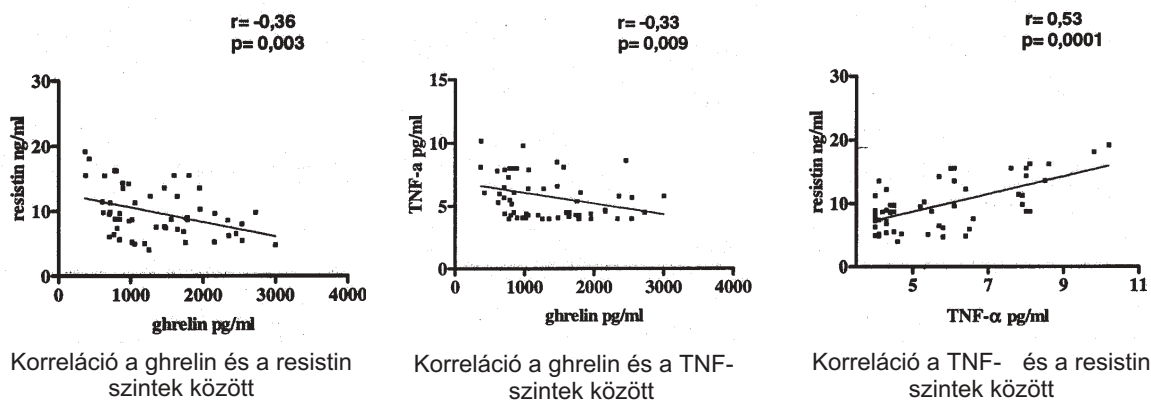
A szénhidrát anyagcserezavarral rendelkező betegek FPG ($5,46 \pm 0,98$ mol/l), OGTT 120 perc ($9,97 \pm 2,80$ mmol/l), insulin ($14,47 \pm 10,31$ U/ml), HOMA A ($1,94 \pm 1,07$) és HOMA B ($159,2 \pm 83\%$) értékei szignifikánsan ($p < 0,01$, Mann-Whitney) különböztek a normális szénhidrát toleranciájú

betegektől (FPG: $4,71 \pm 0,72$ mmol/l, OGTT 120 perc: $5,92 \pm 1,14$ mmol/l, insulin: $9,12 \pm 4,71$ U/ml, HOMA A: $3,66 \pm 2,34$, HOMA B: $127 \pm 63\%$).

Korreláció a ghrelin, resistin, TNF-α valamint a cukoranyagcsere és az inzulin-rezisztencia paraméterei között a második generációs antipszichotikumot szedő betegekben

Szignifikáns pozitív lineáris korreláció mutatkozott ($p < 0,05$, Spearman) az antipszichotikummal kezelt betegcsoportban a resistin és az FPG ($r = 0,28$), OGTT 120 perc ($r = 0,30$), insulin ($r = 0,39$, 2. ábra), HOMA A ($r = 0,42$, 2. ábra) és TNF- ($r = 0,53$, 3. ábra) szintek között, a TNF- és a BMI ($r = 0,37$), %-os BMI növekedés ($r = 0,30$), FPG ($r = 0,25$) OGTT 120 perc ($r = 0,30$) insulin ($r = 0,31$, 2. ábra) és HOMA A ($r = 0,31$, 2. ábra) értékek, a ghrelin és a gyógyszerek dózisa ($r = 0,31$) között. Szignifikáns negatív lineáris korreláció volt számítható a ghrelin és a BMI ($r = -0,37$), a %-os BMI növekedés ($r = -0,37$), az insulin ($r = -0,41$) (2.

3. ábra. Korreláció a ghrelin, resistin és a TNF- α koncentrációk között a második generációs antipszichotikumokkal kezelt betegcsoportban



r: Spearman korrelációs együttható

ábra), a HOMA A ($r=-0,32$), HOMA B ($r=-0,26$), a resistin ($r=-0,36$) és a TNF- ($r=-0,33$ 3. ábra) koncentrációk között (2. táblázat).

Multivariancia analízis alkalmazásával a ghrelin és a TNF- BMI függő paraméterként befolyásolta az inzulin érzékenységet, a resistin BMI független inzulin-rezisztenciát szabályozó paraméternek bizonyult (korrigált $r^2=0,46$, $p<0,0001$).

Egészséges egyénekben szignifikáns negatív lineáris összefüggés mutatkozott az éhomi ghrelin szint és a BMI ($r=-0,29$), az inzulin koncentráció ($r=-0,37$) és a HOMA A index ($r=-0,26$) között.

2. táblázat. Korreláció a ghrelin, resistin és TNF- α szintek, a BMI és az inzulin-rezisztencia paraméterek között a betegcsoportban

	ghrelin (r)	resistin (r)	TNF-a (r)
BMI	0,37	n.s.	0,37
FPG	0,36	0,28	0,25
OGTT 120	0,29	0,30	0,30
Inzulin	0,41	0,39	0,31
HOMA A	0,32	0,42	0,31
HOMA B	0,26	n.s.	n.s.
ghrelin	1	0,36	0,33
resistin	0,36	1	0,53
TNF-	0,33	0,53	1

r: Spearman korrelációs együttható, $p<0,05$ alatt megadva, n.s.: nem szignifikáns, BMI: testtömeg index, FPG: éhomi vércukor, OGTT120: orális glukóz tolerancia teszt 120 perces értéke, HOMA A: homeostasis assessment model, plazma inzulin U \times plazma glukóz mmol/l / 22,5, az inzulin-rezisztencia mértéke, HOMA B (20 \times plazma inzulin U / plazma glukóz mmol/l -3,5, a -sejtek szekréciós kapacitása

Megbeszélés

Ez évben publikáltuk megfigyelésünket, hogy emelkedett ghrelin szintek vannak jelen magyar, második generációs antipszichotikumot szedő betegekben (12). A jelen vizsgálatok a korábbi megfigyeléseink kiterjesztését jelentik (a vizsgált betegek száma és a betegcsoportok részben különböznek) az e gyógyszerek kiváltotta obesitás, inzulin-rezisztencia fokozódás, metabolikus szindróma és diabetes mellitus molekuláris tényezői tisztázására. A téma aktualitását hangsúlyozza, hogy a közelmúltban a Magyar Pszichiátriai és a Magyar Diabetes Társaságok konszenzus értekezletet tartottak e gyógyszer csoport metabolikus szindrómát okozó hatásairól, amelynek megállapításai közlés alatt vannak a Diabetologia Hungarica hasábjain.

A gyógyszer csoport testsúlygyarapodást, szénhidrát és lipidanyagcsere változást okozó hatásainak egyik lehetséges magyarázata a szerek orexigén effektusa. A vegyületek jelentős affinitást mutatnak különféle monoaminerg receptorokhoz, így a szerotonin (5HT_{2A} és 2C), dopamin valamint a histamin (H₁, 2, 3) receptorokhoz. Ezek a receptorok a táplálékfelvétel szabályozásában fontos szerepet játszanak. Egyes megfigyelések szerint a legerősebb kapcsolat a testsúly és a histamin H₁ receptor affinitása között mutatkozik.¹³

A második generációs antipszichotikumok monoaminerg receptorok iránti affinitása összefügghet az emelkedett ghrelin koncentrációval a készítményeket szedő betegekben.

A ghrelin a gyomor fundus savtermelő (oxynticus) nyálkahártya P/D1 sejtjeiben termelődik (amelyek megkülönböztethetők más enteroendokrin sejtjektől). Ezek a sejtek termelnek vesiculáris monoamin transportert (VMAT-2) is, ami a monoaminerg transzmisszió ghrelin szekréciót szabályozó szerepét támaszthatja alá.¹⁴ Ennek pontos tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Megfigyeléseinkkel megegyezően emelkedett ghrelin szintekről számoltak be mások is az ázsiai származású betegcsoportban két tanulmányban, 6 hónapos olanzapine illetve risperidone kezelés után.^{15,16} A ghrelin közvetlenül is befolyásolhatja a szénhidrát anyagcserét. Intravénás adása gátolja a hasnyálmirigy -sejtjeinek inzulin elválasztását, az inzulin pedig a ghrelin szekrécióját.¹⁷

Korábbi közleményünkben leírtuk a hormon és a vércukor szintek közötti negatív összefüggést.¹²

Ennek megfelelően betegeinkben jelen vizsgálatunkban negatív korrelációt találtunk a ghrelin, az inzulin szintek és a HOMA indexek között. A negatív korreláció a ghrelin szintek és a testtömeg index között már ismert.^{7,8,18} Ezekben az esetekben (pl. elhízásban) azonban alacsony ghrelin szinteket találtak, ugyanúgy, ahogyan az a 27 kg/m² feletti BMI értékkel rendelkező elhízott, illetve cukorbetegségben szenvedő referens egyéneknél is látható vizsgálatunkban. A negatív összefüggés a testtömeg és a ghrelin szintek között felveti egy egymás termelődését kölcsönösen szabályozó negatív feed-back reguláció létezését a zsírszövet hormonális hatású termékei és a ghrelin termelődés között.

A zsírszövetben termelődő számos adipocytokin rendelkezik endocrin hatással. Ezek közé tartozhat egyebek között a vizsgálatunkban szereplő két cytokin, a TNF- és a resistin is. Úgy találták, hogy a ghrelin gátolja a zsírsejtekben egyes cytokinek, a leptin és a resistin termelődését. Kimutatták azt is, hogy a ghrelin ezen hatásait a cytokinek alapvető fontosságú transzkripciós faktora, a nuclear factor-B gátlásán keresztül fejti ki.^{19,20} Ennek következtében gátlódik az említett cytokinek termelődése nem csupán a zsírsejtekben, hanem egyéb sejtípusokban is.^{19,20}

In vivo fordított kapcsolatot találtak az orexigén ghrelin és az anorexigén leptin szintek között

egészséges gyermekekben és pubertás korúakban.²¹ A plazma ghrelin és resistin koncentrációk fordítottan korreláltak inzulin-dependens cukorbeteg anyák újszülötteiben is.²²

Betegeinkben mi is megfigyeltük a negatív összefüggést a magas ghrelin, resistin és TNF-szintek között, ami alátámaszthatja kölcsönös negatív regulációról mondottakat.

Végeredményben a ghrelin étvágyfokozó hatása elősegítheti a testsúly gyarapodását. A felszaporodó zsírszövet egyes endocrin hatású tényezői, a TNF-, a resistin (és a leptin) pedig visszajelzik az energia raktárak telített állapotát és korlátozzák a további testsúlygyarapodást a ghrelin termelődés gátlásával. A patomechanizmus része a cytokinek inzulin érzékenységet csökkentő hatása is, ami szintén tekinthető a testtömeg további gyarapodását korlátozó tényezőnek az inzulin zsírszöveti anabilikus hatásának gátlása révén. A következményes hyperinzulinémia szintén csökkenti a ghrelin termelődését. Mindezen negatív szabályozó hatások koordinált érvényesülése zavart szenvedhet, a második generációs antipszichotikumok ghrelin termelést stimuláló hatása áttörheti a cytokinek szuppresszív effektusát.

A zsírszövet gyarapodása a proinflammatorikus adipocytokinek (pl. TNF rendszer, IL-6 stb) termelődését eredményezi. Ez a zsírszövetben krónikus gyulladásos folyamatot indít el és tart fenn.²³ A zsírszövetben makrofág sejtek további proinflammatorikus mediátorokat termelnek. Ezek közé tartozik a resistin is.²⁴ Vizsgálatunkban a resistin BMI független volta utal arra, hogy forrása feltehetően nem elsősorban a zsírszövet, hanem a makrofág sejtek.²⁴ A pozitív összefüggés a TNF- és a resistin szintek között az említett pozitív szabályozó működést támasztja alá a zsírsejtek és a zsírszöveti makrofágok között. Mindkét cytokin hozzájárul az obesitást kísérő inzulin-rezisztenciához. Ezt tükrözi pozitív összefüggésük az inzulin-rezisztencia paramétereivel (HOMA A).

A vizsgálatunkban szereplő négy második generációs antipszichotikum mindegyike egyaránt obesitogénnek és diabetogénnek bizonyult.

Köszönetnyilvánítás

A munka a Zsigmond Diabetes Alapítvány az ETT 277/2003, ETT 015/2003, OTKA KON 046427 támogatásával készült.

IRODALOM

- | | | |
|---|--|---|
| 1. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J et al. (1999) Novel antipsychotics: comparison of | weight gain liabilities, J. Clin. Psychiatry 60: 358–363 | diture in adults with first-episode psychosis. Am J Psychiatry 162: 118-123 |
| 2. Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC, Lieberman JA, Harb JB (2005) Effect of olanzapine on body composition and energy expen- | | 3. Holzer L, Paiva G, Halfon O (2005) Quetiapine-induced weight gain and |

- escitalopram. *Am J Psychiatry* 162: 192-193
4. Winkler G, Cseh K, Baranyi É, Melczer Zs, Speer G, Hajós P, Salamon F, Turi Zs, Kovács M, Vargha P, Karádi I (2002): Tumor necrosis factor system in insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diab Res Clin Pract* 56: 93-99
 5. Cseh K, Baranyi É, Melczer Zs, Csákány GM, Kovács M, Gerő G, Karádi I, Winkler G (2002) The pathophysiological influence of leptin and tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: negative correlations with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 16: 453-460
 6. Cseh K, Baranyi É, Melczer Zs, Palik É, Kaszás E, Winkler G (2004) Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care* 27: 274-275
 7. De Ambroggi M, Volpe S, Tamanini T (2003) Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit* 9: 217-224
 8. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB (2004) Ghrelin – a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol*, 25: 27-68
 9. Steppan CM, Lazar MA (2002) Resistin and obesity associated insulin resistance. *Trend in Endocrine Metab* 13: 18-22
 10. Adeghate E (2004) An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 61: 2485-2496
 11. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999.
 12. Palik E, Birkás KD, Faludi G, Karádi I, Cseh K (2005) Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diab Res Clin Pract* 68, S1: S60-S64
 13. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P (2003) H1 histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28: 519-526
 14. Rindi G, Necchi V, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V (2002) Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Biol* 117: 511-519.
 15. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T (2005) Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 1: 106-110
 16. Togo T, Hasegawa K, Miura S, Hosojima H, Kojima K, Shoji M (2004) Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl.)* 2: 230-232
 17. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura J, Fujimya M, Fujino MA, Kasuga M (2003) Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 52: 947-952
 18. Vang G, Lee H-M, Englander E, Greeley GH (2002) Ghrelin – not just an other stomach hormone. *Regul Pept* 105: 75-81
 19. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW, Taub DD (2004) Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression in human monocytes and T-cells. *J Clin Invest* 114: 57-66
 20. Lee WG, Gavrilu D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Stoll LL, McCormick ML, Sigmund CD, Tang C, Weintraub NL (2004) Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-B activation in human endothelial cells. *Circulation* 109: 2221-2226
 21. Watmore AJ, Hall CN, Jones J, Westwood M, Clayton PE (2003) Ghrelin concentration in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 649-654
 22. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Wong E, Chan IH, Fok TF (2004) Plasma ghrelin and resistin concentrations are suppressed in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5560-5568
 23. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang B, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112: 1821-1830
 24. Lehrke M, Reilly NP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA (2004) An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLOS Medicine* 1: 161-168