



ÉTVÁGYREGULÁCIÓ: AZ ELHÍZÁS FARMAKOTERÁPIÁJA

DR. KISS RITA

DE ÁOK

FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIAI INTÉZET

BMI = BODY MASS INDEX = TESTTÖMEG INDEX

- BMI = testtömeg (kg) / magasság (méterben) négyzete = kg/m^2
- BMI < 18,5 kg / m² - sovány
- 18,5 < BMI < 25 - normál vagy elfogadható súly
- 25 < BMI < 30 - túlsúlyos
- 30 < BMI < 40 - elhízott
- BMI > 40 – morbid elhízás
- A túlzott abdominális (hasi, viscerális, zsigeri) elhízás növeli a 2. típusú diabetes, a magas vérnyomás és a dyslipidaemia kialakulásának kockázatát

AZ ELHÍZOTT POPULÁCIÓKBAN GYAKORIBB BETEGSÉGEK

Cardiovascularis

- Magas vérnyomás
- Bal kamra hipertrófia
- Pangásos szívelégtelenség
- Koszorúér-betegség
- Stroke

Légúti

- Obstruktív légúti betegség
- Alvási apnoe
- Pulmonális hipertónia

Metabolikus

- Hypercholesterinaemia
- Hypertriglyceridaemia
- Alacsony HDL szint
- Diabetes mellitus és glükóz intolerancia
- Hiperinzulinaemia
- Policisztás petefészek szindróma
- Magas szérum urát koncentráció

Csont-izomrendszer

- Degeneratív ízületi betegség

Bőr

- Acanthosis nigricans
- Striák
- Hirsutismus

Emésztőrendszeri

- Epekövesség
- Nyelőcső reflux
- Hiatus hernia (rekeszsérv)

Pszichológiai

- Táplálkozási zavarok
- Depresszió
- Érzelmi rendellenességek
- Társadalmi megbélyegzettség

Malignus betegségek

- Mellrák
- Vastagbél tumor

KÜLÖNBÖZŐ NEUROTRANSMITTEREK, RECEPTOROK ÉS PEPTIDEK HATÁSA A TÁPANYAG FELVÉTELRE

Agyi terület	Étvágyfokozó	Étvágycsökkentő
Nucleus arcuatus Hypothalamus (ARC)	Grelin	Leptin Glucagon Like Peptide-I (GLP-I) YY-Peptide (PYY)
Nucleus paraventricularis Hypothalamus (PVN)	Y-Neuropeptid (NPY) Agouti Related Protein (AgRP) Opioidok (!!! mu) Galanin	Melanocitastimuláló Hormon (MSH, Melanocortin) Corticotropin Releasing Hormone (CRH) Cholecystokinin (CCK)
Lateralis Hypothalamus (LH)	Orexin Melanin koncentráló hormon (MCH)	
Hypothalamus	Noradrenalin α_2 Serotonin 5-HT1A	Noradrenalin α_1 and β_2 Serotonin 5-HT1B and 5-HT2C Hisztamin H1 and H3
Nucleus Accumbens	Dopamin	
Amygdala	Opioidok (!!! mu)	

EFFECTS OF VARIOUS NEUROTRANSMITTERS, RECEPTORS, AND PEPTIDES ON FOOD INTAKE

Agyi terület	Étvágyfokozó	Étvágycsökkentő
Agytörzs	Y-Neuropeptid (NPY) Agouti Related Protein (AgRP) Opioidok (!!! mu)	Leptin Melanocitastimuláló Hormon (MSH, Melanocortin)
Nervus Vagus	Grelin	Leptin Cholecystokinin (CCK) Glucagon Like Peptide-I (GLP-I) YY-Peptide (PYY)
Egyéb	Cannabinoid CBI	Dopamin D1 and D2

ZSÍRSZÖVET – ENDOKRIN SZERV!!!

Szerepe:

- A felesleges energia zsírként történő tárolása
- Kulcsszerep az energia homeosztázis szabályozásában
- **adipokinek**
 - pro-inflammatorikus adipokinek
 - $\text{TNF}\alpha$, rezisztin, adipocita zsírsav-kötő fehérje (adipocyte fatty acid binding protein A-FABP), retinol kötő fehérje (RBP retinol-binding protein) 4, monocita kemoattraktáns protein-1 (monocyte chemoattractant protein 1 MCP1), interleukin 6 (elhízásban \uparrow)
 - Adiponektin (elhízásban downregulált)
- leptin
 - a zsírsejtek választják ki a véráramba
 - szabályozza az ételbevitelt és az energiaszabályozást

ZSÍRSZÖVET – ENDOKRIN SZERV!!!

Fokozza az Inzulin rezisztenciát	Elhízott embereknél	Inzulin érzékenyítők	A legtöbb elhízott esetében
rezisztin	↑	Leptin	↑ Gyakori a leptin receptor rezisztencia
TNF alpha	↑	Adiponektin	↓

ETIOLÓGIA

- GENETIKAI HAJLAM
- KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK
- TÁPLÁLKOZÁS
- ÉTVÁGY
- FIZIKAI AKTIVITÁS
- Betegségek kapcsán kialakuló másodlagos elhízás
 - Hypothyreosis
 - Cushing kór (idiopathiás/iatrogén)
- Gyógyszerek
- Antidiabetikumok: inzulin, szulfonilureák és tiazolidindionok
- Pszichiátriai gyógyszerek
- Antiepileptikumok KIVÉVE a topiramat

AZ ELHÍZÁS FARMAKOTERÁPIÁJA

- BMI-érték>30
- BMI-érték>28, + további kockázati tényezők (magas vérnyomás, hiperlipidaemia, T2D.
- Első vonalbeli kezelés: az étrend és az életmód megváltoztatása
- 1. Az étvágyat befolyásoló gyógyszerek
 - Szimpatomimetikumok, pszichostimulánsok
 - peptidek
 - A viselkedést és a hangulatot befolyásoló gyógyszerek
- 2. Gyógyszerek, amelyek csökkentik a lipidek, a koleszterin vagy a szénhidrátok felszívódását
- 3. Gyógyszerek, amelyek fokozzák az anyagcserét
- 4. Gyógyszerek az elhízás szövődményeinek csökkentésére
 - például. inzulin-érzékenyítő, lipid szint-csökkentő gyógyszerek,
 - vérnyomáscsökkentők

ÁLTALÁNOS KEZELÉSI STRATÉGIA

- Diéta
- Testmozgás
- Életmód változtatása
 - +/- gyógyszeres kezelés
 - És/vagy műtéti beavatkozás
- Másodlagos elhízás

NAPJAINKBAN HASZNÁLATOS SÚLYCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK

Csoportok	WHO név	Gyártói név
Pszichostimuláns + anorexigen antiepileptikum	fentermin + topiramát	Qsymia (Vivus, Qnexa)
Pszichostimuláns, anorexigen	mazindol	Teronac (Mazanor, Sanorex)
Pszichostimuláns, anorexigen	lorcaserin	Belviq
Pszichostimuláns, anorexigen	bupropion+ naltrexon	Mysimba
Leptin analóg, anorexigen	metreleptin	Myalept
A lipidek felszívódásának gátlója, lipáz inhibitor	orlistat	Xenical, Alli
Szénhidrát felszívódás gátló Alpha glucosidase inhibitor	akarbóz	Glucobay
Szénhidrát felszívódás gátló Alpha glucosidase inhibitor	miglitol	Glyset
GLP-I receptor agonista	exenatid	Byetta sc inj.

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Fentermin

- szerkezetileg az amfetaminhoz hasonló
- fokozott noradrenalin és dopamin neurotranszmisszió
- az étrend, a testmozgás és a viselkedésmódosítás hatékony kiegészítője
- Mellékhatások:
 - álmatlanság
 - Jelentős vérnyomás növelés, palpitió, arrhythmia
 - + MAO-gátlók !!!!!
- Ellenjavallatok:
 - kokain, a fenciklidin és a metamfetamin abúzus
 - glaukóma
 - hipertóniás betegek, instabil kardiovaszkuláris funkció
 - terhesség, szoptatás
 - pszichózisok
 - Gyermekek és idősek

Fentermin + topiramat (napjainkban)

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Mazindol

- triciklusos szerkezet
- DA felvétel-gátló
- csökkenti az étvágyat
- Néhány országban kivonták

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Fenfluramin és dexfenfluramin

- “fen-phen,” = fenfluramine + phentermine
- A 1990-es évek végén kivonták a forgalomból
 - életveszélyes szívbillentyű-betegség
 - pulmonális hipertónia

Lorcaserin

- a hipotalamusz ívelt magjában található anorexigén proopiomelanokortin idegsejtek 5HT_{2C} receptorainak szelektív agonistája
- csökkenti az étvágyat
- Mellékhatások:
 - Mitrális regurgitáció, valvulopathia klinikai vizsgálatokban (2014)

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Szibutramin

- monoamine visszavétel gátló
 - csökkenti a noradrenalin (~ 73%), a szerotonin (~ 54%) és a dopamin visszavételét
- kivonták (2010)
 - fokozott szív- és érrendszeri toxicitás

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Amfetaminszerű gyógyszerek és pszichostimulánsok toxicitása:

- a hypothalamus szimpatikus vegetatív központjának túlzott stimulációja
- A szindróma szinonimái:
 - szerotonin szindróma, disco láz, amfetamin intoxikáció

A testhőmérséklet szabályozásának zavara

malignus hypertermia



Hypertonia (magas amplitúdójú)

hypertoniás krízis



A szívizom túlstimulálása

ischaemia, myocardialis infarktus



AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Bupropion + naltrexon

- Bupropion
 - a noradrenalin és a dopamin újrafelvételét gátló szer
 - nikotin acetil-kolin receptor antagonist
 - aktiválja a hypothalamus proopiomelanocortin (POMC) neuronjait → étvágycsökkenést és megnövekedett energiatermelést eredményez
- Naltrexone
 - Tiszta opioid antagonist
- bupropion/naltrexon befolyásolja a jutalmazási útvonalat, ezáltal csökkenti az étkezés iránti vágyat

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Bupropion+ naltrexon

- bupropion gátolja a CYP 2D6 – gyógyszeres interakciók
- CYP2B6 induktorok: fokozzák a bupropion toxicitását, pl. karbamazepin, fenitoin
- mellékhatások:
 - Epileptiform görcsök
 - Pszichotikus tünetek, öngyilkossági hajlam
 - Szorongás, álmatlanság, remegés, fejfájás, fülzúgás, szédülés, láz
 - magas vérnyomás, palpitáció, angina pectoris
 - ízületi fájdalom, izomfájdalom
 - hányinger, enyhe máj toxicitás, colica abdominalis,
 - vizsketés, izzadás

■ Ellenjavallatok:

- epilepszia
- öngyilkosság kockázat
- MAO-I terápia
- kontrollálatlan magas vérnyomás
- opioidok / etanol / benzodiazepin függőség,
- központi idegrendszeri rosszindulatú daganatok
- máj- és veseelégtelenség
- terhesség
- gyermekek

■ **Bupropion/zonisamid**

- **klinikai vizsgálat – II. fázis**

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Rimonabant

- CBI receptor inverz agonista
- a dohányzásról való leszokás és a fogyás megkönnyítésére fejlesztették ki
- csökkenti a neurotranszmitterek felszabadulását a GABAerg és glutamáterg szinapszisokban

A hatás helye:

- KIR:
 - hypothalamus, limbikus rendszer
 - u opioid receptor antagonisták fokozzák a hatását (pl. naltrexon)
- Periféria:
 - Máj: gátolja a lipogenezist
 - Zsigeri zsír: gátolja a lipogenezist, az adiponektin termelést, fokozza a zsírok béta-oxidációját
 - Vázizmok: növeli a glükózfelvételt és a termogenezist
- betiltották (2008)
 - súlyos depresszió
 - fokozott öngyilkossági hajlam

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Ephedra sinica

- körülbelül 0,5 m magas, Északkelet-Kína
- Aktív hatóanyagok:
 - ephedrin és pseudoephedrin alkaloidok
- Az ephedrin hatásmechanizmusa:
- Indirekt + direkt kevert típusú szimpatomimetikumok
- KIR + perifériás hatások
- Indirekt : neurotransmitter felszabadulás az adrenerg neuronokból – amfetaminszerű hatás



eufória

- Direkt hatás:

	alfa I	beta I	beta 2
noradrenalin	+++	++++	+++
ephedrin	+	+++	++

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Ephedra sinica

- Az ephedra az egyik leghíresebb étrend-kiegészítő
- Használat:
 - testépítés, sportolók
 - elhízás súlycsökkentéshez, a teljesítmény javításához
- Hatások:
 - súlycsökkentő hatás 1-12 hónapon belül
 - szinergikus hatás koffeinnel kombinálva
 - akut szimpatomimetikus hatások perifériásan és a központi idegrendszerben
 - csökkenti a fáradtságérzetet
 - fokozza a légzést + növeli a perctérfogatot
 - Adrenerg hatások, pl. magas vércukor szint

felesleg


A teljesítmény javítása

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK SZIMPATOMIMETIKUMOK, PSZICHOSTIMULÁNSOK

Ephedra sinica

- Ephedrin-tartalmú étrend-kiegészítők: **Tilos a termékek forgalmazása**
- 2004 – Az Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség (FDA) betiltotta az ephedra sinica-t tartalmazó gyógynövényeket és étrend-kiegészítőket
- Súlyos mellékhatások
 - görcsrohamok, stroke, halál
 - szív- és érrendszeri tünetek

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK VIZSGÁLAT ALATT ÁLLÓ PEPTIDEK

Leptin

- A leptin plazmakoncentrációja arányos a testzsírral és a BMI-vel
- A központi idegrendszerben a plazmakoncentrációjával azonos koncentrációban található
- Receptorai megtalálhatók azon neuronokban, amelyek részt vesznek az energia felvétel és -felhasználás szabályozásában
- A táplálékfelvételt és az energiafelhasználást szabályozza azáltal, hogy a hypothalamus mediobasalis receptoraira hat
- Perifériásan növeli az inzulin-érzékenységet, befolyásolja a vérképző sejtek érését
- a glükokortikoidok és az ösztrogének csökkentik a leptin plazma koncentrációját
- A béta3 receptor agonisták csökkentik az inzulin által kiváltott leptin felszabadulást

Metreleptin

- A humán terápiában jelenleg elérhető leptin: rekombináns DNS technológiával termelt humán leptin analóg (metreleptin, Myalept®).
- a leptin egyetlen gyógyászati formája
- Az FDA a közelmúltban jóváhagyta veleszületett vagy szerzett általános lipodystrophia kezelésére
- az elhízott betegek kezelésében nagyon korlátozott szerepet játszik

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK VIZSGÁLAT ALATT ÁLLÓ PEPTIDEK

- Leptin érzékenyítők
 - celastrol
 - egy nagyon erős leptin érzékenyítő, amely csökkenti az étrend által indukált elhízott (DIO) egerek táplálékfelvételét és testtömegét
 - Leptin + amilin
 - Pramlintide-acetát = az amilin szintetikus analógja
 - a pramlintide/metreleptin kombinációs kezelés kifejlesztését biztonsági aggályok miatt leállították
 - a leptin és az exendin-4 (GLP-I receptor természetes agonista) egyidejű alkalmazása helyreállította a leptin érzékenységet a normál étrendre váltott DIO egerekben
- Leptin receptor agonisták
- leptin analógok
 - ciliary neurotop faktor (CNTF) – egy pluripotens neurocytokine, amely utánozza a leptin biológiai hatásait, miközben legyőzi a leptin rezisztenciát
 - Axokine® - minimális pozitív hatás. A gyógyszert nem forgalmazták.

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK VIZSGÁLAT ALATT ÁLLÓ PEPTIDEK

Kolecisztokinin (CCK)

- egy étkezés után felszabaduló bélhormon
- Stimulálja az exokrin hasnyálmirigy aktivitását
- gátolja a gyomor ürülését
- elősegíti a rövid távú telítettség érzést azáltal, hogy hat a CCK I receptorokra

CCK analógok

CCK I-receptor agonisták

CCK2-receptor agonisták

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK A VISELKEDÉST ÉS A HANGULATOT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK

- antidepresszánsok
- Főként a szerotonin visszavétel gátlóknak van jótékony hatása fogyásban
- Néhány antiepileptikum (pl. topiramat, zonisamid)
- Csökkenthetik az éhség rohamokat

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK. GYÓGYSZEREK, AMELYEK CSÖKKENTIK A LIPIDEK, A KOLESZTERIN VAGY A SZÉNHIDRÁTOK FELSZÍVÓDÁSÁT

Orlistat (Xenical, Alli)

- GI lipáz inhibitor
- csökkenti a zsírok felszívódását
- Mellékhatások:
 - puffadás, steatorrhea, széklet-inkontinencia
- Klinikai alkalmazás:
- elhízás
 - Súlycsökkentés
 - Oktató szerep – hasonló, mint a diszulfiram terápia alkoholizmusban
- Vény nélküli

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK.

GYÓGYSZEREK, AMELYEK CSÖKKENTIK A LIPIDEK, A KOLESZTERIN VAGY A SZÉNHIDRÁTOK FELSZÍVÓDÁSÁT

- **Epesav kötő gyanták**
 - Növényi rostok
- **Ezetimib**
 - Koleszterin felszívódás gátló
- **Alfa-glükózidáz inhibitorok:**
 - akarbóz, miglitol
 - Mellékhatások:
 - puffadás, hasmenés, hasi colica
 - hepatotoxicitás
 - Ellenjavallatok:
 - fekélybetegség
 - gyulladásos bélbetegségek

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK

AZ ANYAGCSERÉT FOKOZÓ GYÓGYSZEREK

Béta 3 agonisták

- figyelemre méltó súlycsökkentő és antidiabetikus hatásuk van rágcsálókban
- Mirabegron
 - serkenti az emberek barna zsírszövetét
- nebivolol (béta I antagonistá) hatásos metabolikus szindrómában

UCP (uncoupling protein) analógjai

- Elméleti szinten rendkívül hatékonyak
- de a vizsgált vegyületek nagy toxicitású anyagok
- egyik zsírégető étrend-kiegészítő:
 - DNF = a dinitrofenol nagyon mérgező!!!

Zsírszövet-specifikus pajzsmirigy-hormon analógok

AZ ÉTVÁGYAT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK AZ ELHÍZÁS SZÖVŐDMÉNYEINEK KEZELÉSE

Inzulin érzékenyítők

- Metformin (biguanid származék)
 - Mellékhatás: Laktacidózis
 - Ellenjavallt vese-, máj-, hipoxiás tüdőbetegségekben, szívelégtelenségben vagy sokkban

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) gamma agonisták:

- A troglitazonot máj toxicitás miatt visszavonták
- A rosiglitazont visszavonták (2010) a megnövekedett vértérfogát és annak következményei miatt
- pioglitazon
- ELHÍZOTTSÁG
- elnyomja a rezisztin termelést és növeli az izomsejtek inzulinérzékenységét

Lipid csökkentő szerek

Antihipertenzív szerek

KIEGÉSZÍTŐ ÉS ALTERNATÍV TERMÉKEK

- **Króm**
- **Orbáncfű (*Hypericum perforatum*)**
 - Hypericin
 - szerotoninerg/MAO gátlás
- **Piruvát**
- **Hoodia (Kalahári kaktusz)**
 - Sivatagi kaktusz
 - a növény szárát és gyökerét fogyasztják – étvágycsökkentő hatások
- **Guarana kivonat és különféle tea kivonatok**
 - koffeinformák
 - adrenerg tulajdonságokkal rendelkeznek
 - Fokozzák a stimulánsok, mint például az efedrin vagy az efedra alkaloidok hatását
- **Chitosan**
 - kationos poliszacharid
 - hatékonyan gátolhatja a zsír felszívódását a bélből