

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Krónikus atípusos antipszichotikum kezelés hatásának  
vizsgálata a szervezet metabolikus háztartására**

Hegedűs Csaba

Témavezető: Dr. Peitl Barna



**DEBRECENI EGYETEM**

**GYÓGYSZERÉSZETI TUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2016**

# Tartalomjegyzék

Rövidítések .....	1
Bevezetés .....	3
Irodalmi áttekintés.....	4
Az elhízás prevalenciája és szövődményei .....	4
A kettes típusú diabétesz.....	4
Metabolikus szindróma .....	6
Az elhízás okai.....	7
Az energiaforgalom és a táplálékfelvétel szabályozása.....	8
Az energiaforgalom szabályozásának központi tényezői.....	9
Dopamin.....	9
Szerotonin.....	9
Hisztamin .....	10
Acetil-kolin.....	10
Noradrenalin .....	11
Perifériás szabályzó anyagok.....	12
Inzulin .....	12
Az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus.....	13
Leptin .....	15
Kolecisztokinin.....	15
Glukagonszerű peptid-1 .....	16
Peptid YY.....	17
Pankreatikus polipeptid.....	17
Amilin .....	17
Glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid .....	17
Ghrelin .....	18
A skizofrénia fogalma és tünetei .....	18
A skizofréniaival összefüggő betegségek és mortalitás.....	19
A skizofrénia gyógyszeres kezelése.....	20

Az atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai.....	21
Elhízás.....	21
Inzulinrezisztencia.....	22
Diszlipidémia.....	23
Terápiás együttműködés.....	23
Az atípusos antipszichotikumok mellékhatásainak vizsgálata patkány modelleken.....	24
Testsúly.....	24
Táplálékfelvétel.....	25
Adipozítás.....	25
Lokomotor aktivitás.....	26
Glükóztolerancia és inzulinérzékenység.....	26
Az atípusos antipszichotikumok okozta metabolikus mellékhatások lehetséges mechanizmusai.....	33
Célkitűzések.....	39
Anyagok és módszerek.....	40
Etikai engedélyek.....	40
Krónikus klozapin kezelés metabolikus hatásainak vizsgálata CCK-1 receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty patkányon.....	40
Kísérleti állatok.....	40
Kezelési protokoll.....	40
Metabolikus mérések.....	41
Az inzulinérzékenység meghatározása.....	42
Számított paraméterek.....	43
Glükóz infúziós ráta.....	43
Inzulinérzékenységi index.....	43
Az inzulin metabolikus clearance rátája.....	43
HOMA-IR.....	44
RNS extrakció és reverz transzkripció.....	44
TaqMan <sup>®</sup> assay alapú real-time PCR.....	44
Radioimmunoassay (RIA) mérések.....	45
Krónikus olanzapin kezelés hatása az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmusra és a gasztrointesztinális peptidek szintjére nőstény Sprague-Dawley patkányon.....	45

Kísérleti állatok .....	45
Csoportkiosztás .....	46
Kezelési protokoll .....	46
Metabolikus mérések.....	47
Az inzulinérzékenység meghatározása.....	47
Számított paraméterek .....	48
Hepatitis glükózprodukción.....	49
Gyors inzulinérzékenység teszt (RIST).....	49
Hormonszintek meghatározása .....	50
Statisztikai számítások .....	51
<b>Eredmények .....</b>	<b>52</b>
Krónikus klopazin kezelés metabolikus hatásainak vizsgálata CCK-1 receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty patkányon.....	52
A társszerzők hozzájárulása az eredményekhez .....	52
A krónikus klopazin kezelés hatása a testsúlyra és test zsírtartalmára.....	52
A krónikus klopazin kezelés hatása a táplálkozásra.....	53
A krónikus klopazin kezelés hatása a glükóz metabolizmusra és az inzulinérzékenységre .....	56
A CCK receptor mRNA expresszió változásai a hipotalamuszban.....	57
Krónikus olanzapin kezelés hatása az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmusra és a gasztrointesztinális peptidek szintjére nőstény Sprague-Dawley patkányon.....	58
A társszerzők hozzájárulása az eredményekhez .....	58
A krónikus olanzapin kezelés hatása a napi táp- és vízfogyasztásra, széklet- és vizeletürítésre .....	59
A krónikus olanzapin kezelés hatása a testsúlyra és test zsírtartalmára .....	60
Az olanzapin kezelés hatása az inzulinérzékenységre.....	61
Az olanzapin kezelés hatása a posztprandiális inzulinérzékenységre.....	61
Az olanzapin kezelés hatása vércukorra és metabolikus hormonszintekre .....	62
<b>Megbeszélés.....</b>	<b>64</b>
Krónikus klopazin kezelés metabolikus hatásainak vizsgálata CCK-1 receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty patkányon.....	64
Krónikus olanzapin kezelés hatása az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmusra és a gasztrointesztinális peptidek szintjére nőstény Sprague-Dawley patkányon.....	67

Összefoglalás .....	71
Summary.....	72
Irodalomjegyzék.....	73
Hivatkozott közlemények.....	73
Saját közlemények .....	91
Tárgyszavak .....	93
Köszönetnyilvánítás .....	94

## Rövidítések

5-HT	5-hidroxi-triptamin
AAP	atípusos antipszichotikum
ACh	acetil-kolin
AGRP	agouti-related protein
AMPK	adenozin-monofoszfát-dependens protein kináz
ARC	nucleus arcuatus
AUGC	glükóz görbe alatti terület
AUIC	inzulin görbe alatti terület
bHGP	bazális hepatikus glükózprodukción
BMI	testtömegindex
CART	cocaine and amphetamine regulated transcript
CCK	kolecisztokinin
D <sub>2</sub>	dopamin 2
DIO	etetéssel kiváltott elhízás
EPS	extrapiramidális tünetek
FFA	szabad zsírsavak
FMD	first meal duration
FMS	first meal size
FPG	éhgyomri plazma glükózsztint
FPI	éhgyomri plazma inzulinsztint
GIP	glükóz-dependens inzulintróp polipeptid
GIR	glükóz infúziós ráta
GLP-1	glukagonszerű peptid-1
HEGC	hiperinulinémiás euglikémiás glükóz clamp
HFD	magas zsírtartalmú étrend
HGP	hepatikus glükózprodukción
HISS	hepatic insulin sensitizing substance
HOMA-IR	homeostasis model assessment-insulin resistance
icv.	intracerebroventrikuláris
iHGP	inzulin stimulált HGP
ip	intraperitoneális adásmód

ISI	inzulinérzékenységi index
KO	knock-out
LETO	Long Evans Tokushima Otsuka
LH	laterális hipotalamusz
MCRI	metabolic clearance rate of insulin
MetS	metabolikus szindróma
MF	meal frequency
MIS	endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus
MS	meal size
NPY	neuropeptid Y
NS	nem szignifikáns
NTS	nucleus tractus solitarius
OLETF	Otsuka Long Evans Tokushima Fatty
op	ozmotikus minipumpa
PG	plazma glükózsztint
PHA	plexus hepaticus anterior
PI	plazma inzulinsztint
po	orális adásmód
POMC	pro-opio-melanokortin
PP	pankreász polipeptid
PVN	nucleus paraventricularis
PYY	peptid YY
R <sub>a</sub>	rate of appearance
R <sub>d</sub>	rate of disappearance
RIA	radioimmunoassay
RIST	gyors inzulinérzékenység teszt
sc	szubkután adásmód
SD	standard szórás
T2DM	kettes típusú diabétesz mellitusz

## Bevezetés

Az elhízás az utóbbi évtizedekben egyre nagyobb méreteket ölt a nyugati társadalmakban, és jelentősen megnöveli számos megbetegedés, úgymint a kettes típusú diabétesz, a hipertónia, különböző kardiovaszkuláris elváltozások, és egyes tumorok kialakulásának kockázatát. Ezen betegségek ellátása óriási terhet ró az egészségügyre és a gazdaságra, azonfelül nagymértékben hozzájárulnak az elhízott betegek emelkedett halálozási arányához.

Elhízás úgy alakulhat ki, ha a szervezet energiaháztartása zavart szenved, és a lebontó folyamatokkal szemben a raktározó mechanizmusok kerülnek előtérbe, és emiatt nettó súlygyarapodás következik be. A központi idegrendszer a perifériával együttműködve hatékony, és bonyolult rendszert alkot, mely a táplálékfelvétel és a termoreguláció szabályozása révén biztosítja az állandó testsúlyt, ám úgy tűnik, hogy a nyugati társadalmakra jellemző táplálékbőség és életvitel megzavarja ezt az egyensúlyt, és túlevés, inzulinrezisztencia alakul ki, mely idővel számos szövődmény kifejlődéséhez vezet.

A súlyos mentális zavarokkal, például skizofréniával küzdő betegek körében az elhízás még a normál populációhoz viszonyítva is magas, ezzel együtt fokozottabb kockázatnak vannak kitéve a diabétesz, a szív- és érrendszeri megbetegedések és szövődményeik szempontjából. Tovább rontja a helyzetet, hogy a skizofrén betegek kezelésére leggyakrabban alkalmazott gyógyszeres készítmények súlyos metabolikus mellékhatásokkal rendelkeznek, elhízást és inzulinrezisztenciát, valamint diszlipidémiát válthatnak ki. A mellékhatások patomechanizmusa máig nem tisztázott, és ez nagymértékben akadályozza a megfelelő intervenciós lehetőségek kifejlesztését.

## **Irodalmi áttekintés**

### **Az elhízás prevalenciája és szövődményei**

Az elhízás és az azzal kapcsolatos betegségek a nyugati társadalmak legnagyobb népegészségügyi problémáinak tekinthetők. Az International Obesity Task Force és az European Association for the Study of Obesity által közzétett felmérés szerint az európai országokban a felnőtt férfiak 40-50%-a, a nők 25-40%-a túlsúlyos (testtömegindexük (BMI) 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> közötti), míg 10-20%-uk, illetve 10-25%-uk számít elhízottnak (BMI-jük a 30 kg/m<sup>2</sup>-t meghaladja). Az elhízás prevalenciája az utóbbi évtizedekben folyamatosan emelkedik, nemcsak a felnőtt lakosság körében, de a gyerekek és serdülők között is (Smyth-Heron2006).

Az obezitás jelentősen növeli a mortalitást és különböző megbetegedések kialakulásának kockázatát. Az elhízott egyéneknél a halálozás valószínűsége 50-100%-kal megnő a normális testsúlyú populációhoz viszonyítva. Az Egyesült Államokban körülbelül évi 300 ezer haláleset írható az elhízás rovására.

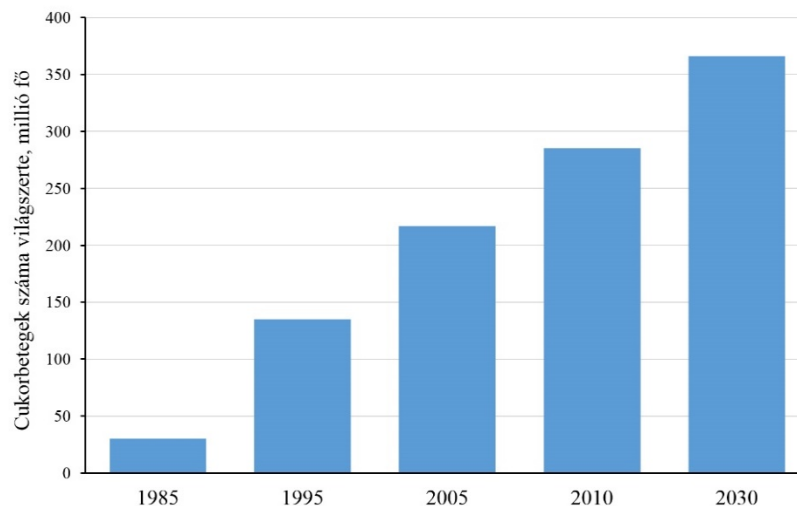
A kettes típusú diabétesz mellitusz (T2DM), kardiovaszkuláris megbetegedések, hipertónia, és bizonyos tumorok kialakulásának valószínűsége szoros kapcsolatban áll az obezitással. Emellett az elhízás, főként a viscerális zsírtöbblet egyéb metabolikus elváltozásokkal is összefügg, mint az inzulinrezisztencia és a diszlipidémia, melyek további kockázati tényezőt jelentenek a diabétesz és a szív- és érrendszeri megbetegedések szempontjából.

### **A kettes típusú diabétesz**

A kettes típusú diabétesz a cukorbetegség leggyakoribb formája, a betegek kb. 90%-a ebbe a csoportba tartozik. Inkább idősebb életkorban alakul ki, és az egyes típustól eltérően nem abszolút inzulinhiány jellemzi. A T2DM kifejlődésének első állomása az inzulinrezisztencia megjelenése, azaz az inzulinérzékeny szövetek csökkent mértékben reagálnak a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiből elválasztott inzulinra. Ezek a sejtek emiatt fokozott inzulinszekrúcióra kényszerülnek, hogy a fiziológiás inzulinhatást és az euglikémiát biztosítsák, így hiperinzulinémia alakul ki. Azonban a nagyfokú inzulintermelés miatt kb. 7-10 év alatt az endokrin  $\beta$ -sejtek fokozatosan kimerülnek, és az inzulinszint már nem lesz képes a fiziológiás tartományban tartani a vércukorszintet, így a hiperglikémia manifesztálódik. Mivel elsősorban a vázizomzatnak van szüksége magasabb inzulinszintre, és mivel legnagyobb részt ez a szövet

felelős az étkezés után vérbe kerülő glükóz felvételéért, a dekompenzált T2DM először posztprandiális hiperglikémia formájában jelentkezik. Ahogy az inzulinhiány súlyosbodik, az inzulin a máj glükóztermelését (HGP) sem lesz képes megfelelően gátolni, és ez éhgyomri hiperglikémiához vezet. Mivel az inzulin a fehér zsírszövetben gátolja a lipolízist, az inzulinrezisztens szövetben fokozódni fog ez a folyamat, ami szabad zsírsavak (free fatty acid, FFA) felszabadulását hozza létre. A krónikusan megemelkedett plazma FFA szint pedig tovább csökkenti a vázizom és máj inzulinérzékenységét, valamint az inzulin elválasztást (Bays és mtsai, 2004, Boden, 1997, McGarry, 2002), emellett a plazmában keringő FFA egy része triglicerideket képez, és részben a vázizom- és májsejtekben raktározódik, és az azokból felszabaduló metabolitok is hozzájárulnak a szöveti inzulinrezisztenciához (Ellis és mtsai, 2000, Itani és mtsai, 2002).

A diabétesz prevalenciája az utóbbi évtizedekben rohamos emelkedést mutat. A betegek száma harminc év alatt megtízszereződött, és mára a nyugati országok felnőtt lakosságának 9%-át érinti (Smyth és Heron, 2006) (1. ábra). A diabétesz epidemiológiai adatai kiegészülnek az úgynevezett prediabéteszes betegekkel, akiknél az éhgyomri vércukorszint vagy hemoglobin A1c szintje határérték feletti, de nem teljesítik maradéktalanul a diabétesz diagnosztikai kritériumait. A prediabéteszes betegek száma az Egyesült Államokban 86 millió főre becsült érték, ami csaknem háromszorosa a cukorbetegének.



**1. ábra.** Cukorbetegek száma a világon. Forrás: Smyth és Heron, 2006, WHO adatok

A diabétesz közel kétszeresére növeli a mortalitást az általános populációhoz viszonyítva (Nwaneri és mtsai, 2013, Gu és mtsai, 1998), különösen a kardiovaszkuláris megbetegedések esetében. Fiatalabb betegeknél egyes adatok szerint akár 10 évvel is csökkenhet a várható

élettartam. A diabétesszel összefüggő jellemző szövődmények (hipo- és hiperglikémiás krízis, ketoacidózis) mellett jelentős a hipertónia, a diszlipidémia és a vaszkuláris elváltozások kockázata. A felnőtt T2DM-es betegek több, mint kétharmada mutatott 140/90 Hgmm-nél magasabb vérnyomást, és hasonló százalékuknál mértek magas LDL szinteket. Az érrendszeri betegségek szempontjából kiemelkedő az ateroszklerózis, a stroke, és a miokardiális infarktus nagy kockázata, emellett a diabétesz a veseelégtelenség és a nem traumás alsó végtagi amputációk fő oka. A diabéteszes retinopátia a betegek egynegyedét érinti, és 4,4%-uknál látásromlással is jár (Gregg és mtsai, 2012, Gregg és mtsai, 2014, Zhang és mtsai, 2010).

A diabétesz kezelése hatalmas terhet ró az egészségügyi ellátásra, főként az óriási betegszám, a nagyfokú morbiditás és a szövődmények miatt. Az Egyesült Államokban a diabétesszel összefüggő közvetlen kiadások (gyógyszeres kezelés, kórházi ellátás) 2012-ben elérték a 176 milliárd dollárt, és további 69 milliárd dollárba kerültek a közvetett költségek (kiesett munkanapok, csökkent munkabírás, korai halálozás) (2013).

## **Metabolikus szindróma**

A diabétesz és az elhízás gyakori együttes előfordulása régóta ismert (Nilsson, 2001). A T2DM-os betegek 80% túlsúlyos diagnózisuk felállításának időpontjában (Smyth és Heron, 2006). Mind az elhízás és az annak következményeként kialakuló diszlipidémia, mind a cukorbetegség jelentősen megnöveli a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát. Normoglikémiás, de túlsúlyos és éhgyomri hipertrigliceridémiás férfiak 5.4-szeres kockázatot mutattak szívkoszorúérbetegségre, és éhgyomri hiperglikémia együttes jelenlétében már 8.5-ször voltak veszélyeztetettebbek, mint az egészséges populáció tagjai (St-Pierre és mtsai, 2002).

Ahhoz, hogy a klinikum azonosítani tudja azokat az egyéneket, akik fokozott kockázattal rendelkeznek kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából, változatos kritériumrendszerek kerültek bevezetésre, melyek a veszélyesnek ítélt metabolikus paraméterek együttesét leggyakrabban mint metabolikus szindrómát (MetS) említik (Grundy és mtsai, 2005). A MetS alapját olyan, gyakran egymásból következő tényezők alkotják, mint az elhízás, különösen az abdominális vagy centrális obezitás, az inzulinrezisztencia, a diszlipidémia, hipertónia, és gyulladásozó folyamatok.

Bár a különböző epidemiológiai vizsgálatok eltérő kritériumrendszerek alapján mérik fel a MetS kockázatát, általánosságban elmondható, hogy a szindróma prevalenciája néhány veszélyeztetettebbnek bizonyult népcsoporttól (indiaiak, amerikai indiánok) eltekintve

hózzávetőlegesen 18-23%-nak adódik (Cameron és mtsai, 2004, Ford, 2004). Tekintve, hogy a MetS definíciója arra hivatott, hogy azonosítsa a fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegeket, nem meglepő, hogy a tünetegyüttessel diagnosztizált egyéneknben háromszor nagyobb eséllyel alakul ki szívkoszorúér betegség vagy stroke (Isomaa és mtsai, 2001).

## **Az elhízás okai**

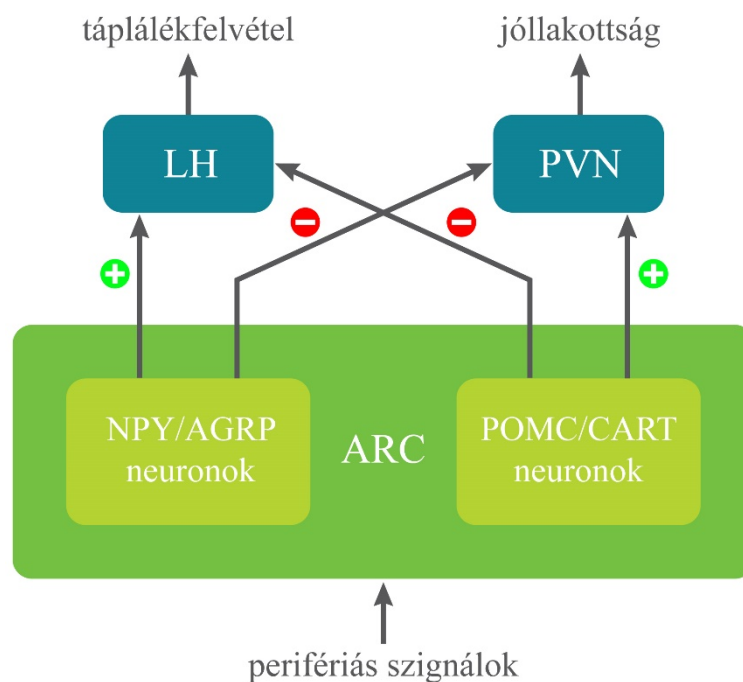
Az elhízás fő oka vagy az elégtelen fizikai aktivitás, vagy a túlzott tápanyagbevitel, de legtöbbször inkább ezek együttese jellemző. Testsúlygyarapodás akkor lehetséges, ha a szervezet energiaegyensúlya hosszú távon az energiafelvétel és –megtartás irányába mozdul el. Az energiaegyensúly alkotói az energiafelvétel és az energialeadás. Az emberi szervezet fehérjék, szénhidrátok, zsírok és alkohol formájában jut energiához. A teljes energiafelvételt az egyszerre elfogyasztott táplálék mennyisége (meal size, MS), és az egyes táplálkozási szakaszok gyakorisága (meal frequency, MF) szabja meg. Táplálékfelvétel szempontjából különbséget kell tennünk a „jóllakás” (satiation) és „jóllakottság” (satiety) között: a satiation olyan folyamatokat jelöl, melyek jóllakottságérzést hoznak létre, így az elfogyasztott táplálék mennyiségét (meal size) szabályozzák; míg a satiety a jóllakottság állapota, mely azt szabja meg, hogy milyen hamar éheznek meg a szervezet, és kezd újra táplálékfelvételbe. Az energiafelvételt a jóllakottságérzésen kívül a rendelkezésre álló táplálék hedonisztikus értéke is befolyásolja.

Az energia leadása háromféle módon történik. A nyugalmi metabolizmus az az energiamennyiség, melyet a szervezet pihenés közben éget el; termoneutrális környezetben ez a sejtek működéséhez szükséges energiát jelenti, alacsony külső hőmérséklet esetén viszont jelentős részét képezi az az energia, ami a testhőmérséklet fenntartásához szükséges (termogenezis). A tápanyagok emésztése és felszívása szintén energiafelhasználással jár. A harmadik energiaigényes folyamat a fizikai aktivitás. A nyugalmi metabolizmus és az emésztés-felszívás energiaigénye kevésbé változékony: a nyugalmi metabolikus ráta a testtömeggel arányos, míg az emésztés és felszívás energiaköltsége a felvett tápanyagok 8-10%-át teszi ki. Ezzel szemben a napi fizikai aktivitás mértéke nagymértékű variabilitást mutat, így az energialeadás részéről a legfontosabb szerepet játssza az elhízás patomechanizmusában.

Amikor az energiafelvétel meghaladja az energialeadás mértékét, a súlygyarapodás 60-80%-a zsír formájában rakódik le (Hill és Commerford, 1996).

Bár részleteiben nem ismerjük pontosan, hogy a szervezet milyen módon éri el és tartja fenn az energiaegyensúlyt, biztosnak tűnik, hogy komplex rendszerről van szó, mely olyan afferens utakból áll, melyek az energiaraktárak állapotát érzékelik, valamint vannak olyan efferens részei, melyek a központból kiindulva befolyásolják az energiafelvételt és –leadást (Sandoval és mtsai, 2008a). Funkciójuk a szervezet energiaraktárainak védelme, és a testtömeg egyensúlyban tartása.

## Az energiaforgalom és a táplálékfelvétel szabályozása



**2. ábra.** A táplálékfelvétel szabályozása. ARC: nucleus arcuatus; LH: laterális hipotalamusz; NTS: nucleus tractus solitarius; PVN: nucleus paraventricularis.

Az energia homeosztázis fenntartása szempontjából alapvető fontosságú, hogy a központi idegrendszer értesüljön a szervezet tápanyag ellátottságáról. A hipotalamusz alapján található nucleus arcuatus (ARC) közelében a vér-agy gát nem folytonos, ezért a perifériáról érkező hormonok és tápanyagok ezen a területen bejuthatnak az agyba (2. ábra). Az ARC nemcsak a keringésen keresztül, de idegi úton is (nervus vagus – nucleus tractus solitarius (NTS) - ARC) kap információt a gyomor-bélrendszer felől, így az endokrin, humorális és neurális szignálok ott integrálódnak, és ezen információk alapján indul meg vagy fejeződik be a táplálékkereső magatartás. Az energiaegyensúly fenntartása szempontjából az ARC két fontos neuroncsoporttal rendelkezik. Egyes idegsejtek neuropeptid Y-t (NPY) és agouti-related

proteint (AGRP) koexpresszálják, és a belőlük felszabaduló neurotranszmitterek étvágyfokozó (orexigén) hatást közvetítenek. A másik neuroncsoport sejtjei pro-opio-melanokortint (POMC) és cocaine and amphetamine regulated transcriptet (CART) termelnek, és étvágycsökkentő (anorexigén) hatást hoznak létre. Az AGRP/NPY és POMC/CART neuronokból kiinduló orexigén, illetve anorexigén projekciókat a perifériáról érkező hatások befolyásolják; az egyik aktiválása a másik gátlásával jár.

## Az energiaforgalom szabályozásának központi tényezői

### *Dopamin*

A katecholaminok közé tartozó dopamin számos folyamatot befolyásol a központi idegrendszerben. Kognitív és motoros funkciókban játszik szerepet, és a prolaktinszintre is hatással van. A dopamin agonista bromokriptin intracerebroventrikulárisan (icv.) adva csökkenti a leptin hiányos ob/ob egerek súlyát és a táplálékfelvételt, míg a dopamin antagonisták súlygyarapodást és inzulinrezisztenciát váltanak ki (Cincotta és mtsai, 1997). A dopamin fontos szerepet játszik azokban a jutalmazási folyamatokban, melyek az evést, és az élvezeti szerek használatát kísérő pozitív visszajelzést adják (Wang és mtsai, 2004), és elképzelhető, hogy a hipotalamusz és a dopaminerg jutalmazási központ között kapcsolat van (Ljungberg és mtsai, 1992). Elhízott egyéneknél a striatum területén a dopamin 2 (D<sub>2</sub>) receptor szintjének csökkenését mutatták ki, és a striatalis D<sub>2</sub> receptor szint a BMI-vel fordított arányt mutat (Wang és mtsai, 2002). Az agyban több helyen találunk olyan dopaminerg neuronokat, melyeken leptin és inzulinreceptorok koexpresszálódnak, és az anorexigén hatású leptin és inzulin ezeken az idegsejteken csökkenti a dopamin jelátviteli folyamatait, valamint serkenti a dopamin visszavételét a szinaptikus részből (Finglewicz és mtsai, 1994, Hommel és mtsai, 2006).

### *Szerotonin*

A szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT) transzmisszió számos pszichés folyamatban szerepet játszik, csökkenése depressziót, túlműködése hallucinációkat okozhat, és a belőle képződő melatonin a cirkadián ritmus beállításában kap szerepet. A központi szerotonin jelátvitel serkentése csökkenti az étvágyat (Choi és mtsai, 2006, Mancilla-Diaz és mtsai, 2005), gátlása orexigén hatású (Leibowitz és Alexander, 1998). A számos szerotonin receptor közül az 5-HT<sub>2C</sub> receptornak lehet fontosabb szerepe az energiaegyensúlyban. Erre utal, hogy ennek a receptortípusnak a mutációját hordozó egerek normális leptinválasz mellett hiperfágiát és

inzulinrezisztenciát mutatnak (Nonogaki és mtsai, 1998, Tecott és mtsai, 1995), és hogy az 5-HT<sub>2C</sub> receptor specifikus visszaállítása a POMC neuronokon visszafordítja a hiperfágiát és az elhízást (Xu és mtsai, 2008). A szerotonin egyéb receptorokon keresztül is befolyásolhatja a táplálékfelvételt. Az 5-HT<sub>2A</sub> agonisták például anorexigén (Hewitt és mtsai, 2002), az 5-HT<sub>1A</sub> agonistái orexigén hatásúak (Dourish és mtsai, 1985).

### *Hisztamin*

A hisztamin számos folyamatot befolyásol a periférián és a központi idegrendszerben. Fontos szerepet játszik a hízósejtek aktiválásában és az allergiás reakciókban, fokozza a gyomor sósavválasztását, a központi idegrendszerben álmoságot, vestibuláris eredetű hányást okoz. A hisztamin H<sub>1</sub> receptorain keresztül jelentős mértékben gátolni képes a táplálékfelvételt, emellett fokozza a termogenezist, mely az energialeadás egy fontos módozata (Kang és mtsai, 1995); ezen hatásait a leptinnel együtt fejti ki (Masaki és mtsai, 2001, Morimoto és mtsai, 1999). A H<sub>1</sub> antagonistái centrálisan adva evést indukálnak (Sakata és mtsai, 1988) és a H<sub>1</sub> receptor knock-out (KO) egereken megfigyelhető hiperfágia, leptinrezisztencia és elhízás is további bizonyítékkal szolgál a hisztamin fontos szerepére az energiaegyensúly fenntartásában (Masaki és mtsai, 2004, Masaki és mtsai, 2001, Morimoto és mtsai, 1999). A H<sub>1</sub> antagonisták fokozzák az adenzin-monofoszfát-dependens protein kináz (AMPK) foszforilációját (Kim és mtsai, 2007), mely akkor aktiválódik, amikor a sejt energiaraktárai kimerülőben vannak. Ha az ATP szint csökken, és az AMP szint megemelkedik, mely aktiválja az AMPK-t és arra ösztönzi a sejtet, hogy ATP-igényes folyamatait szüneteltesse, és ATP termelő katabolikus útvonalakat szorgalmazzon, ez pedig végső soron táplálékfelvételhez vezet (Hue és Rider, 2007). A hisztamin így az AMPK gátlásával is az étvágyfokozódás ellen hat.

### *Acetil-kolin*

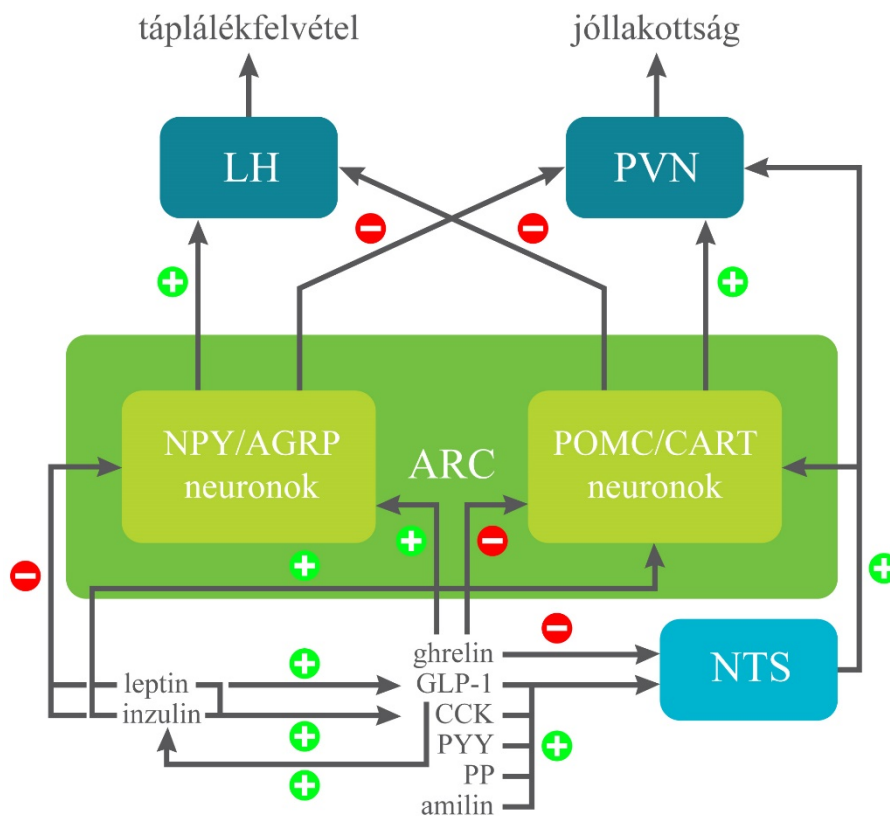
Az acetil-kolin (ACh) a paraszimpatikus idegrendszer neurotranszmittere, mely széleskörű vegetatív hatásspektrummal rendelkezik a periférián, és a központi idegrendszerben is. Hatásai kolinerg receptorokon keresztül jönnek létre, melyek számos szerv simaizom- és mirigysejtjein megtalálhatóak. A táplálékfelvétel hatékonyan izgatja a paraszimpatikus idegrendszert, mely során a bélperisztaltika fokozódik, az emésztési és felszívási folyamatok erősödnek. A gyomor-bélrendszer legfontosabb paraszimpatikus idege, a nervus vagus mind érző, mind efferens funkciókat ellát: az emésztés során bélbe kerülő tápanyagok hatására felszabaduló gasztrointesztinális peptidok az érző vagusrostok izgatásán keresztül értesítik a központot az energiafelvételről, míg az efferens rostok gondoskodnak a megfelelő bélmozgások

létrehozásáról, és az emésztőnedvek lumenbe ürítéséről. Az acetyl-kolin a központi idegrendszeri folyamatokat is befolyásolja, mint például a kognitív funkciók, a hányás, de a táplálkozás is. A striatumba vagy a nucleus accumbensbe adott kolinerg antagonisták szkopolamin hatékonyan csökkentik a 24 órás táplálékfelvételt (Pratt és Blackstone, 2009, Pratt és Kelley, 2005). A központi főként preszinaptikusan elhelyezkedő, a kolinerg jelátvitel negatív feedback mechanizmusát megvalósító muszkarin 2 receptor serkentése is csökkenti az étvágyat (Pratt és Blackstone, 2009). Az ACh centrálisan a nikotin típusú receptorokon is hat, és az anorexián POMC neuronokat aktiválja a hipotalamuszban (Mineur és mtsai, 2011).

### *Noradrenalin*

A dopaminból képződő noradrenalin a szimpatikus idegrendszer transzmittere, és ennek megfelelően a kolinerg hatásokkal ellentétesen dolgozik, gátolja az emésztést és felszívást, serkenti a szívműködést és emeli a vérnyomást. A táplálékfelvételre gyengébb befolyással van a dopaminhoz, szerotoninhoz és hisztaminhoz képest, de számos receptor altípussal rendelkezik, melyeken különböző hatásokat alakíthat ki. A noradrenalin centrálisan hatva hiperfágiát és elhízást hoz létre patkányban (Leibowitz és mtsai, 1984), és az  $\alpha_2$  receptorra specifikus agonista klonidin is növeli a táplálékfelvételt (Goldman és mtsai, 1985, McCabe és mtsai, 1984), míg az  $\alpha_1$  agonista fenilpropanolamin csökkenti azt (Wellman és Davies, 1992).

## Perifériás szabályzó anyagok



**3. ábra.** A táplálékfelvétel perifériás szabályzó anyagai. ARC: nucleus arcuatus; LH: laterális hipotalamusz; NTS: nucleus tractus solitarius; PVN: nucleus paraventricularis.

### Inzulin

Az inzulin a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben termelődik. Elválasztását a vércukorszint változásai, valamint idegi és humorális tényezők is befolyásolják. Az inzulin fő funkciója az euglikémia fenntartása, és a tartaléktápanyagok (glikogén, trigliceridek) lebontásának gátlása. Az emésztés és felszívás során vérbe kerülő nagy mennyiségű glükóz csak inzulin jelenlétében jut be a vázizomzatba és a zsírsejtekbe. A vázizomzatban inzulin hatására a glükóz nagy része glikogénbe épül be és elraktározódik. Az inzulin vázizomban emellett növeli az aminosavfelvételt és a proteinszintézist, míg a proteolízist és aminosavleadást gátolja. Az inzulin elősegíti a zsírszövet szabad zsírsavakkal történő ellátását, melyek az adipocitákon belül trigliceridekbe épülnek be. A trigliceridszint megőrzésében az inzulin a lipolízis gátlásával segít. A glükózt inzulinfüggetlen módon felvevő máj fontos szerepet játszik az emésztés és felszívódás lezajlása utáni, úgynevezett posztabszortív időszak alatti, az agynak nélkülözhetetlen folyamatos glükózellátásról. Az inzulin csökkenti a máj glükózleadását, egyrészt a glikogénbontás, másrészt a glukoneogenesis gátlásával. Inzulin jelenlétében a

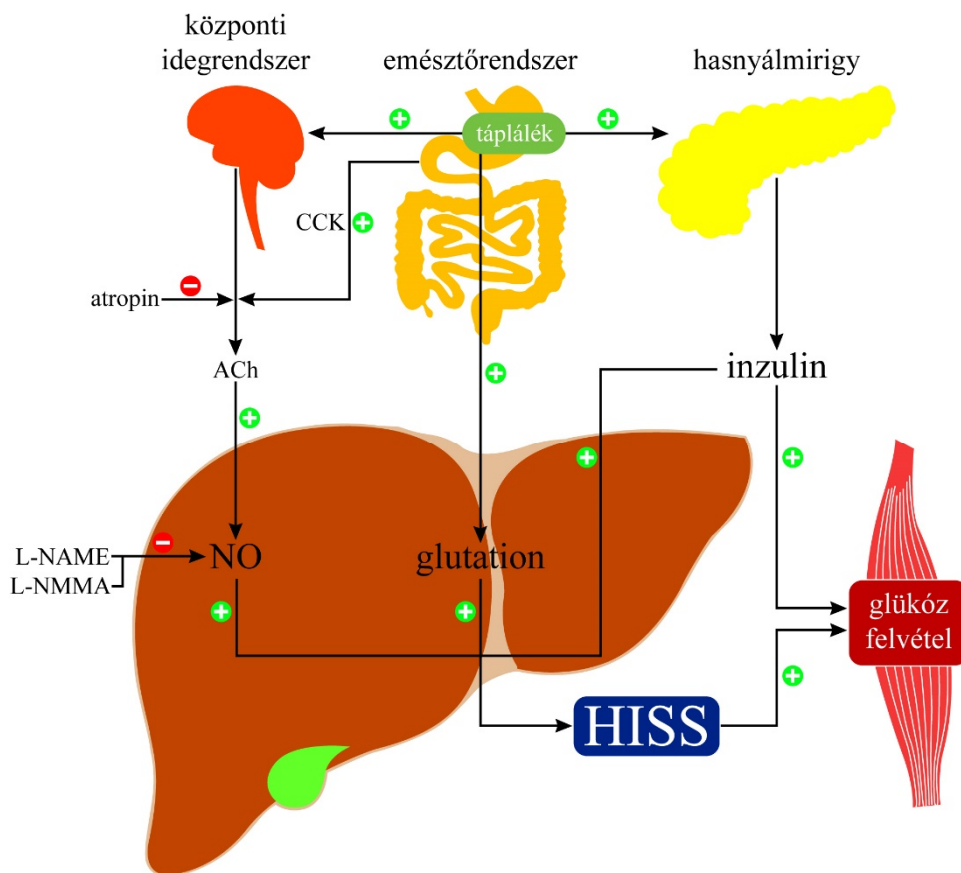
májban fokozódik a glükóz átalakulása trigliceridekké, melyek lipoproteinekbe épülve a keringésbe kerülnek, és végül a zsírszövetben raktározódnak.

Az inzulin a zsírszövet mennyiségével arányosan szekretálódik, így a leptinnel együtt az energiaraktárak helyzetét jelzi a hipotalamusz felé (Polonsky és mtsai, 1988). A centrálisan adott inzulin csökkenti a táplálékfelvételt (Chavez és mtsai, 1995), csökkenti az NPY expressziót és növeli a POMC kifejeződést az ARC-ban (Clegg és mtsai, 2011, Schwartz és mtsai, 1992). Inzulinhiányban az inzulin étvágycsökkentő hatása nem érvényesül, és diabéteszes hiperfágia alakul ki. Az agyban specifikus inzulinreceptor hiányt mutató egerek elhízottak, és inzulinrezisztenciát mutatnak (Bruning és mtsai, 2000). Elhízásban az agy inzulinérzékenysége csökken, az inzulin anorexigén, és NPY és POMC expresszióra gyakorolt fiziológiás hatásai nem érvényesülnek (Clegg és mtsai, 2005, Schwartz és mtsai, 1991).

#### Az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus

Az embernél is mindennapos az esti étkezést követő, kb. 10-12 órás éhezés. Ebben az úgynevezett bazális, vagy posztabszortív állapotban az energiát az endogén glükózprodukciónak biztosítja. Ennek a kb. 2 mg/kg/min mennyiségnek kb. 85%-át a máj, a fennmaradó 15%-ot a vese adja le a keringésbe. Az így termelt glükóz legnagyobb részét inzulinfüggetlen szervek, az agy, és a szplanknikus terület hasznosítja, 25%-át pedig az inzulindependens vázizomzat és a zsírszövet veszi fel (DeFronzo, 2004). A bazális állapotban tehát kevés glükóz kerül a keringésbe, emiatt relatív inzulinrezisztencia szükséges az euglikémia fenntartásához.

Táplálékfelvételt követően a véráramba jutó glükóz jelentősen megemeli a vércukorszintet. Ilyenkor a szervezet inzulinérzékenysége fokozódik, és ez biztosítja, hogy az inzulindependens szövetek fel tudják venni a többlet glükózt, és biztosítsák az euglikémiát. Ezt az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmust (meal induced insulin sensitization, MIS) elsőként a kanadai Wayne Lutt írta le (Lutt, 1999). Hipotézise szerint posztprandiálisan a májból egy mindezidáig ismeretlen anyag, a HISS (hepatic insulin sensitizing substance) szabadul fel, és elsősorban a vázizmot szenzitiválja az inzulinnal szemben (4. ábra).



4. ábra. HISS mechanizmus. Lautt és mtsai, 2013 alapján.

A folyamat több pontját sikerült tisztázni. A májat ellátó plexus hepaticus anterior (PHA) sebészi átmetszése (Xie és Lautt, 1994), vagy kapszaicinnal történő deszenzibilizálása (Porszasz és mtsai, 2003) csökkenti az inzulinérzékenységet. A PHA szenzoros rostjainak hosszú távú károsodása T2DM-szerű állapotot hoz létre (Herczeg és mtsai, 2007). Az intraportálisan adott acetil-kolin növeli, az antikolinerg hatású atropin gátolja a MIS-t (Xie és Lautt, 1994). Az NO szerepét bizonyítja, hogy az intraportálisan adott nitrogén-monoxid szintetáz gátló L-NAME és L-NMMA egyaránt csökkentette a posztprandiális inzulinérzékenységet (Sadri és Lautt, 1999). Pórszász és munkatársai később igazolták, hogy a MIS-ben részt vevő NO idegi eredetű, és hogy a neurális NO szintáz gátlás hatása intraportális nitroglicerinnel felfüggeszthető (Porszasz és mtsai, 2002). Lautt vizsgálatai alapján a HISS-mechanizmust az NO, valamint a posztprandiálisan megemelkedett glutation- és inzulinszint együtt indítja el (Lautt és mtsai, 2011). Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai igazolták, hogy a kolecisztokinin (CCK) központi szerepet játszik a MIS aktiválásában, és hatása NO felszabaduláshoz köthető (Bajza és mtsai, 2011, Peitl és mtsai, 2010, Peitl és Szilvassy, 2007).

## *Leptin*

A leptint az adipociták termelik. Plazmaszintje a zsírszövet mennyiségével arányos, nem mutat az étkezéssel kapcsolatos olyan éles fluktuációkat, mint az inzulin vagy a gasztrointesztinális peptidek (Considine és mtsai, 1996). A leptin tehát nem a szervezet pillanatnyi állapotáról, hanem a zsírraktárak általános helyzetéről tájékoztatja a központot. A leptin fontos anorexigén hatású hormon, az ARC-ban serkenti a POMC neuronokat, az NPY neuronokat pedig gátolja (Schwartz és mtsai, 2000). A periférián erősíti az étvágycsökkentő gasztrointesztinális peptidek hatásait, serkenti például a glukagonszerű peptid-1 (GLP-1) elválasztást (Anini és Brubaker, 2003), a CCK-nel pedig szinergista módon hat (Burdyga és mtsai, 2002, Wang és mtsai, 1997). A leptin és inzulin között funkcionális kapcsolat áll fent, mely az adipogenezis szabályozását szolgálja. Inzulin hatására nő az adipogenezis, amely a leptinszint megemelkedéséhez vezet. A magas leptinszint negatív feedback mechanizmussal visszahatva a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeire csökkenti az inzulinelválasztást (Kieffer és Habener, 2000). A leptin hosszú távú táplálkozásszabályzó hatását bizonyítja, hogy a leptin deficiens ob/ob, illetve a leptin receptor hiányos db/db egerek elhízottak, hiperfágiát és inzulinrezisztenciát mutatnak (PelleyOUNTER és mtsai, 1995). Obezitásban a megemelkedett leptin szint már nem képes étvágycsökkentő hatását kifejteni, leptinrezisztencia alakul ki. Etetéssel elhízottá tett (DIO) egerekben a centrálisan adott leptin nem befolyásolja a táplálékfelvételt (Widdowson és mtsai, 1997). Ugyanakkor a leptinhiánnyal járó lipodisztrófiára is jellemző a hiperfágia, az inzulin- és leptinrezisztencia (Joffe és mtsai, 2001), annak ellenére, hogy a leptin deficiencia (elhízott ob/ob egér) és a kórosan lecsökkent zsírszövet miatt alacsony leptin szint fenotípusosan jelentős eltéréseket mutat.

## *Kolecisztokinin*

A kolecisztokinin volt az elsőként leírt gasztrointesztinális étvágy szabályzó hormon (Gibbs és mtsai, 1973). A vékonybél felső szakaszának I-sejtjei termelik, de megtalálható az enterális idegrendszerben és az agyban is. A CCK valójában nem egy molekula, hanem egy közös prepeptidből lehasadó bioaktív peptidek gyűjtőneve. A keringésben legnagyobb mennyiségben előforduló formák a CCK8, CCK22, CCK33 és a CCK58 (Reeve és mtsai, 2003). A CCK peptidek kétféle receptorral rendelkeznek; A CCK1 receptor főként a gasztrointesztinális rendszerben fordul elő, a CCK2 receptor a központi idegrendszerre jellemző. Az intesztinális CCK a bélcsatornába jutó tápanyagok, elsősorban a lipidek és fehérjék hatására szabadul fel. Perifériásan növeli a hasnyálmirigy nedvtermelését és a perisztaltikát, míg a gyomorürülést gátolja. Az epehólyagot kontrakcióba hozza, az Oddi-

szfinktert pedig elernyeszti, ezzel fokozza az epeürülést. A perifériásan beadott CCK vagus afferenseken keresztül gátolja a táplálékfelvételt (Joyner és mtsai, 1993, Moran és mtsai, 1997, Smith és mtsai, 1981). Ezt a hatását a leptin és az inzulin is potenciózza (Figlewicz és mtsai, 1986, Matson és Ritter, 1999), ezzel a CCK fontos összeköttetést valósít meg a hosszú távú táplálkozásszabályzó faktorok és a gasztrointesztinális szignálok között. A CCK1 receptor deficiens Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) patkányok hiperfágiát és obezitást mutatnak (Funakoshi és mtsai, 1995, Kawano és mtsai, Takiguchi és mtsai, 1997), és a CCK1 receptor antagonisták növelik a meal size-t állatban és emberben is (Beglinger és mtsai, 2001, Moran és mtsai, 1993). A CCK-nak szerepe van az inzulinérzékenység beállításában is. Az OLETF patkányok jelentős éhgyomri és posztprandiális inzulinrezisztenciát mutatnak, és az egészséges Long Evans Tokushima Otsuka (LETO) patkányokban a CCK1 antagonistá proglumid szignifikánsan csökkentette a bazális inzulinérzékenységet és a MIS-t (Peitl és mtsai, 2010). A CCK emellett gátolja a HGP-t is (Cheung és mtsai, 2009).

#### *Glukagonszerű peptid-1*

A glukagonszerű peptid-1 a vékonybél alsó szakaszán és a vastagbélben elhelyezkedő enteroendokrin L-sejtekben termelődik. Szekréciója a felszívódó tápanyagok, különösen a zsírok és szénhidrátok hatására fokozódik. A GLP-1 a periférián gátolja a gyomorürülést, az inzulinelválasztást pedig közvetlenül, illetve a glukagonszekréció gátlásán keresztül is serkenti. A  $\beta$ -sejtek szaporodását fokozza (Drucker, 2006), és csökkenti a HGP-t (Prigeon és mtsai, 2003). A GLP-1 anorexigén hatású állatban (Donahey és mtsai, 1998, Turton és mtsai, 1996) és emberben (Verdich és mtsai, 2001). A perifériásan adott GLP-1 jóllakottságérzést vált ki (Naslund és mtsai, 1999, Toft-Nielsen és mtsai, 1999), és a GLP-1 agonista exenatiddal kezelt diabéteszes betegek hosszú távú súlycsökkenéséről számoltak be (D'Alessio és Vahl, 2005). Mivel a periférián gyorsan elbomlik, központi hatása egyrészt a vagustónus fokozásán keresztül jöhet létre (Abbott és mtsai, 2005, Talsania és mtsai, 2005). Centrálisan azonban a NTS egy neuroncsoportja is termeli, melyből projekciók indulnak a hipotalamusz felé (Han és mtsai, 1986, Merchenthaler és mtsai, 1999), így direkt központi idegrendszeri hatásai is lehetnek. A hipotalamusz nagy számban tartalmaz GLP-1 receptorokat, és az ARC-ban ezen receptorok a POMC neuronokon is megtalálhatóak (Sandoval és mtsai, 2008b). A centrálisan adott GLP-1 valóban csökkenti a táplálékfelvételt (Kinzig és mtsai, 2002).

### *Peptid YY*

Az enteroendokrin L-sejtek által termelt peptid YY (PYY) a NPY-nal rokon fehérje. Elválasztása posztprandiálisan, elsősorban zsírok, kisebb mértékben szénhidrátok és fehérjék hatására fokozódik (Degen és mtsai, 2005). A PYY gátolja a gyomorürülést (Pironi és mtsai, 1993), bioaktív formája, a PYY<sub>3-36</sub> perifériásan adva patkányban csökkenti a táplálékfelvételt és a testsúlyt, emberben jóllakottságérzést közvetít, melyet nem követ kompenzatórikus hiperfágia. Anorexigén hatása a GLP-1-hez hasonlóan elhízásban megtartott (Batterham és mtsai, 2003, Batterham és mtsai, 2002). Centrálisan a PYY orexigén hatású, mely azzal magyarázható, hogy NPY-hoz való szerkezeti hasonlósága révén aktiválja az étvágyfokozó útvonalat (Hagan, 2002).

### *Pankreatikus polipeptid*

A pankreatikus polipeptidet (PP) a hasnyálmirigy specializált szigetsejtjei, az F-sejtek termelik. Befolyásolja a bélmotilitást, a gyomorsósavelválasztást, és az epe és a pankreász exokrin működését. Hatása a táplálékfelvételre a PYY-hoz hasonlóan ellentmondásos, hiszen perifériásan étvágyat csökkent, míg centrálisan orexigén hatású (Cummings és Overduin, 2007). Ennek oka valószínűleg szerkezeti hasonlósága a NPY-hoz.

### *Amilin*

Az inzulinnal kolokalizált amilin a  $\beta$ -sejtekből szabadul fel az inzulinnal együtt. Gátolja a gyomor ürülését, a gyomorsósav elválasztást és a glukagonszekréciót. Perifériásan és centrálisan is csökkenti a táplálékfelvételt (Lutz és mtsai, 1995, Rushing és mtsai, 2000).

### *Glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid*

A glükóz-dependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) a vékonybél felső szakaszának K-sejtjei termelik (Buchan és mtsai, 1982). A vérbe jutó tápanyagok közül különösen a glükózra érzékeny, az inzulinszekréciót elsősorban magas vércukorszint mellett fokozza (Andersen és mtsai, 1978, Pederson és mtsai, 1975). A GIP a  $\beta$ -sejtek apoptózisának gátlásával segíti azok túlélését (Kim és mtsai, 2005). A GIP receptor deficiens egerek zsírszövege lecsökken, rezisztensek az etetéssel kiváltott elhízással szemben, és inzulinérzékenységük is javul (Miyawaki és mtsai, 2002, Miyawaki és mtsai, 1999). T2DM-ban a GIP inzulinérzékenyítő hatása csökken (Elahi és mtsai, 1994, Nauck és mtsai, 1993), és a diabéteszes Zucker patkányok szigetsejtjeiben is alacsonyabb GIP receptor sűrűséget mutattak ki (Lynn és mtsai, 2001). Jelen

ismereteink alapján úgy tűnik, hogy a GIP csak perifériás hatásokkal rendelkezik, és a táplálékfelvételt nem befolyásolja.

### *Ghrelin*

A ghrelin főként a gyomorban és a vékonybélben termelődik. Jelenleg az egyetlen olyan ismert gasztrointesztinális peptid, mely étvágyfokozó hatású (Tschop és mtsai, 2000, Wren és mtsai, 2001). Az anorexigén hormonokkal ellentétben a ghrelin növeli a bélmotilitást és csökkenti az inzulinszekréciót. Plazmaszintje jellemzően az evés megkezdése előtt ér el csúcskoncentrációt, és a felszívódó tápanyagok, különösen a szénhidrátok hatására csökken. Hosszú távú táplálkozásszabályzó szerepére utal, hogy képes gátolni a vagus afferenseket (Date és mtsai, 2002). Receptora a központi idegrendszer több területén megtalálható, így befolyásolni képes az ARC orexigén NPY neuronjait, és a mezolimbikus jutalmazási központot. A ghrelin gyógyszeres antagonizmusa kísérleti állatokban fogyást idéz elő, és a ghrelin receptor deficiens egerek DIO-ra rezisztenciát mutatnak (Wortley és mtsai, 2005, Zigman és mtsai, 2005). Olyan esetekben, melyekben negatív energiaegyensúly áll fenn, mint például az anorexia nervosa, a plazma ghrelin koncentráció emelkedett (Zigman és Elmquist, 2003), míg obezításban a szintje alacsony (Tschop és mtsai, 2001).

## **A skizofrénia fogalma és tünetei**

A görög *szkhizein* (hasadni) és *phrén* (elme) szavakból eredő skizofrénia elnevezés olyan mentális rendellenességet jelöl, melyet a gondolatok, érzékek és cselekedetek közötti asszociációk felbomlása, érzelmi elsivárosodás és téveszmék jellemeznek. Diagnosztizálása nem egyszerű feladat, mivel tünetei egyéb pszichotikus kórképekkel átfedéseket mutatnak, és egyénileg eltérő mértékben jelentkeznek. A skizofrénia tüneteit két fő csoportba soroljuk; újabban a kognitív zavarokat egy külön tünetcsoportként jellemzik.

A pozitív tünetek közé fázisokban jelentkező érzéksalódások, téveszmék, bizarr gondolkodás és beszéd, és mozgásszervi rendellenességek tartoznak. A hallucinációk leggyakrabban akusztikus formában jelentkeznek: a beteg hangokat hall, melyek kommentálják tetteit, vagy utasításokat adnak, és akár ön- vagy közveszélyes tetteire is kényszeríthetik. A téveszmék többnyire bizarr jellegűek, a valósággal nem állnak kapcsolatban. Ennek gyakori típusa a paranoid skizofrénia, melyben a beteg szilárd meggyőződése, hogy összeesküvést szőnek ellene, ellopják vagy irányítani próbálják gondolatait. Hitében még bizonyítékok

ellenében is megingathatatlan. Emiatt legtöbbször betegségtudata sincs, ami megnehezíti a megfelelő terápiát. Jellemző az inkohereus gondolkodás, a beszédben önmagukban értelmes, de összefüggésükben értelmetlen szavak használata. A mozgás darabos, suta, súlyosabb esetben kifejezett katatónia lép fel.

A negatív tünetek a normális érzelemkifejezés és viselkedésminták eltompulását fedik. A beteg színtelen hangon, mimika nélkül beszél, közönyösen viselkedik, csak akkor szól, ha kérdezik, egyébként saját világába vonul vissza. Betegsége kihat a szakmai és családi életére, motiváció és kezdeményezőkézség nélküli, munkáját, teendőit, személyes higiénáját elhanyagolja, valamint állandó segítségre szorul.

A pozitív és negatív tüneteknél általában enyhébb kognitív rendellenességek közé figyelem- és memóriazavarok tartoznak. A betegek nehezebbre esik fókuszálni, a lényegtelen részletekre jobban figyel, mint a lényeges dolgokra, problémát jelent számára az új információk gyors megértése és alkalmazása.

## **A skizofréniával összefüggő betegségek és mortalitás**

A skizofrénia leggyakrabban fiatal felnőttkorban alakul ki, prevalenciája kb. 1% (Tandon és mtsai, 2008). A pozitív és negatív tünetek mellett a betegek életét nehezíti, hogy számos krónikus megbetegedésre és metabolikus elváltozásra nagyobb hajlamot mutatnak az általános populációnál. A skizofrén betegek között az elhízás kétszer gyakoribb (Dickerson és mtsai, 2006), emellett nagyobb arányban fejlődik ki náluk glükóz intolerancia és diabétesz (Kohen, 2004, Ryan és mtsai, 2003, Suvisaari és mtsai, 2008). A metabolikus szindróma prevalenciája is 40%-kal nagyobb skizofréniában (De Hert és mtsai, 2006, Yevtushenko és mtsai, 2008).

Emiatt talán nem meglepő a tény, hogy a skizofrén betegek várható élettartama 12-15 évvel rövidebb (van Os és Kapur, 2009). A rákos megbetegedéseken kívül minden kórképben emelkedett mortalitást mutatnak, például szív- és érrendszeri, emésztőszervrendszeri, valamint légúti megbetegedésekben (De Hert és mtsai, 2011). A normál populációhoz viszonyítva feltűnő, hogy a betegek 20% nem természetes úton hal meg, és kiemelkedően magas köztük az öngyilkosságok száma (Angst és mtsai, 2002, Brown, 1997).

## A skizofrénia gyógyszeres kezelése

A skizofréniaival szembeni tényleges gyógyszeres terápia a múlt század ötvenes éveinek elején kezdődött. A klórpromazin felfedezése megnyitotta az utat a klinikailag hatékony antipszichotikumok előtt. A korai, úgynevezett típusos, vagy első generációs szerek fő jellemzője a nagyfokú D<sub>2</sub> receptor antagonizmus. A központi idegrendszerben három fő dopaminerg pálya található. A típusos antipszichotikumok terápiás hatékonysága a mezolimbikus rendszer gátlásával függ össze. Mivel azonban a D<sub>2</sub> receptor blokáda a másik két rendszerben is kialakul, ezek a szerek kedvezőtlen mellékhatásprofilal is rendelkeznek. A nigrosztriális rendszer gátlása tardív diszkinéziával és extrapiramidális tünetek (extrapyramidal symptoms, EPS) megjelenésével (Parkinson-szindróma, akatízia, akut disztóniás reakciók) jár, míg a tuberoinfundibuláris dopaminerg pálya gátlásán keresztül a prolaktinszint emelkedése következik be, mely galaktorreát, infertilitást, férfiakban ginekomasztíát válthat ki. Ezen mellékhatások, illetve az újabb fajta szerek megjelenése miatt az első generációs készítmények használata visszaszorult, és a típusos vegyületek között már csak a haloperidol rendelkezik jelentősebb szereppel az antipszichotikus terápiában.

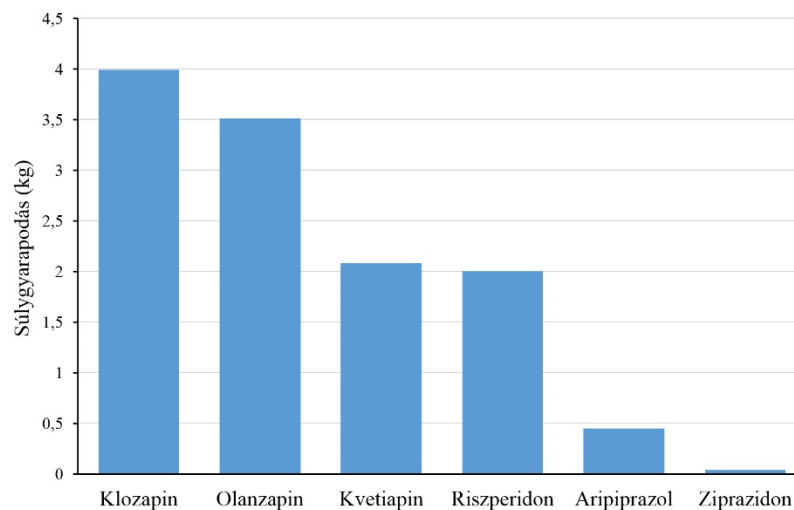
A második generációs antipszichotikumok első képviselője a klozapin volt. Ezek a szerek, azon túl, hogy a típusos vegyületekkel szemben nemcsak a skizofrénia pozitív, de negatív tüneteivel szemben is hatékonyak, sokkal kisebb eséllyel alakítanak ki EPS-t. Atípusos antipszichotikum (AAP) elnevezésüket is ez utóbbi tulajdonságuknak köszönhetik. Az AAP-k rendkívül heterogén csoport, nagyszámú receptorhoz képesek kötődni szerenként eltérő affinitásprofilal. Legtöbbjükben közös azonban, hogy a szerotonin receptorokhoz, különösen az 5-HT<sub>2A</sub> altípushoz jobban kötődnek, mint a D<sub>2</sub> receptorhoz, és azon inverz agonistaként hatnak. Az 5-HT<sub>2A</sub> receptor konstitutív aktivitásának a gátlása és az alacsonyabb D<sub>2</sub> affinitás teszi lehetővé, hogy az AAP-ok ne érjenek el olyan mértékű D<sub>2</sub> receptor telítést, ami EPS vagy hiperprolaktinémia kialakulásához vezetne.

Külön említést érdemel az utóbbi évtized első éveiben bevezetett aripiprazol, mely a D<sub>2</sub> és 5-HT<sub>1A</sub> receptorokon egyedülálló módon parciális agonistaként viselkedik, ezért sokan dopamin-szerotonin stabilizátornak, vagy harmadik generációs antipszichotikumnak tekintik.

## Az atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai

### *Elhízás*

A klórpromazin testsúlynövelő hatását már az ötvenes években, annak bevezetésekor leírták, de a korai, első generációs antipszichotikumokkal kapcsolatos magas EPS kockázat miatt az elhízás csak az atípusos szerek megjelenésével került a figyelem középpontjába. Bizonyos fokú rizikóval minden antipszichotikum rendelkezik, olyanok is, melyekre nem jellemző az AAP-ra jellemző komplex farmakológia (Kahn és mtsai, 2008, Perez-Iglesias és mtsai, 2008). A második generációs szerek közül a legnagyobb mértékű testsúlynövekedést a klozapinnal és az olanzapinnal kapcsolatban írták le (Newcomer, 2005, Rummel-Kluge és mtsai, 2010): Allison és munkatársai metaanalízise szerint a klozapin 10 hét alatt átlagosan 3,99 kg, az olanzapin 3,51 kg súlygyarapodást okozott skizofrén páciensekben (Allison és mtsai, 1999) (5. ábra). A plusz súlytöbblet legnagyobb része zsír formájában rakódik le.



**5. ábra.** 10 hetes AAP kezelés hatása a testsúlyra. Forrás: Newcomer, 2005.

Az antipszichotikum terápiával kapcsolatos elhízásra jellemző, hogy a hosszabb kezelés esetén nagyobb súlygyarapodással kell számolni, de a testsúlynövekedés az első néhány hónapban gyorsabb ütemű. Az alacsonyabb testtömegindexű betegek általában jobban híznak, és a gyermekek, serdülők nagyobb kockázatú csoportot jelentenek.

Elhízás akkor alakul ki, ha az energiabevitel meghaladja a leadott energia mennyiségét. Számos állatkísérletes adat támasztja alá, hogy az AAP-ok hiperfágiát okoznak (Davoodi és mtsai, 2009, Hartfield és mtsai, 2003) és csökkentik a motoros aktivitást (Albaugh és mtsai, 2012, Arjona és mtsai, 2004).

## *Inzulinrezisztencia*

Az AAP kezelés, különösen a klozapin és olanzapin esetében jelentősen növeli a diabétesz kialakulásának valószínűségét (Buse és mtsai, 2003), és ez a kockázat a terápia időtartamának függvényében növekszik (Gianfrancesco és mtsai, 2003, Gianfrancesco és mtsai, 2002). Az AAP-kezelt 50 év alatti skizofrén páciensek prevalenciája jóval magasabb, mint az idősebbeké (Sernyak és mtsai, 2002), azaz az AAP-mal kezelt betegek fiatalabb korban hajlamosak T2DM kialakulására, mint a normál populáció tagjai, ahol a diabétesz megjelenésének tipikus életkora 60 év fölött van.

Korábban az volt a kutatók álláspontja, hogy mivel az AAP-k elhízást okoznak, és az inzulinrezisztencia és T2DM kialakulásának kockázata is azon szereknél nagyobb, melyek nagyobb súlygyarapodást váltanak ki a betegeknél, ezért a kifejlődő inzulinrezisztencia és diabétesz az elhízás következménye. Azonban számos klinikai adat támasztja alá, hogy az inzulinrezisztencia és az éhgyomri hiperglikémia szignifikáns testsúlyváltozás nélkül is kialakul (Koller és mtsai, 2001, Koller és mtsai, 2003, Koller és Doraiswamy, 2002, Sacher és mtsai, 2008), ami arra utal, hogy a glükóz homeosztázis közvetlenül is károsodik. További bizonyítékul szolgálnak azok az adatok, melyek szerint az AAP terápia megszakítása javítja a betegek metabolikus paramétereit (Koller és mtsai, 2001, Koller és Doraiswamy, 2002).

Az AAP kezeléssel párhuzamosan kifejlődő T2DM a páciensek nagy részénél a terápia első három hónapjában már diagnosztizálható, és az eredetileg diabéteszes betegek állapota is gyakran már a kezelés első negyedében súlyosbodik (Koller és mtsai, 2001). Feltűnő a diabetikus ketoacidózisok nagy száma (Koller és Doraiswamy, 2002), mely leginkább az inzulinhiányos, egyes típusú diabéteszre jellemző, és az azzal kapcsolatos magas mortalitás. A klozapin és olanzapin éhgyomri hiperglikémiát (Lindenmayer és mtsai, 2003, Wirshing és mtsai, 2002) és hiperinzulinémiát okoz (Haupt és Newcomer, 2002, Melkersson és Hulting, 2001, Newcomer és mtsai, 2002), és glükózterheléses vizsgálatokban növeli a glükóz- és inzulinszinteket (Henderson és mtsai, 2005).

Az AAP-ok inzulinrezisztenciát okozó hatását rágcsáló modelleken számos kutatócsoport vizsgálta. A klozapin és olanzapin akut hatásai bizonyították, hogy ezek a szerek közvetlenül is károsítják a szövetek inzulinérzékenységét. Az olanzapin és klozapin akutan növelte a vércukorszintet, de az inzulinszintet nem befolyásolta (Murashita és mtsai, 2007, Savoy és mtsai, 2010). A klozapin akutan és krónikusan adva is növelte a glükóz- és inzulinválaszt glükózterheléses vizsgálatban. Ez a hatása 7 nap alatt normalizálódott a klozapin elhagyása után (Smith és mtsai, 2008). In vivo a klozapin és olanzapin egyszeri dózisban egyaránt csökkentette a sejtek glükózfelvételét, a máj glükóztermelését pedig fokozta (Chintoh és mtsai, 2009, Smith

és mtsai, 2008), azonban izolált izom- és zsírszöveteken az olanzapin nem befolyásolta a bazális és inzulin-stimulált glükózfelvételt (Houseknecht és mtsai, 2007). Ezen eredmények azt mutatják, hogy az akut klopazin és olanzapin kezelés elsősorban a HGP emelésén keresztül hat, valószínűleg glukagonfelszabaduláson (Smith és mtsai, 2008), vagy a szimpatikus aktivitás fokozásán keresztül (Savoy és mtsai, 2010).

### *Diszlipidémia*

Számos irodalmi adat számol be az AAP kezeléssel kapcsolatos lipid profil változásokról. Gyakori a hipertrigliceridémia (Spivak és mtsai, 1999, Wirshing és mtsai, 2002), de a HDL, illetve LDL szint általában nem változik szignifikánsan (Baymiller és mtsai, 2003). Az lipidszint eltérések legtöbbször jelentős súlygyarapodással járnak együtt (Osser és mtsai, 1999).

Egérben és patkányban a szubkrónikus és krónikus klopazin kezelés terápiás dózisban nem, csak 20 mg/kg dózisban emelte a plazma triglicerid szintet (Arulmozhi és mtsai, 2006, Sondhi és mtsai, 2006). Ez utóbbi vizsgálatban a klopazin jelentős súlygyarapodást is okozott. A krónikus olanzapin kezelés egyes adatok szerint csökkenti a FFA szintet (Albaugh és mtsai, 2012), más vizsgálatok azonban nem találtak eltérést (Coccarello és mtsai, 2006, Kalinichev és mtsai, 2005). A koleszterin szintek általában nem változtak krónikus olanzapin kezelés hatására (Cope és mtsai, 2007, Fell és mtsai, 2007, Victoriano és mtsai, 2009), de egyes kutatók emelkedésről számoltak be (Coccarello és mtsai, 2008, Minet-Ringuet és mtsai, 2006a). A tanulmányok többsége nem talált változást a HDL és LDL szintekben sem (Kalinichev és mtsai, 2005, Patil és mtsai, 2006, Victoriano és mtsai, 2009).

### *Terápiás együttműködés*

A skizofrén betegek együttműködése a felírt terápiával (compliance) alapvetően rossz: egy éven belül a páciensek 40%-a, két éven belül 75%-uk hagyja abba az antipszichotikumok szedését (Perkins, 1999). A rossz compliance hátterében számos tényező áll. A beteggel, illetve a betegséggel kapcsolatos faktorok mellett fontos szerepe van a környezeti hatásoknak és a beteg-orvos kapcsolatnak, de az alkalmazott antipszichotikum terápiás hatékonysága és a mellékhatásprofil is jelentősen befolyásolhatja a páciens terápiás együttműködését. Az EPS-en kívül az elhízás rendkívüli módon rontja a compliance-t: egy felmérés szerint a megnövekedett BMI és a testsúlygyarapodás miatti diszkomfortérzés kétszer gyakrabban vezet a terápia önkényes megszakításához (Weiden és mtsai, 2004). A rossz compliance jelentősen rontja a skizofrénia prognózisát, gyakoribbak lesznek a relapszusok, a kórházi kezelést igénylő fellángolások, és a beteg életminősége romlik, kieshet az oktatásból és a munkából (Ascher-

Svanum és mtsai, 2006), és az öngyilkosságra való hajlam is többszörösére nő (De Hert és mtsai, 2001, Herings és Erkens, 2003).

## **Az atípusos antipszichotikumok mellékhatásainak vizsgálata patkány modelleken**

Amióta az atípusos antipszichotikum kezeléssel kapcsolatos metabolikus mellékhatások bekerültek a tudományos köztudatba (Allison és mtsai, 1999), számos kutatócsoport próbálkozott olyan állatmodellek kifejlesztésével, melyeken jól tanulmányozható az elváltozások patomechanizmusa. Mivel eleinte úgy gondolták, hogy a krónikus AAP kezeléssel összefüggő metabolikus mellékhatások az elhízás következményeiként alakulnak ki, a legfőbb törekvés olyan modell létrehozása volt, mely megbízhatóan, és a klinikai tapasztalatoknak megfelelően, a nagyobb kockázatú szereknél nagyobb, a kisebb kockázatú antipszichotikumoknál csekélyebb mértékű testsúlygyarapodást mutat. Az elhízás a szervezet energiaegyensúlyának megbomlása révén alakulhat ki, ennek megfelelően a modellekben vizsgált fő paraméterek a testsúly, a táplálékfelvétel, a zsírszövet mennyisége, és a lokomotor aktivitás változásai.

### *Testsúly*

A szubkrónikus és krónikus AAP patkánymodellek publikációit nemek szerinti bontásban az alábbi két táblázat foglalja össze (1. táblázat, 2. táblázat). Amiatt tartottam szükségesnek az elkülönítést, mert különösen testsúlyváltozás szempontjából, jelentős eltérések mutatkoznak hímek és nőstények között. A legnagyobb elhízási kockázatú olanzapinnál például a hímek 19 esetből csak 1 esetben mutattak szignifikáns súlygyarapodást, míg a nőstény olanzapin modellek esetében a 26 publikált metodika 22 alkalommal számolt be hízásról. Hasonló jelenséget figyelhetünk meg a többi AAP esetében is, bár a publikációk száma meglehetősen limitált ezen a téren, valószínűleg amiatt, mert az olanzapin a leggyakrabban alkalmazott szer a második generációs szerek között, ugyanakkor metabolikus mellékhatásai is annak a legjelentősebbek.

Ahhoz, hogy jobban idomuljanak a klinikai körülményekhez, a kutatók számos modellt úgy módosítottak, hogy a humán étrendhez hasonlóan az állatok magasabb zsírtartalmú tápot (high fat diet, HFD) kapjanak. Ez a gyakorlat főként a hízást jóval kevésbé mutató hím modellekre jellemző (a 19 olanzapin modell közül 8 alkalommal használtak zsírdús tápot, míg a nőstények

esetében csupán 1 olanzapin modell vizsgált HFD-t). Mivel nem készült olyan tanulmány, mely során a standard laboratóriumi táp és a HFD hatásait vizsgálták ugyanolyan AAP és dózis mellett, nehéz megmondani, hogy magasabb zsírtartalmú étrend mellett jobban híznak-e az AAP kezelt állatok. Ha a testsúlygyarapodás szempontjából sikeres modelleket tekintjük, akkor azt találjuk, hogy azon esetekben, ahol megfelelő számú HFD modellt vizsgálhatunk (nőstényeknél riszperidon, hímeknél olanzapin és ziprazidon), nagyjából ugyanolyan arányban vannak szignifikáns változást okozó, és statisztikailag hatástalan metodikák, mint az adott szerre és nemre vonatkoztatva összesen.

### *Táplálékfelvétel*

Energiaegyensúly szempontjából a testsúly után leggyakrabban vizsgált paraméter a táplálékfelvétel. A súlynövekedés legegyszerűbb módja az, ha az állat több tápanyagot vesz magához, így érthető, hogy az AAP patkánymodellek jelentős része vizsgálja ezt a viszonylag egyszerűen mérhető paramétert. A közölt adatok alapján nem meglepő, hogy jelentős pozitív összefüggés van a testsúlyváltozás, és a napi tápanyagbevitel között. Nőstényeknél szinte minden esetben hiperfágia társul az elhízáshoz, illetve vannak olyan esetek, melyekben egy kísérletben több AAP dózist vizsgáltak (Weston-Green és mtsai, 2011, 2012a): itt az alacsonyabb dózisokhoz még nem társul szignifikánsan nagyobb táplálékfelvétel, annak ellenére, hogy már jelentős testsúlygyarapodás tapasztalható. Hímeknél a hízás szempontjából viszonylag sikertelen próbálkozások miatt nehéz megítélni a nőstény patkányoknál látott pozitív kapcsolatot. A kevés esetben, ahol súlygyarapodást tapasztaltak, általában hiperfágia is kimutatható volt, de egy vizsgálatban a testsúlycsökkenést is a táplálékfelvétel emelkedése kísérte (van der Zwaal és mtsai, 2010), és két alkalommal hipofágiáról számoltak be AAP kezelt hímeken.

### *Adipozítás*

A patkánymodellek jelentős hányada vizsgálja az AAP-ok hatását a test zsírtartalmára. Az adipozítás meghatározására legegyszerűbben kivitelezhető és gyakran használt módszer a kísérleti periódus végén leölt állatok fehér zsírpárnái tömegének mérése. Ritkábban a vér lipidszintjeit határozzák meg. A modelleket elemezve kitűnik, hogy a nőstény patkányoknál a testsúlygyarapodás rendszerint szignifikáns adipozítás emelkedéssel jár. A hím állatokban az AAP kezelés ugyan sokkal kevésbé bizonyul hatékonynak súlynövekedés és hiperfágia szempontjából, azonban a közlemények számos esetben megnövekedett zsírszövetről számolnak be, még az alacsony kockázatú ziprazidon modelljeinél is. A HFD és az adipozítás

kapcsolatáról csupán a hím olanzapin modellek esetében találunk elegendő adatot, de állatkísérletekben nincs egyértelmű összefüggés az adipozitás és a magas zsírtartalmú étrend között.

#### *Lokomotor aktivitás*

Az AAP kezelés energialeadásra gyakorolt hatását a legtöbb patkánymodell esetében a lokomotor aktivitás mérésén keresztül vizsgálják. A legtöbb adatot az olanzapinnal kapcsolatban találjuk; a kezelés rendszerint csökkenti a lokomotor aktivitást. Ez a tulajdonsága nem tűnik dózisfüggő jelenségnek, akár 0,5 mg/kg-os koncentrációban szignifikáns lokomotor aktivitás csökkenést okoz, míg egy beszámoló 7,5 mg/kg orális dózisonál nem talált jelentős eltérést. A többi AAP-ról csekély számú tanulmány született, ezek a riszperidon és ziprazidon esetében szignifikáns csökkenést találtak, a klozapin és aripiprazol viszont a jelenlegi adatok alapján nem okozott változást.

#### *Glükóztolerancia és inzulinérzékenység*

Az AAP-ok klinikailag jól ismert mellékhatása az inzulinrezisztencia és T2DM. Az állatmodellekben leggyakrabban a klinikai gyakorlatban is előszeretettel alkalmazott módszereket alkalmazzák. Általános az éhgyomri glükóz- és inzulinszint mérése, mely adatokból HOMA-IR is számolható. A nőstény patkánymodellekben olanzapinra és klozapinra viszonylag gyakran mértek plazma glükózt vagy inzulint, bár az esetek jelentős hányada nem éhgyomri értéket közöl, a riszperidon, ziprazidon és aripiprazol modellekben alig vizsgálták a fenti paramétereket. Érdekes, hogy nőstényekben annak ellenére, hogy olanzapin hatására jól híznak és jelentős zsírfelhalmozást mutatnak, plazma glükóz- vagy inzulinszintjük nagyon ritkán emelkedik szignifikánsan, sőt, több vizsgálat számol be jelentős csökkenésről, még olyan esetekben is, melyekben a krónikus olanzapin kezelés számottevő testsúlynövekedést és a fehér zsírszövet gyarapodását okozta. A hímeknél látszólag fordított a helyzet: bár az olanzapin egy beszámoló kivételével hatástalannak bizonyult testsúlynövekedés szempontjából, az eredmények között gyakran találunk megemelkedett vércukorszinteket. A klozapin mellett az éhgyomri inzulinszintet is szinte minden vizsgált esetben szignifikánsan emelte. Hímeknél a 3 kvetiapin modellben 1-1 számol be megemelkedett glükóz- illetve inzulinszintekről, a riszperidon és ziprazidon nem befolyásolta ezeket a paramétereket.

A szervezet glükóztoleranciáját egyszerűen és olcsón kivitelezhető glükózterheléses tesztekkel határozzák meg: a vizsgálatok során rendszerint orálisan vagy intraperitoneálisan adnak glükózt, és meghatározott időközönként vérmintákat vesznek. A felszívódó cukor a

beadás módjától függően csúcskoncentrációt ér el, majd lassan csökkenni kezd amiatt, mert a vérkeringésbe jutó glükóz inzulinfelszabadulást vált ki, és azt a szöveti inzulinérzékenység függvényében a környező szövetek felveszik. Az egyes vércukorértékeket az idő függvényében ábrázolva egy görbét kapunk, melyből meghatározható az a görbe alatti terület (area under the glucose curve, AUGC), amivel jellemezhető az egyéni glükóztolerancia. Ha a vérmintákból inzulinszint meghatározás is történik, a glükózterhelésre adott inzulinválasz is meghatározható. Az inzulingörbe alatti terület (area under the insulin curve, AUIC) az AUGC-hoz hasonlóan számolt paraméter. A glükóz tolerancia tesztek előnye, hogy egyszerűen, olcsón, egy időben nagyobb számú állaton kivitelezhetőek, és akár három további paramétert: éhgyomri glükóz- és inzulinszintet, és HOMA-IR-t is adhatnak. Ennek ellenére nőstény modellekben elenyésző adatot találunk glükózterhelésre vonatkozólag. Olanzapinra és riszperidonra is csupán 1-1 vizsgálat került publikálásra: az olanzapin szignifikáns emelkedést okozott az AUGC és AUIC értékekben megnövekedett testsúly, táplálékfelvétel és adipozitás mellett, a riszperidon nem befolyásolta az OGTT paramétereit. A hím modellekben is kevés glükóztolerancia teszt történt: a kvetiapin és a klozapin szignifikánsan növelte az AUGC és AUIC értékét, olanzapin esetében 2 vizsgálat emelkedést, 2 tanulmány változatlan értékeket kapott. A riszperidon és aripiprazol modellekben sem találtak változást a glükóztoleranciában, ziprazidon esetében pedig nem történt vizsgálat.

Az inzulinérzékenység meghatározás legjobb módszerének tartott hiperinzulinémiás hiperglikémiás glükóz clamp (HEGC, DeFronzo és mtsai, 1979) során infúzióval fenntartott magas inzulinszint vércukorcsökkentő hatását kompenzálják intravénás glükóz infúzióval. A vizsgálat egyensúlyi (steady state) állapotában szükséges átlagos glükóz infúziós ráta (GIR) jellemzi a szervezet inzulinérzékenységét: fiziológias állapotban a GIR magasabb, mint inzulinrezisztencia jelenlétében. A módszer nehezebben kivitelezhető, mint a glükózterheléses tesztek, nagyszámú alany vizsgálatára nem alkalmas, viszont megfelelő izotópos glükóz infúzióval kiegészítve a máj glükóztermelésének meghatározására is alkalmazható. Az AAP állatmodellek csak nagyon kevés adattal szolgálnak clamp vizsgálatok alapján. Egy nőstény olanzapin modellben az alacsony GIR megemelkedett HGP-vel együtt jelent meg, hímeknél a HGP nem változott. Egy szubkrónikus hím klozapin tanulmány magasabb HGP-ről számolt be, de a GIR csak azután csökkent szignifikánsan, amikor a steady state állapotban klozapint adtak be (Houseknecht és mtsai, 2007).

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulínérzékenység	Referencia
<b>OLANZAPIN</b>									
Wistar	1	op	9	NS	NS	NS	▼		van der Zwaal és mtsai, 2010
Wistar	2,75	op	9	NS	NS	NS	▼		van der Zwaal és mtsai, 2010
Wistar	7,5	op	9	NS	▲	NS	▼		van der Zwaal és mtsai, 2010
Sprague-Dawley	5	op	11	NS	NS				Choi és mtsai, 2007
Wistar	1	po	13	NS	▲	▲			Guesdon és mtsai, 2010
Han-Wistar	2	ip	20	▼				PG, PI: NS	Cooper és mtsai, 2007
Han-Wistar	4	ip	20	▼				PG, PI: NS	Cooper és mtsai, 2007
Han-Wistar	8	ip	20	▼				PG, PI: NS	Cooper és mtsai, 2007
Mol:Wistar Hannover	5	po	21	NS	NS				Pouzet és mtsai, 2003
Mol:Wistar Hannover	20	po	21	▼	NS				Pouzet és mtsai, 2003
Sprague-Dawley	1	po	21	▲	▲				Minet-Ringuet és mtsai, 2006b
Sprague-Dawley	8	po	21	NS	NS	▲	NS	FPG, FPI, AUGC, AUIC: ▲; HGP: NS	Albaugh és mtsai, 2011a
Wistar	7,5	po	22	NS			NS	PG: NS	Llorente-Berzal és mtsai, 2012
Sprague-Dawley	2	po	26	NS				PG, PI: NS	Victoriano és mtsai, 2009
Sprague-Dawley	20	po	28					AUGC, AUIC: ▲	Brott és mtsai, 2013
Wistar	6,5	po	30	▼	▲				van der Zwaal és mtsai, 2010
Wistar	6,5	po	32	▼	NS	▲	▼	FPG, HGP: NS; FPI: ▲	Girault és mtsai, 2014
Wistar	8	po	33	NS	NS				Albaugh és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	8	po	33	NS	NS				Albaugh és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	1	po	35	NS	NS	▲			Minet-Ringuet és mtsai, 2007
Long-Evans	2,5	po	40	▼	NS			PG: ▲; PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Long-Evans	5	po	40	NS	NS	▲		PG: ▲; PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Long-Evans	10	po	40	▼	NS			PG: ▲; PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Sprague-Dawley	1	po	42	NS	NS	▲		PG, PI: NS	Minet-Ringuet és mtsai, 2006a
Sprague-Dawley	0,01	po	42	NS					Minet-Ringuet és mtsai, 2006b
Sprague-Dawley	0,1	po	42	NS					Minet-Ringuet és mtsai, 2006b
Sprague-Dawley	0,5	po	42	▲		▲			Minet-Ringuet és mtsai, 2006b
Sprague-Dawley	2	po	42	▲		▲			Minet-Ringuet és mtsai, 2006b
Sprague-Dawley	1	po	42	NS	NS	NS		FPG, PI, AUGC: NS	Minet-Ringuet és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	2	po	42	NS	NS	▲		FPG: ▲; FPI, HOMA-IR, AUGC, AUIC: NS	Victoriano és mtsai, 2009
Sprague-Dawley	4,1	op	42	NS	NS	NS			Shobo és mtsai, 2011a
Sprague-Dawley	6,3	op	42	NS	NS	▲			Shobo és mtsai, 2011a
Sprague-Dawley	5	po	42	NS	▲	▲			Shobo és mtsai, 2011b
Sprague-Dawley	7,5	po	42	NS	NS	▲			Shobo és mtsai, 2011b
Sprague-Dawley	10	po	42	NS	NS	▲			Shobo és mtsai, 2011b
Sprague-Dawley	2	po	46	NS		▲			Victoriano és mtsai, 2010

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulínérzékenység	Referencia
<b>KLOZAPIN</b>									
Han-Wistar	10	sc	5					HGP: ▲; GIR: ▼	Houseknecht és mtsai, 2007
Sprague-Dawley	10	sc	7	NS				FPG, FPI, AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	10	op	11	NS	NS				Choi és mtsai, 2007
Sprague-Dawley	20	po	28	▲		▲		FPG, FPI: ▲	Sondhi és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	10	sc	28	▼	NS	▼		FPG: NS; FPI, AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	10	sc	42	▼	▼	▼		FPG, FPI: NS; AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2009
Sprague-Dawley	10	sc	42	NS	NS	NS		FPG, FPI: NS; AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2009
Wistar	10	po	42	NS				FPG, FPI, HOMA-IR: ▲	El-Sewedy és mtsai, 2014
Wistar	30,6	po	56	NS	NS	NS			von Wilmsdorff és mtsai, 2010
<b>RISZPERIDON</b>									
Sprague-Dawley	2,13	op	13	▼	NS			FPG, AUGC: NS	Lin és mtsai, 2006
Wistar	0,125	sc	16	NS	NS				Baptista és mtsai, 2002
Wistar	0,25	sc	16	NS	NS				Baptista és mtsai, 2002
Wistar	0,5	sc	16	NS	NS			AUGC, AUC: NS	Baptista és mtsai, 2002
Sprague-Dawley	0,01	sc	21	▲					Ota és mtsai, 2002
Sprague-Dawley	0,1	sc	21	NS					Ota és mtsai, 2002
Sprague-Dawley	1	sc	21	▼					Ota és mtsai, 2002
Sprague-Dawley	2,13	op	28	▼	NS	NS		PI: NS	Lin és mtsai, 2006
Long-Evans hooded	3	po	30	▼					McNamara és mtsai, 2009
Long-Evans	1,5	po	40	NS	NS	▲		PG, PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Long-Evans	3	po	40	NS	NS			PG, PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Long-Evans	6	po	40	NS	NS			PG, PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
<b>KVETIAPIN</b>									
Sprague-Dawley	10	sc	7	NS				FPG, FPI: NS; AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	10	sc	28	NS	NS			FPG: NS; FPI, AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2008
Long-Evans	5	po	40	NS	NS			PG: ▲; PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Long-Evans	10	po	40	NS	NS	▲		PG: ▲; PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Long-Evans	20	po	40	NS	NS			PG: ▲; PI: NS	McNamara és mtsai, 2011
Sprague-Dawley	10	sc	42	NS	NS	▲		FPG, FPI: NS; AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2009
Sprague-Dawley	10	sc	42	NS	NS	NS		FPG, FPI: NS; AUGC, AUC: ▲	Smith és mtsai, 2009

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulinérzékenység	Referencia
<b>ZIPRAZIDON</b>									
Sprague-Dawley	10	po	21	NS	NS				Minet-Ringuet és mtsai, 2006b
Sprague-Dawley	10	po	35	NS	NS	NS			Minet-Ringuet és mtsai, 2007
Sprague-Dawley	10	po	42	NS	NS	▲		PG, PI: NS	Minet-Ringuet és mtsai, 2006a
Sprague-Dawley	1,25	po	42	NS	NS	▲			Shobo és mtsai, 2011b
Sprague-Dawley	2,5	po	42	NS	NS	▲			Shobo és mtsai, 2011b
Sprague-Dawley	5	po	42	NS	NS	▲			Shobo és mtsai, 2011b
Wistar	14,9	po	56	▼	▼		NS		von Wilmsdorff és mtsai, 2010

<b>ARIPIPAZOL</b>									
Sprague-Dawley	20	po	28					AUGC, AUIC: NS	Brott és mtsai, 2013

### 1. táblázat. Hím AAP patkánymodellek.

po: orális adásmód; ip: intraperitoneális adásmód; sc: szubkután adásmód; op: ozmotikus minipumpa; ■: zsírdús táppal etetett állatok.

NS: nincs szignifikáns különbség; ▲: szignifikáns emelkedés ( $p < 0.05$ ); ▼: szignifikáns csökkenés ( $p < 0.05$ ).

PG: plazma glükózszint; PI: plazma inzulinszint; FPG: éhgyomri plazma glükózszint; FPI: éhgyomri plazma inzulinszint; HGP: hepatikus glükóztermelés; GIR: glükóz infúziós ráta; AUGC: glükóz görbe alatti terület; AUIC: inzulin görbe alatti terület.

A GIR és HGP a HEGC, az AUGC és AUIC az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) során kapott paraméter.

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulinérzékenység	Referencia
<b>OLANZAPIN</b>									
hooded-Lister	2	ip	5	▲					Kirk és mtsai, 2009
Sprague-Dawley	2	po	7	▲	▲				Davoodi és mtsai, 2009
Wistar	2	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Wistar	4	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Wistar	20	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	2	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	4	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	20	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	4	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	1,5	po	7	▲					Weston-Green és mtsai, 2008

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulinérzékenység	Referencia
Sprague-Dawley	1,5	po	7	▲	NS	▲	NS		Han és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	1,2	po	10	▲	▲		▼		Arjona és mtsai, 2004
Sprague-Dawley	5	op	11	▲	▲				Choi és mtsai, 2007
Han-Wistar	4	po	12	▲	▲	▲	▼		Liebig és mtsai, 2010
Wistar	10	po	14	▲	▲	▲		FPG: ▼	Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	1,75	op	14	▲	▲			PG: ▲	Wallingford és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	0,25	po	14	NS	NS			PG: NS; PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2012b
Sprague-Dawley	0,5	po	14	▲	NS			PG, PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2012b
Sprague-Dawley	1	po	14	▲	NS			PG, PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2012b
Sprague-Dawley	2	po	14	▲	▲			PG, PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2012b
Sprague-Dawley	0,25	po	14	NS	NS	NS	NS	PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2011
Sprague-Dawley	0,5	po	14	▲	NS	NS	▼	PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2011
Sprague-Dawley	1	po	14	▲	NS	▲	▼	PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2011
Sprague-Dawley	2	po	14	▲	▲	▲	▼	PI: ▼	Weston-Green és mtsai, 2011
Sprague-Dawley	0,25	po	14	NS	NS	NS			Weston-Green és mtsai, 2012a
Sprague-Dawley	0,5	po	14	▲	NS	NS			Weston-Green és mtsai, 2012a
Sprague-Dawley	1	po	14	▲	NS	NS			Weston-Green és mtsai, 2012a
Sprague-Dawley	2	po	14	▲	▲	▲			Weston-Green és mtsai, 2012a
Wistar	8	ip	19	▲					Goudie és mtsai, 2002
Han-Wistar	2	ip	20	▲	▲	NS		PG: NS; PI, HOMA-IR: ▲	Cooper és mtsai, 2005
Han-Wistar	4	ip	20	▲	NS	▲		PG, PI, HOMA-IR: ▲	Cooper és mtsai, 2005
Han-Wistar	8	ip	20	NS	NS	▲		PG, PI, HOMA-IR: ▲	Cooper és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	2	ip	20	NS	▲	NS		FPG: NS; FPI, HOMA-IR: ▲	Patil és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	4	ip	20	NS	NS	NS		FPG, FPI, HOMA-IR: NS	Patil és mtsai, 2006
hooded-Lister	2	ip	21	▲	NS	NS	▼	FPG, FPI: NS	Fell és mtsai, 2007
hooded-Lister	4	ip	21	▲	NS	▲			Fell és mtsai, 2005b
Mol:Wistar Hannover	5	po	21	▲	▲				Pouzet és mtsai, 2003
Mol:Wistar Hannover	20	po	21	▲	NS				Pouzet és mtsai, 2003
Wistar	7,5	po	22	NS			NS	FPG: NS	Llorente-Berzal és mtsai, 2012
Sprague-Dawley	6	po	24	▲					Stefanidis és mtsai, 2009
Sprague-Dawley	2	op	28	NS	NS	NS	▼	FPG, FPI, GIR: NS; HGP: ▲	Chintoh és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	7,5	op	28	NS	NS	▲	▼	FPG, FPI: NS; HGP: ▲; GIR: ▼	Chintoh és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	7,3	op	28	▲	▲	▲		PG, AUGC, AUIC: ▲; PI: NS	Lykkegaard és mtsai, 2008
hooded-Lister	2	ip	28	NS					Fell és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	1,2	po	30	▲					Arjona és mtsai, 2004

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulínérzékenység	Referencia
Wistar	8	po	33	▲	NS				Albaugh és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	8	po	33	▲	▲				Albaugh és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	2	po	56	▲	▲	▲	▼		Raskind és mtsai, 2007
Sprague-Dawley	1,5	po	84	▲					Weston-Green és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	1,5	po	84	▲	▲	NS	NS		Han és mtsai, 2008

### KLOZAPIN

Sprague-Dawley	10	op	11	NS	NS				Choi és mtsai, 2007
Han-Wistar	0,25	ip	12	NS					Cooper és mtsai, 2008
Han-Wistar	0,5	ip	12	▼					Cooper és mtsai, 2008
Han-Wistar	1	ip	20	NS	NS	NS		PG, PI: NS	Cooper és mtsai, 2008
Han-Wistar	2	ip	20	NS	NS	NS		PG, PI: NS	Cooper és mtsai, 2008
Han-Wistar	4	ip	20	NS	NS	▲		PG, PI: NS	Cooper és mtsai, 2008
Wistar	6	ip	21	▼					Cooper és mtsai, 2008
Wistar	12	ip	21	▼					Cooper és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	20	po	28	▲		▲		PG, PI: ▲	Sondhi és mtsai, 2006

### RISZPERIDON

Wistar	0,5	sc	12	▲	▲	NS		AUGC, AUC: NS	Baptista és mtsai, 2002
Wistar	0,5	sc	12	▲	▲	▲			Baptista és mtsai, 2004
Wistar	0,125	sc	16	▲	▲				Baptista és mtsai, 2002
Wistar	0,25	sc	16	▲	▲				Baptista és mtsai, 2002
Wistar	0,5	sc	16	▲	▲				Baptista és mtsai, 2002
hooded-Lister	0,5	ip	21	NS	NS	NS	▼	FPG: ▼; FPI: NS	Fell és mtsai, 2007
hooded-Lister	0,5	ip	21	▲	NS	▲			Fell és mtsai, 2005b
hooded-Lister	0,1	ip	21	▲	▲				Fell és mtsai, 2004
hooded-Lister	0,5	ip	21	▲	▲				Fell és mtsai, 2004
hooded-Lister	1	ip	21	▲	NS				Fell és mtsai, 2004
hooded-Lister	0,5	ip	28	NS					Fell és mtsai, 2008

### ZIPRAZIDON

Sprague-Dawley	4	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	12	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2006
Sprague-Dawley	20	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2006
hooded-Lister	2,5	ip	21	NS	NS	NS	▼	FPG, FPI: NS	Fell és mtsai, 2007
hooded-Lister	2,5	ip	21	NS	NS	NS			Fell és mtsai, 2005b
hooded-Lister	2,5	ip	28	NS					Fell és mtsai, 2008

Fajta	Dózis (mg/kg)	Adásmód	Időtartam (nap)	Testsúly	Táplálékfelvétel	Adipozítás	Lokomotor aktivitás	Glükóztolerancia és inzulínérzékenység	Referencia
hooded-Lister	1	ip	28	NS	NS				Fell és mtsai, 2005a
hooded-Lister	2,5	ip	28	▲	NS				Fell és mtsai, 2005a
Sprague-Dawley	20	po	63	▼	NS	NS	▼		Park és mtsai, 2012

## ARIPIRAZOL

Wistar	4	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Wistar	8	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Wistar	16	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	4	po	7	NS					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	8	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	16	po	7	▲					Kalinichev és mtsai, 2005
Sprague-Dawley	2,25	po	7	NS					Weston-Green és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	2,25	po	7	NS	NS	NS	NS		Han és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	2,25	po	84	NS					Weston-Green és mtsai, 2008
Sprague-Dawley	2,25	po	84	NS	NS	NS	NS		Han és mtsai, 2008

### 2. táblázat. Nőstény AAP patkánymodellek.

po: orális adásmód; ip: intraperitoneális adásmód; sc: szubkután adásmód; op: ozmotikus minipumpa; ■: zsírdús táppal etetett állatok.

NS: nincs szignifikáns különbség; ▲: szignifikáns emelkedés ( $p < 0.05$ ); ▼: szignifikáns csökkenés ( $p < 0.05$ ).

PG: plazma glükózszint; PI: plazma inzulinszint; FPG: éhgyomri plazma glükózszint; FPI: éhgyomri plazma inzulinszint; HGP: hepatikus glükóztermelés; GIR: glükóz infúziós ráta; AUGC: glükóz görbe alatti terület; AUIC: inzulín görbe alatti terület.

A GIR és HGP a HEGC, az AUGC és AUIC az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) során kapott paraméter.

## Az atípusos antipszichotikumok okozta metabolikus mellékhatások lehetséges mechanizmusai

Az atípusos antipszichotikumok hatástani szempontból rendkívül heterogén csoport. Számos receptorhoz képesek kötődni, vegyületenként eltérő affinitással, például a dopamin, szerotonin, hisztamin, adrenerg és a muszkarin típusú acetil-kolin receptorokhoz (3. táblázat). Kétségtelen, hogy az első generációs antipszichotikumoktól eltérő terápiás profiljuk is ennek a változatosságnak köszönhető, viszont metabolikus mellékhatásaik mögött is nagy valószínűséggel különböző affinitási mintázatuk állhat.

	Klozapin	Olanzapin	Riszperidon	Kvetiapin	Ziprazidon	Aripiprazol
D <sub>2</sub>	+	++	+++	+	+++	+++
D <sub>3</sub>	+	++	+++	+	+++	+++
5-HT <sub>1A</sub>	+		+	+	++	+++
5-HT <sub>2A</sub>	++	+++	++++	++	++++	++
5-HT <sub>2C</sub>	++	++	++	+	++	++
5-HT <sub>7</sub>	++	+	+++	++	+++	+++
α <sub>1</sub>	+++	++	+++	+++	++	++
M <sub>1</sub>	+++	++		++		
M <sub>3</sub>	++	++		++		
H <sub>1</sub>	+++	+++	++	+++	++	++

**3. táblázat.** Az atípusos antipszichotikumok receptor affinitás profiljai.

+: gyenge affinitás (100 nM >Kd < 1000 nM); ++: közepes affinitás (10 nM >Kd < 100 nM); +++: erős affinitás (1 nM >Kd < 10 nM); ++++: nagyon erős affinitás (Kd < 1 nM)

Forrás: Matsui-Sakata és mtsai, 2005

A fent felsorolt neurotranszmitter-rendszerek mindegyike részt vesz az energiaegyensúly szabályozásában, így a különböző kutatócsoportok először az atípusos antipszichotikumok receptor-affinitása és mellékhatásaik súlyossági foka között próbáltak kapcsolatot találni. Számos receptor altípussal sikerült korrelációt kimutatni. Kroeze Allison testsúly adatai alapján (Allison és mtsai, 1999) a H<sub>1</sub>, α<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> és 5-HT<sub>6</sub> affinitás és a testsúlyváltozás között talált szignifikáns kapcsolatot (Kroeze és mtsai, 2003), de a H<sub>1</sub> affinitás esetében volt a legjelentősebb a korreláció. Egy másik vizsgálat a H<sub>1</sub> és a muszkarin típusú acetyl-kolin receptorok között mutatott ki összefüggést (Matsui-Sakata és mtsai, 2005). Megjegyzendő azonban, hogy a fenti tanulmányok affinitás adatokat vettek alapul, mely nem tesz különbséget agonisták, antagonisták és inverz agonisták között, valamint ilyen széles hatásspektrum mellett valószínű, hogy a változatos mellékhatás fenotípusok nem egy, hanem több receptor hatás eredőjeként alakulnak ki.

A D<sub>2</sub> receptor szerepét bizonyítja, hogy bizonyos mértékben minden antipszichotikum okoz elhízást, még azok is, melyek más receptorokhoz csak elhanyagolható mértékben kötődnek (Allison és mtsai, 1999). A dopamin fontos szerepet játszik a jutalmazási folyamatokban, és az energiaegyensúly fenntartásáért felelős rendszerekkel kapcsolatban áll (Figlewicz és mtsai, 2003, Hommel és mtsai, 2006). Centrálisan adott inzulin infúzió növeli a dopamin visszavételéért felelős transzporter fehérje expresszióját, ezáltal gátolva a dopaminerg jelátvitelt (Figlewicz és mtsai, 1994), míg a leptin az agyban képes csökkenteni a dopaminerg neuronok tüzelési frekvenciáját (Hommel és mtsai, 2006). Dopamin transzporter-knockout

egerek dopaminszintje 70%-kal magasabb, és hiperfágiát mutatnak, emellett az édes táplálék megszerzésére motiváltabbak, mint vad típusú társaik (Pecina és mtsai, 2003). Az atípusos antipszichotikum kezelés okozta inzulin- és leptinrezisztencia az agyban kórosan megnövelheti a dopaminerg átvitelt, és fokozódhat a táplálékszerzési vágy, ami hiperfágiához és elhízáshoz vezet.

Az 5-HT<sub>2C</sub> receptorokat számos olyan vegyület antagonizálja (triciklikus antidepresszánsok, atípusos antipszichotikumok), melyek elhízást okoznak. Erre a receptor altípusra mutáns egerek hiperfágiát és szignifikáns súlygyarapodást mutatnak (Tecott és mtsai, 1995). A krónikus olanzapin kezelés az agyban az 5-HT<sub>2C</sub> és 5-HT<sub>2A</sub> receptorok downregulációját okozta, melyek közül csak az 5-HT<sub>2A</sub> szintje állt vissza részben a kezelés abbahagyása után (Huang és mtsai, 2006). Klozapin hatására csökken az 5-HT<sub>2C</sub> és 5-HT<sub>2A</sub> receptor expresszió a hipotalamuszban, és az agy több területén (Huang és mtsai, 2007). Az 5-HT<sub>2A</sub> lehetséges metabolikus szerepére utal, hogy egészséges önkéntesekben ennek a receptor típusnak a szelektív antagonizmusa perifériás inzulinrezisztenciát hozott létre (Gilles és mtsai, 2005), míg serkentése hipofágiát okoz (Hewitt és mtsai, 2002). Érdeemes megjegyezni, hogy a ziprazidon és aripiprazol, a két legcsekélyebb metabolikus mellékhatással rendelkező atípusos antipszichotikum is nagy affinitással kötődik az 5-HT<sub>2C</sub> és 5-HT<sub>2A</sub> receptorokhoz. Ez a tény nem feltétlenül jelenti azt, hogy a fenti receptor altípusok nem játszanak jelentős szerepet a második generációs antipszichotikumokkal kapcsolatos mellékhatásokban. A ziprazidon és aripiprazol hatékonyan csökkenti az olanzapin okozta hiperfágiát (Snigdha és mtsai, 2008), így valószínű, hogy az 5-HT<sub>2C</sub> és 5-HT<sub>2A</sub> receptorokon nem antagonistá hatást fejtenek ki, esetleg egyéb tulajdonságaikkal kompenzálják.

A hisztamin számos területen befolyásolja az energiaháztartást. A korrelációs vizsgálatok a H<sub>1</sub> affinitással kapcsolatban mutatták ki a legerősebb összefüggést (Kroeze és mtsai, 2003, Matsui-Sakata és mtsai, 2005). A H<sub>1</sub> receptor centrális gátlása szedációt vált ki, ami hozzájárulhat a pozitív energiamérleg kialakulásához. A H<sub>1</sub> KO egerekben a leptin anorexigén és termoregulációs hatásai is jelentősen romlanak (Masaki és mtsai, 2001, Morimoto és mtsai, 1999). Olanzapin hatására a H<sub>1</sub> receptor és a hőtermelésben fontos szerepet játszó termogenin fehérje expressziója is csökken (Han és mtsai, 2008, Stefanidis és mtsai, 2009). Fontos továbbá a hisztamin gátló hatása az AMPK enzimre. Atípusos antipszichotikumok hatására megnő az AMPK szintje a hipotalamuszban (Kim és mtsai, 2007). Az AMPK fokozza az ATP-termelő folyamatokat, az étvágyfokozó szignálok serkentik (Lopez és mtsai, 2008), az anorexigén vegyületek (inzulin, leptin, Minokoshi és mtsai, 2004) gátolják a működését. Ezáltal lehetséges, hogy az AMPK serkentésével az atípusos antipszichotikumok egyfajta negatív energiamérleg

látszatát keltik, és ezzel arra készítetik a szervezetet, hogy több táplálékot vegyen fel, és csökkentse energialeadást.

Bár nem akkora affinitással, mint a  $D_2$ ,  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2C}$  és  $H_1$  receptorokhoz, az olanzapin jól kötődik a muszkarin típusú  $M_3$  receptorhoz, a klozapin pedig különösen nagy potenciállal kapcsolódik ehhez az altípushoz (Matsui-Sakata és mtsai, 2005). Egy vizsgálat az  $M_3$  affinitást találta a legjobb prediktornak az atípusos antipszichotikumok okozta T2DM kialakulásában (Silvestre és Prous, 2005). A  $M_3$  receptorok nagyon fontos szerepet töltenek be a kolinerg aktivitásra kialakuló inzulinválaszban. Az olanzapin és klozapin szignifikánsan gátolta a kolinerg agonista karbakol indukálta inzulinfelszabadulást in vitro körülmények között, míg a riszperidon és a ziprazidon nem hozott létre ilyen hatást (Johnson és mtsai, 2005). A vizsgálatban egyik antipszichotikum sem befolyásolta a glükóz infúzió hatását az inzulinszekrécióna az izolált szigetsejtekben. Krónikus olanzapin kezelés hatására kutyákban jelentős hepatikus inzulinrezisztencia alakult ki (Ader és mtsai, 2005). A kísérletben használt kutyák glükózterhelésre csökkent inzulinválaszt mutattak, ami arra utal, hogy olanzapin hatására károsodtak azok az elsősorban kolinerg idegi mechanizmusok, melyek elősegítik a  $\beta$ -sejtek adaptálódását az inzulinrezisztenciához, így T2DM alakulhat ki.

Számos atípusos antipszichotikum kötődik nagy affinitással adrenerg receptorokhoz (Roth és mtsai, 2004), és az  $\alpha_{1A}$  affinitás és az obezitogén hatás között pozitív korreláció van (Kroeze és mtsai, 2003). Az  $\alpha_1$  antagonistá prazosin hiperglikémiát vált ki, és noradrenalin-visszavétel gátlóval csökkenthető az olanzapin terápiával kapcsolatos elhízás (Poyurovsky és mtsai, 2003). Azonban nehéz párhuzamot vonni az atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásai és adrenerg affinitásuk között. Az  $\alpha_1$  receptor mellett számos antipszichotikum kötődik az  $\alpha_2$  receptorhoz, mely elsősorban preszinaptikusan foglal helyet, így annak gátlása az adrenerg transzmisszió erősödését okozza (Altman és mtsai, 1999). Az adrenerg  $\beta_3$  receptorok a zsírszöveten és a hasnyálmirigy  $\beta$  sejtjein expresszálódnak, serkentik a lipolízist és a termogenezist (Basile és mtsai, 2001). A receptor altípus polimorfizmusát leírták elhízásban, és a  $\beta_3$  agonisták csökkentik a testsúlyt (Fujisawa és mtsai, 1998, Thomas és mtsai, 2000). Néhány atípusos antipszichotikum  $\beta_3$  antagonistá hatást fejt ki, ezáltal is befolyásolhatja az energiaegyensúlyt (Basile és mtsai, 2001).

Az inzulinszekrécióna egyik legfontosabb kiváltó tényezője a vércukorszint emelkedése. Hiperglikémiás clamp körülmények között az olanzapin nem befolyásolta a  $\beta$ -sejtek inzulinszekréciónát (Sowell és mtsai, 2002), és in vitro kísérletben is csak antikolinerg mechanizmussal gátolta az inzulinfelszabadulást (Johnson és mtsai, 2005). Ugyanakkor kimutatták, hogy izolált vázizomsejtekben az olanzapin képes gátolni az inzulin jelátviteli

folyamatait (Engl és mtsai, 2005), így a közvetlen hatás is valószínű, azonban feltehetően sokkal nagyobb súlyúak azok az indirekt hatások (antiszerotonin, antikolinerg hatás, elhízás, leptinrezisztencia), melyek az inzulinérzékenység csökkentése irányába hatnak.

Az adipocitákban termelődő leptin az étvágy szabályzásban és a termoregulációban vesz részt, valamint csökkenti az inzulinszekréciót. Elhízásban plazmaszintje emelkedett, ennek ellenére gyakran hatásának csökkenése, leptinrezisztencia figyelhető meg (Heymsfield és mtsai, 1999, Hukshorn és mtsai, 2000). Érdekes, hogy olyan állatokban, melyek téli álmatalszanak, csak a téli időszakban hatékony a leptin, amikor szintje viszonylag alacsony a szervezetben, míg nyáron, amikor magas plazmaszintet ér el a táplálék bősége miatt, hatástalan (Rousseau és mtsai, 2003). Ezt figyelembe véve a modern civilizációs környezet egyfajta állandó nyárnak tekinthető, ahol a táplálék az év minden szakában rendelkezésre áll, és emiatt egyfajta természetes leptinrezisztencia alakul ki. Az atípusos antipszichotikum kezeléssel kapcsolatban számos tanulmány a leptinszint emelkedéséről számolt be (Bromel és mtsai, 1998, Kraus és mtsai, 1999, Perez-Iglesias és mtsai, 2008). Mivel a leptin a zsírszövet mennyiségével arányosan termelődik, a tapasztalt emelkedés az elhízás következménye is lehet, bár van olyan eset is, ahol az atípusos antipszichotikum testsúlyváltozástól függetlenül növelte a leptin szintet (Albaugh és mtsai, 2011b). A második generációs szerekkel kezelt betegekben megfigyelhető leptinrezisztenciának több oka lehet: az antihisztamin hatás (Masaki és mtsai, 2001, Morimoto és mtsai, 1999) és az AMPK enzim aktivitásának fokozása (Kim és mtsai, 2007) mellett a leptin szignalizáció károsodása is elképzelhető (Bjorbaek és mtsai, 1999, Bjorbaek és mtsai, 1998).

Kevés adat áll rendelkezésre a táplálékfelvétel során felszabaduló, anorexigén gasztrointesztinális peptidekről. Ezek a vegyületek az emésztéssel felszívódó tápanyagok hatására termelődnek, szabályozzák a bélmotilitást és az emésztőenzimek elválasztását, és fontos integrációs funkciót valósítanak meg a központtal. Egészséges önkéntesekben 8 napos olanzapin kezelés nem befolyásolta a CCK, PP, PYY és GLP-1 szintet (Vidarsdottir és mtsai, 2010). Van der Zwaal nem talált változást akut olanzapin mellett a poszprandiális CCK, GLP-1, PYY és amilin szintekben, ugyanakkor az akut kezelés mellett adott CCK-8 kismértékben csökkentette a first meal size-t, ami arra is utalhat, hogy az olanzapin akut hatása független a CCK útvonalaktól (van der Zwaal és mtsai, 2012a). Olanzapin és klopazapin hatására a táplálkozási mintázat gyakran úgy változik, hogy a kísérleti állat egyszerre többet eszik, de az étkezések frekvenciája csökken (Davoodi és mtsai, 2009, van der Zwaal és mtsai, 2010). Ez a jelenség párhuzamot mutat a CCK-1 receptor hiányos patkányok étkezési szokásaival (Moran és mtsai, 1998), emellett érdemes megjegyezni, hogy skizofrén betegekben a CCK-2 receptor polimorfizmusát mutatták ki (Tiwari és mtsai, 2010).

Az étvágynövelő hatású, periférián termelődő ghrelin különös tendenciát mutat az atípusos antipszichotikum kezelés mellett. A hat hónapnál rövidebb klinikai vizsgálatok szignifikáns csökkenésről (Hosojima és mtsai, 2006, Popovic és mtsai, 2007, Togo és mtsai, 2004), míg az egy éves tanulmányok szignifikáns emelkedésről számoltak be (Esen-Danaci és mtsai, 2008, Perez-Iglesias és mtsai, 2008). Hasonló tendenciák figyelhetők meg preklinikai téren is (Zhang és mtsai, 2013). Ennek a jelenségnek a hátterében az atípusos antipszichotikum terápia korai szakaszában kialakuló hiperleptinémia állhat, mely a ghrelinnel reciprok kapcsolatban áll. Később, ahogy a kezelés metabolikus mellékhatásai előrehaladnak, és leptinrezisztencia alakul ki, a ghrelin szint is nő.

## Célkitűzések

Az atípusos antipszichotikumok metabolikus mellékhatásainak patomechanizmusát kutató erőfeszítések elsősorban azok központi idegrendszeri támadáspontjait vizsgálták, míg a perifériás hatásokról, különösen a gasztrintesztinális peptidek lehetséges szerepéről nagyon keveset tudunk. Az olanzapin és klozapin kezeléssel kapcsolatos táplálkozásmintázati eltérések nagyon hasonlóak a CCK-1 receptor deficiens patkányokban megfigyelhető változásokhoz.

Első célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy vajon a CCK-1 receptor mediált folyamatok szerepet játszanak-e a krónikus klozapin kezeléssel kapcsolatos elhízásban és inzulinrezisztenciában. Kísérletünkhöz genetikailag CCK-1 receptor hiányos patkányokat alkalmaztunk, és azok egészséges párjait használtuk kontrollként. Tudomásunk szerint ezeken a vonalakon eddig atípusos antipszichotikum tanulmány nem készült.

Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai igazolták a CCK hatását a posztprandiális inzulinérzékenyítő mechanizmusban. Megfigyeléseink azt is bizonyították, hogy egyszeri olanzapin kezelés hatására a MIS nem károsodik, valamint azt, hogy a táplálékfelvétel során felszabaduló gasztrintesztinális peptidek szintje nem változik. Második célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy vajon az egyszeri dózissal szemben a krónikus kezelés alatt is megtartott marad-e az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus, továbbá, hogy milyen módon változik a gasztrintesztinális peptidek éhgyomri és posztprandiális szintje a kezelés végére. Kísérletünket izotópos technikával kiegészítve a hepatikus inzulinrezisztencia mértékét is meg kívántuk határozni.

# **Anyagok és módszerek**

## **Etikai engedélyek**

Vizsgálataink során minden állatkísérletet a laboratóriumi állatok védelméről és használatáról szóló rendelkezéseinek és az azokkal összhangban lévő, a Debreceni Egyetem helyi etikai irányelveinek a betartásával végeztük (08/2007/DE MÁB&16/2007 DE MÁB).

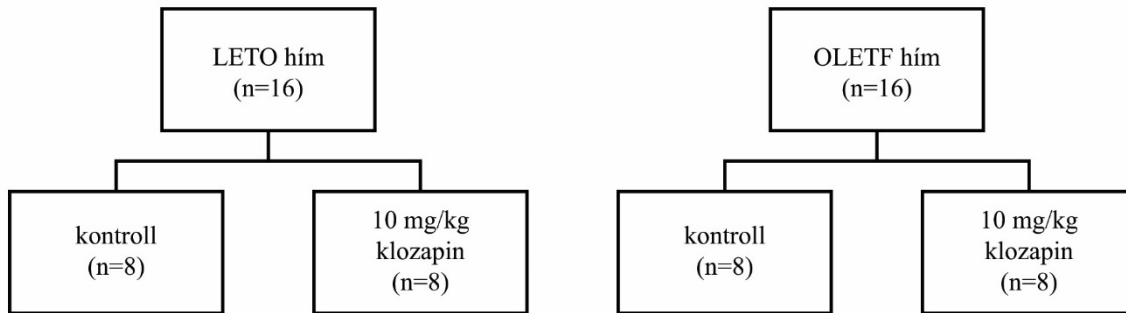
## **Krónikus klozapin kezelés metabolikus hatásainak vizsgálata CCK-1 receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty patkányon**

### **Kísérleti állatok**

A kísérleteket hím Long Evans Tokushima Otsuka (LETO) és Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) patkányokon végeztük (az állatok a japán Tokushima Institute ajándékai voltak). A patkányokat intézetünk kísérleti állatházában tartottuk, 22-24°C közötti hőmérséklet és 50-70% relatív páratartalom mellett. A megvilágítás 12 óránként váltakozó világos/sötét periódusokból állt. Az állatokat egyedileg elkülönítve metabolikus ketrecekbe helyeztük (3701M081, Tecniplast Corp., Buguggiate, Olaszország), és a 25 napos kísérleti periódus alatt ad libitum szabvány laboratóriumi tápot (S8106-S011 SM R/M-Z+H, ssniff Spezialdiäten GmbH, Németország) és csapvizet kaptak.

### **Kezelési protokoll**

Egy hetes akklimatizációs időszak után a LETO és OLETF állatokat két-két csoportba osztottuk (csoportonként n=8) (6. ábra). Egy LETO és egy OLETF csoport napi 10 mg/kg klozapint (Sigma-Aldrich Magyarország Kft., Budapest, Magyarország) kapott szájon át 25 napon keresztül, a másik két csoport kontrollként szolgált, és a klozapin oldószerét kapta. A napi gyógyszer/oldószer beadás a sötét periódus kezdete előtt egy órával történt. A klozapint 25 µl 1.2 M-os HCl-ban oldottuk fel, majd 0.9%-os NaCl oldattal tovább hígítottuk. Az oldat pH-ját 1 M-os NaOH-dal 5.5 körüli értékre állítottuk be. A klozapin oldatot 1 ml/kg végtérfogatban, orális szondán keresztül adtuk be.



6. ábra. A kísérleti állatok csoportkiosztása.

## Metabolikus mérések

A kísérleti állatok testsúlyát, táp- és vízfogyasztását, valamint a széklet- és vizeletürítést metabolikus ketrec segítségével, hétköznapokon naponta mértük, a hétfégi változásokat a pénteki és hétfői adatok különbségét átlagolva határoztuk meg.

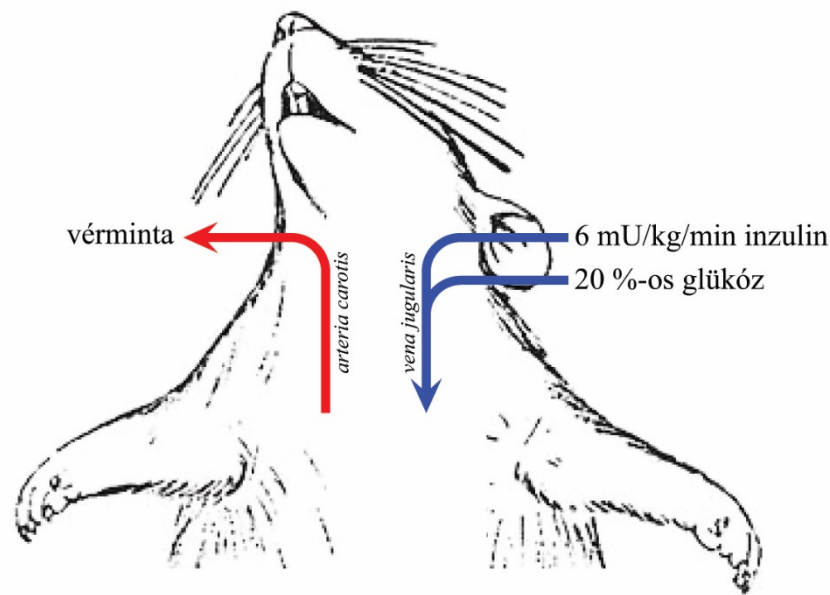
A napi tápfogyasztás mellett a gyógyszerbeadást követő első étkezés (first meal) időtartamát, illetve az az alatt elfogyasztott táp mennyiségét is meghatároztuk. Erre a kezelés 21. napján került sor. Az állatok elől elvettük a tápot, és 6 óra múlva szájon át klozapint/oldószeret kaptak a kísérleti protokollnak megfelelően. 2 órával a gyógyszerbeadás után a tápot visszaadtuk, és video megfigyelő rendszeren keresztül figyeltük a táplálkozási viselkedést és a tápfogyasztást. A first meal során elfogyasztott táp tömegét (first meal size, FMS) és a first meal időtartamát (first meal duration, FMD) van der Zwaal ajánlása alapján határoztuk meg (van der Zwaal és mtsai, 2012b): egy étkezésnek vettük, amelyben az állat legalább 1 kcal tápot fogyasztott, és a táplálkozási mintázatban nem volt öt percnél hosszabb szünet. A 6 órás éheztetés miatt a 21. napi metabolikus méréseket mellőztük.

A first meal mérést követően a kezelési protokollt tovább folytattuk a kísérleti időszak végéig. Az utolsó metabolikus mérés az inzulinérzékenység meghatározást megelőző napon történt (24. nap), ugyanis a kísérlethez szükséges 16 órás éheztetés miatt az állatok körülbelül 20 g testsúlyt veszítettek a kísérleti napra.

A táplálkozási hatékonyságot úgy határoztuk meg, hogy a testsúlyváltozást elosztottuk az utolsó 24 órában elfogyasztott táp tömegével (Arjona és mtsai, 2004).

A kísérletek végén az állatokat az arteria carotison keresztül elvéreztettük. A vérmintákat centrifugálás (10000g 2 percig 4°C-on) után -70°C-on tároltuk további mérésekig. Az adipozitás meghatározásához a perirenális, intraabdominális és epididimális fehér zsírszövetet eltávolítottuk, súlyukat lemértük, és százalékos formában, a testsúlyhoz viszonyítva ábrázoltuk.

## Az inzulinérzékenység meghatározása



7. ábra. A hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp sematikus felépítése.

A teljes test inzulinérzékenységének meghatározására hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp (HEGC) technikát alkalmaztunk (Peitl és mtsai, 2010). Az állatokat egy éjszakán át éhezettük, majd 50 mg/kg intraperitoneálisan adott tiopentállal elaltattuk őket (Thiopental Sandoz®, Sandoz Pharmaceutical PLC, Svájc). A műtét és a kísérlet alatt az állatokat fűthető műtőasztalon tartottuk, mely 37-37.5°C maghőmérsékletet biztosított. A nyak ventrális oldalán hosszirányú bemetszés után feltárt tracheába polietilén csövet vezetünk a spontán légzés biztosítása érdekében. A bal vena jugularis két ágába és arteria carotisba kanült helyeztünk.

30 perc stabilizációs periódust követően az egyik intravénás kanülon keresztül inzulin (Humulin R®, Eli Lilly, Indianapolis, IN, Egyesült Államok) infúziót indítottunk 6 mU/kg/min sebességgel, a másik kanülon keresztül 20 %-os glükóz infúziót kezdtünk adagolni (7. ábra). A kísérlet folyamán a glükóz infúzió sebességét úgy szabályoztuk, hogy a vércukorszint az euglikémiás tartományban ( $5.5 \pm 0.5$  mmol/l) maradjon. A vércukorszintet vércukormérővel (Accu-Chek, Roche Diagnostics, Budaörs, Magyarország) határoztuk meg az artériás kanülon keresztül 5-10 percenként vett vérmintákból. Az éhgyomri és az egyensúlyi inzulinszint meghatározásához vérmintákat gyűjtöttünk az inzulin infúzió indítása előtt, és az egyensúlyi állapotban (0.5 ml, 20  $\mu$ l EDTA és 10  $\mu$ l Trasylo; Bayer, Leverkusen, Németország). A mintákat centrifugáltuk (Centrifuge 5415R, Eppendorf GmbH, Németország, 10000g 2 percig 4°C-on), és a felülúszókat -70°C-on tároltuk a későbbi mérésig.

## Számított paraméterek

### *Glükóz infúziós ráta*

A HEGC során, általában az inzulin infúzió indítását követő 90. perc körül beáll egy legalább 30 percig tartó egyensúlyi (steady state) állapot, mely alatt a vércukorszint stabilizálódik, és a glükóz infúziós sebességet nem, vagy csak minimális mértékben kell változtatni az euglikémia fenntartásához. A steady state állapot alatti átlagos glükóz infúziós sebességgel (GIR) jellemezhetjük a teljes test inzulinérzékenységét. Feltételezve, hogy a külső inzulinbevitel leállítja a máj glükóztermelését, a GIR az inzulinszenzitív perifériás szövetek – elsősorban a vázizom és a zsírszövet – glükózfelvételével egyenlő (DeFronzo és mtsai, 1979).

### *Inzulinérzékenységi index*

Ha a külső inzulin infúzió nem képes teljesen lecsökkenteni a máj glükóztermelését (pl. hepatikus inzulinrezisztencia esetén), akkor steady state alatt a perifériás szövetek nemcsak a külsőleg beadott, hanem a májból felszabaduló glükózt is felveszik. Ez esetben a GIR nem jellemzi megfelelően a teljes test inzulinérzékenységét, ezért az inzulinérzékenységi indexet (ISI) helyesebb alkalmazni. Az ISI-t a GIR és a steady state plazma inzulin koncentráció hányadosaként számítjuk (DeFronzo és mtsai, 1979):

$$\text{ISI} = \frac{\text{glükóz infúziós ráta}}{\text{steady state plazma inzulinszint}}$$

### *Az inzulin metabolikus clearance rátája*

Inzulinrezisztencia esetén kompenzatórikus hiperinzulinémia fejlődik ki. Ez úgy lehetséges, hogy vagy megemelkedik az inzulinszekréció, vagy az inzulin szervezetből történő eltávolítása (metabolic clearance rate of insulin, MCRI) csökken le. Az MCRI-t úgy számoljuk, hogy az inzulin infúzió sebességét elosztjuk a steady state és az éhgyomri plazma inzulinszint különbségével (DeFronzo és mtsai, 1979):

$$\text{MCRI} = \frac{\text{inzulin infúziós ráta}}{\text{steady state plazma inzulinszint} - \text{éhgyomri plazma inzulinszint}}$$

## HOMA-IR

A HOMA-IR index az éhgyomri inzulinrezisztenciát jellemző adat. Úgy képezzük, hogy a mmol/l-ben megadott éhgyomri vércukorszint és a mU/l-ben megadott éhgyomri plazma inzulinszint szorzatát elosztjuk 22.5-tel:

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{éhgyomri plazma glükózszint} * \text{éhgyomri plazma inzulinszint}}{22.5}$$

## RNS extrakció és reverz transzkripció

A HEGC végeztével a patkányokat elvéreztettük, koponyájukat felnyitottuk, agyukat eltávolítottuk, és a hipotalamuszt kimetsztük. Az RNS-t RNEasy Mini Kit-tel (Qiagen, Hilden, Németország) vontuk ki a hipotalamuszból a gyártó leírása szerint. Az RNS-minták tisztaságát etidium-bromiddal festett agaróz gélelektroforézissel ellenőriztük, a 18S és 28S sűrűségű rRNS sávokat UV-fény alatt azonosítottuk. A teljes RNS koncentrációt SmartSpec™ Plus Spectrophotometer-rel (Bio-Rad, Hercules, Egyesült Államok) határoztuk meg. A DNázissal kezelt teljes RNS (2 µg) reverz transzkripciója random primerek és Superscript™ II RNase H-Reverse Transcriptase (Invitrogen Life Technologies, Karlsruhe, Németország) segítségével a korábbiakban leírt módon történt (Varga és mtsai, 2007).

## TaqMan® assay alapú real-time PCR

A target gének (CCK1- és CCK2-receptor) mRNA expresszióját real-time PCR technikával, TaqMan® Gene Expression Assays és ABI PRISM® 7900 HT Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, Egyesült Államok) segítségével határoztuk meg. A próbák 6-karboxi-fluoreszcein foszforamiditet tartalmaznak az 5' végen, a 3' végen pedig egy minor groove binderrel kapcsolódó nem fluoreszcens quencher. A CCK1 receptor TaqMan® Gene Expression azonosítója Rn00562164\_m1 volt, a CCK2 receptoré Rn00565867\_m1. A 18S rRNS háztartási gén expressziója szolgált belső kontrollként. A 18S rRNS-specifikus primert QPCRPrimer 1.2-vel készítettük. A 18S rRNS primer és a TaqMan próba szekvenciák a Structural Biology and Bioinformatics Group honlapján találhatóak (<http://fuel1.biochem.dote.hu/SBBG/>). A 18S rRNS oligonukleotid szekvenciáit a Bio-Science-től rendeltük meg (Budapest, Magyarország). A TaqMan PCR-t ABI 7900 Sequence Detectoron végeztük, a ciklusok beállításainál a gyártó ajánlását követve (50 °C 2 percig, 95

°C 10 percig, majd 40 ciklus: 15 másodperc 95 °C és 1 perc 60 °C). Egy wellben 10 µl PCR keverék volt, mely 2 x TaqMan Gene Expression Master Mix-ből, 4.5 µl cDNS templátból és vagy 0.5 µl TaqMan assay-ből (CCK1 vagy CCK2 receptorra), vagy 18S rRNS oligóból állt (500-500 nM forward és reverse primer és 100 nM próba), A TaqMan próba ugyanazon RT reakción belül történt a target (CCK1 és CCK2 receptor) és referencia génre (18S rRNS). Minden minta minden vizsgált génjét három példányban mértük, 384 lyukú plate-en. A reagensek esetleges kontaminációját nem ellenőriztük külön templátokkal. Az adatokat az ABI Sequence Detector programmal gyűjtöttük össze. A relatív expresszió meghatározása  $\Delta\Delta CT$  módszerrel történt (Livak és Schmittgen, 2001). Ennek megfelelően az adatokat a 18S rRNS referencia gén szintjére normalizálva, a kezeletlen LETO patkányokhoz viszonyítva fejeztük ki. Így a relatív expresszió mértéke a kontroll LETO állatokban 1 (100%) volt. Az RNS extrakciót és a PCR mérést Dr. Varga Angelika végezte.

## Radioimmunoassay (RIA) mérések

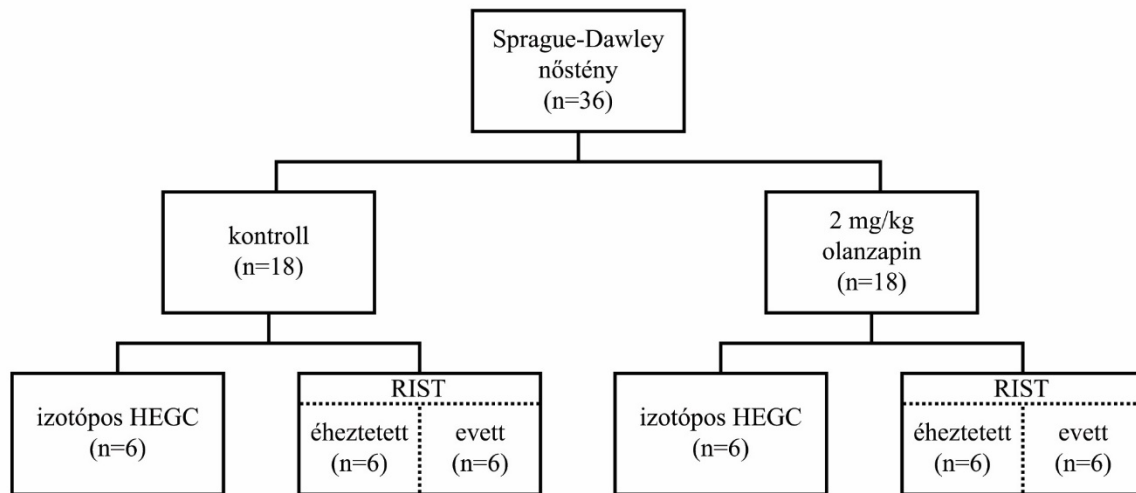
A plazma inzulinszintet radioimmunoassay eljárással, kereskedelmi forgalomban kapható inzulin RIA kit (RK 400 M, Izotóp Intézet Kft., Budapest, Magyarország) segítségével határoztuk meg. Az egy RIA-n belüli, illetve RIA-k közötti variabilitás kisebb volt, mint 5%. A RIA mérést Dr. Németh József végezte.

## **Krónikus olanzapin kezelés hatása az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmusra és a gasztrointesztinális peptidek szintjére nőtény Sprague-Dawley patkányon**

### Kísérleti állatok

A kísérlet során 36 nőtény Sprague-Dawley patkányt használtunk (Innovo Kft., Gödöllő, Magyarország). Az állatok érkezésük időpontjában 170-200 g súlyúak voltak. Intézetünk kísérleti állatházában 22-24 °C hőmérséklet és 50-70% relatív páratartalom mellett tartottuk őket, a megvilágítás 12 óránként váltakozó sötét/világos periódusokból állt. Az állatokat egyedileg elkülönítve, metabolikus ketrecben tartottuk (3701M081, Tecniplast Corp., Buguggiate, Olaszország), ad libitum szabvány laboratóriumi tápot (S8106-S011 SM R/M-Z+H, ssniff Spezialdiäten GmbH, Németország) és csapvizet kaptak.

## Csoportkiosztás



**8. ábra.** A kísérleti állatok csoportkiosztása.

Egy hét akklimatizációs időszakot követően az állatokat két fő csoportba osztottuk (8. ábra). 18 patkány a kontroll csoportba került, az állatok másik fele olanzapin kezelést kapott. A kezelési időszak végén a csoportokat véletlenszerűen további két-két alcsoportra osztottuk. Az egyik alcsoport állatai HEGC kísérletben kerültek felhasználásra (n=6), a többi állatot (n=12) gyors inzulinérzékenység tesztnek (rapid insulin sensitivity test, RIST) vetettük alá. A RIST alcsoportot még két részre osztottuk aszerint, hogy a kísérlet előtt kaptak-e enni, vagy nem (éheztetett és evett csoport, n=6-6). A két csoport közötti különbség az volt, hogy míg az éheztetett állatok a RIST-et megelőző 16 órában már nem kaptak enni, az evett állatok a RIST előtti két órában ad libitum ehettek.

## Kezelési protokoll

Mivel az olanzapin (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) felezési ideje patkányban rövidebb, mint az emberben (Aravagiri és mtsai, 1999, Callaghan és mtsai, 1999, Choi és mtsai, 2007, Kassahun és mtsai, 1997), a folyamatos, stabil plazmaszintet napi egyszeri, vagy kétszeri gyógyszerbeadással nem tudjuk biztosítani. Stabilitási okok miatt az ozmotikus minipumpa sem megfelelő erre a célra (van der Zwaal és mtsai, 2008), ezért az olanzapint az itatóvízben oldottuk fel van der Zwaal módszere alapján. Az olanzapint minimális mennyiségű, 1 M koncentrációjú sósavban oldottuk fel, és csapvízzel hígítottuk tovább. Az oldat pH-ját 1 M-os NaOH-dal állítottuk be 5.5 értékre (van der Zwaal és mtsai, 2010). Az ivóvízben oldott olanzapin mennyiségét folyamatosan változtattuk a napi vízfogyasztás és a testsúly alapján, hogy a napi

olanzapin bevitel 2 mg/kg legyen, a kontroll csoport csapvizet kapott. A kezelést 24 napig folytattuk. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy ez a viszonylag alacsony olanzapin dózis hatékonyan növeli a testsúlyt nőstény Sprague-Dawley patkányokban (Arjona és mtsai, 2004, Davoodi és mtsai, 2009, Weston-Green és mtsai, 2011), továbbá bizonyították, hogy ez az olanzapin dózis és beviteli mód a plazma olanzapin szintet a humán terápiás sávban tartja (Gao és mtsai, 1998).

## Metabolikus mérések

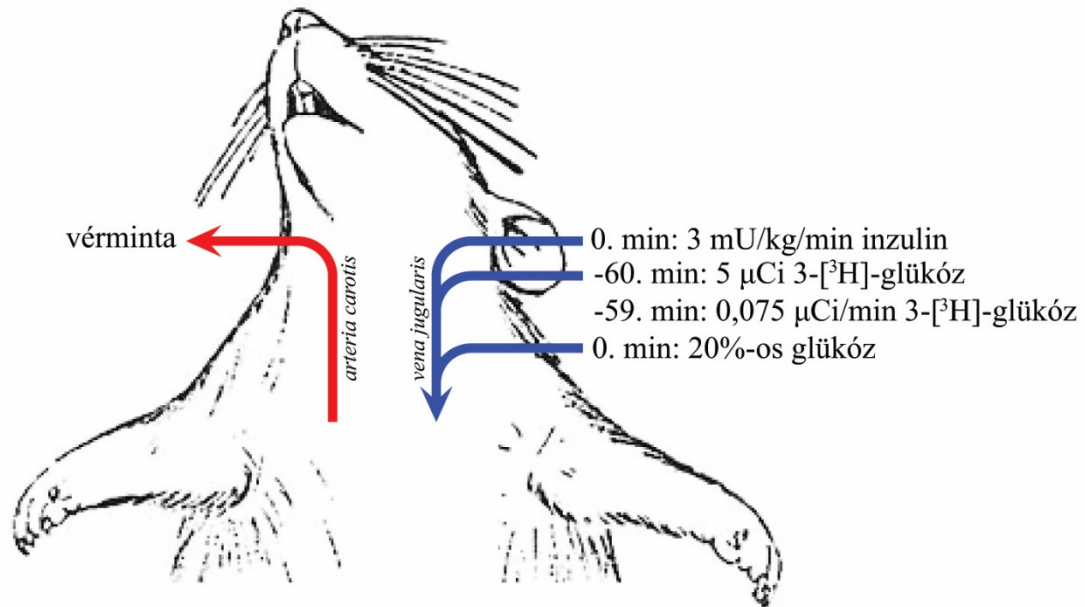
A napi táp- és vízfogyasztást, valamint a széklet- és vizeletürítést metabolikus ketrec segítségével mértük (3701M081, Tecniplast Corp., Buguggiate, Olaszország).

Az állatok testsúlyát naponta mértük a pontos olanzapin adagolás érdekében. Az első testsúlymérés alapján történt a csoportkiosztás, az utolsó napi testsúly adatok alapján állapítottuk meg az olanzapin kezelés hatását.

A kísérlet végén az állatokat az arteria carotison keresztül elvéreztettük, majd az intraabdominális és inguinális fehér zsírszövetet kimetszettük, azok súlyát lemértük. A teljes adipozitást a lemért zsírpárnák grammban megadott abszolút súlyaként, valamint a testsúlyhoz viszonyított százalékos adatként is kifejeztük.

## Az inzulinérzékenység meghatározása

A teljes test inzulinérzékenységét izotópos HEGC módszerrel határoztuk meg (9. ábra). Az állatokat egy éjszakán át éhezettük, majd 50 mg/kg intraperitoneálisan adott tiopentállal elaltattuk őket (Thiopental Sandoz®, Sandoz Pharmaceutical PLC, Svájc). A műtét és a kísérlet alatt az állatokat fűthető műtőasztalon tartottuk, mely 37-37.5°C maghőmérsékletet biztosított. A nyak ventrális oldalán hosszirányú bemetszést követően feltárt tracheába a spontán légzés biztosítása érdekében polietilén csövet vezetünk. A vérmintavételhez a bal oldali arteria carotisba egy, az intravénás infúziókhoz jobb és bal oldali vena jugularisok ágába összesen három kanült helyeztünk.



9. ábra. Izotópos hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp sematikus felépítése.

30 perc stabilizációs periódust követően ( $t=-60$ . perc) intravénásan tríciummal jelzett glükózt ( $3\text{-}[^3\text{H}]\text{-glükóz}$ , Perkin-Elmer, Waltham, Massachusetts, Egyesült Államok) kezdtünk el folyamatos infúzióban adagolni az éhgyomri hepatikus glükózprodukciónak (HGP) meghatározásához ( $5\ \mu\text{Ci}$  bolus 1 perc alatt, majd  $0.075\ \mu\text{Ci}/\text{min}$  a teljes kísérlet alatt). A  $t=0$ . percben indítottuk az inzulin (Humulin R®, Eli Lilly, Indianapolis, IN, Egyesült Államok) infúziót  $3\ \text{mU}/\text{kg}/\text{min}$  sebességgel, egy másik kanülön keresztül pedig  $20\ \%$ -os glükóz infúziót kezdtünk adagolni. A kísérlet folyamán a glükóz infúzió sebességét úgy szabályoztuk, hogy a vércukorszint az euglikémiás tartományban ( $5.5 \pm 0.5\ \text{mmol}/\text{l}$ ) maradjon. A vércukorszintet vércukormérővel (Accu-Chek, Roche Diagnostics, Budaörs, Magyarország) határoztuk meg az artériás kanülön keresztül 5-10 percenként vett vérmintákból. Az éhgyomri és az egyensúlyi inzulinszintet a  $t=-60$ . és a  $t=120$ . percben vett vérmintákból, az éhgyomri és az inzulin stimulált HGP-t a  $t=0$ . és a  $t=120$ . percben vett vérmintákból ( $0.5\ \text{ml}$ ,  $20\ \mu\text{l}$  EDTA és  $10\ \mu\text{l}$  Trasyol; Bayer, Leverkusen, Németország) határoztuk meg. A mintákat centrifugáltuk (Centrifuge 5415R, Eppendorf GmbH, Németország,  $10000g$  2 percig  $4^\circ\text{C}$ -on), és a felülúszókat  $-70^\circ\text{C}$ -on tároltuk a későbbi mérésig.

### Számított paraméterek

A GIR, ISI, MCRI és HOMA-IR számítása a fentebb ismertetett módon történt.

### *Hepaticus glükózprodukción*

Az éhgyomri HGP-t (bHGP) a t=0. percben vett vérmintákból határoztuk meg. Bazális állapotban a vérbe kerülő glükóz mennyisége (rate of appearance,  $R_a$ ) egyenlő a vérkeringésből távozó glükóz mennyiségével (rate of disappearance,  $R_d$ ). A bazális HGP-t úgy számítjuk, hogy a dpm/min-ben megadott 3-[ $^3\text{H}$ ]glükóz infúzió sebességét elosztjuk a plazma 3-[ $^3\text{H}$ ]glükóz specifikus aktivitásának és a testsúlynak a szorzatával:

$$\text{bHGP} = \frac{3 - [^3\text{H}] - \text{glükóz infúziós ráta}}{3 - [^3\text{H}] - \text{glükóz specifikus aktivitás} * \text{testsúly}}$$

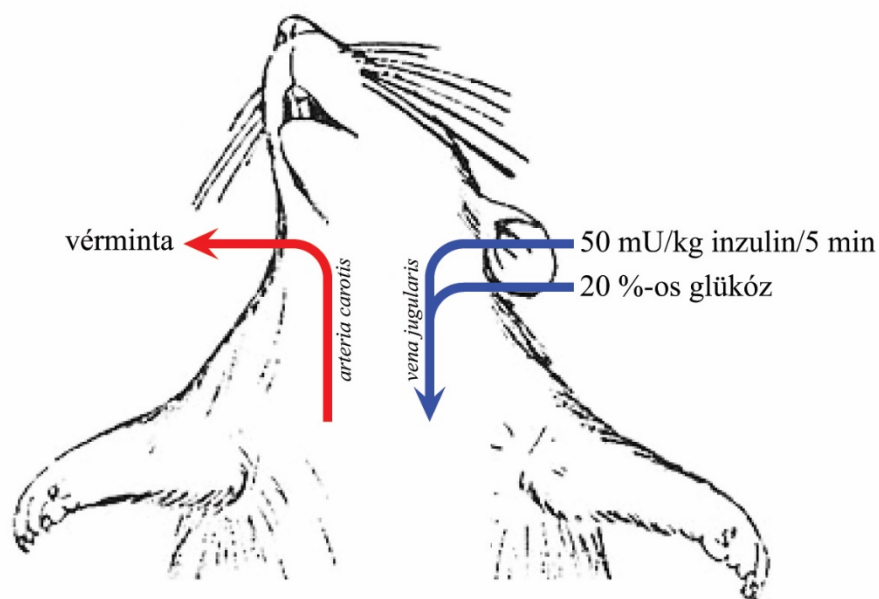
Az inzulin stimulált HGP (iHGP) meghatározása hasonló módon történt, de ilyenkor a  $R_a$  nem csak a máj glükóztermeléséből, hanem az intravénásan adott glükóz mennyiségéből is adódik. Emiatt a t=120. percben vett vérmintákból az iHGP-t úgy számítjuk, mint az éhgyomri HGP esetében, de levonjuk belőle a steady state állapotban adott GIR-t:

$$\text{iHGP} = \frac{3 - [^3\text{H}] - \text{glükóz infúziós ráta}}{3 - [^3\text{H}] - \text{glükóz specifikus aktivitás} * \text{testsúly}} - \text{GIR}$$

A plazma 3-[ $^3\text{H}$ ]-glükóz aktivitást  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -dal és  $\text{ZnSO}_4$ -dal precipitált mintákból mértük a [ $^3\text{H}$ ]-mal jelzett víz elpárologtatása után. A plazma glükóz aktivitásának mérését Dr. Németh József végezte.

### Gyors inzulinérzékenység teszt (RIST)

A RIST-et a posztprandiális inzulinérzékenység meghatározására alkalmaztuk a korábbi cikkeinkben leírt módon (Peitl és mtsai, 2009) (10. ábra). Az anesztézia indukció után (50 mg/kg tiopental ip.) az állatokat fűthető műtőasztalra helyeztük. A tracheát feltártuk és a behelyezett kanüllel biztosítottuk a szabad légzést. A vena jugularis ágaiba vezetett kanülon keresztül adtuk az inzulin és glükóz infúziót, az artériás kanül vérvételre szolgált.



10. ábra. A gyors inzulinérzékenység teszt sematikus felépítése.

30 perc stabilizációs időszakot követően az arteria carotison keresztül 5 percnként vett vérből vércukorszinteket határoztunk meg. Amikor három egymást követő vércukormérés eredménye stabil plazma glükózsintet mutatott, azt az átlagértéket kezdeti vércukorszintnek vettük. Ezután 50 mU/kg bolus inzulint (Humulin R®, Eli Lilly, Indianapolis, Indiana, Egyesült Államok) adtunk be 5 perc alatt intravénásan. Ezzel egyidőben indítottuk a 20%-os glükóz infúziót. A vércukorszintet 2 percnként ellenőriztük, és a glükóz infúziós sebességet úgy szabályoztuk, hogy tartsuk a korábban meghatározott kezdeti vércukorszintet. A beadott inzulin hatásának ellensúlyozásához szükséges összes glükózmennyiség (mg/kg-ban megadva) adta a RIST indexet, mely a teljes test inzulinérzékenységét jellemzi (Peitl és mtsai, 2009).

### Hormonszintek meghatározása

A lefagyasztott vérmintákból MILLIPLEX MAP Rat Metabolism Panel (RGT-88K-08, EMD Millipore Corp., Billerica, MA, USA) segítségével határoztuk meg az inzulin, aktív GLP-1, teljes GIP, PP, teljes PYY, aktív ghrelin, aktív amilin és leptin plazmaszintjét.

## **Statisztikai számítások**

Az eredményeket átlag  $\pm$  SD formátumban ábrázoltuk. A kiértékelés során, ahol lehetséges volt, párosított, vagy párosítatlan t-tesztet végeztünk, egyébként egyszempontos varianciaanalízist alkalmaztunk, melyet Bonferroni t-teszttel egészítettünk ki (Wallenstein és mtsai, 1980).

## Eredmények

### Krónikus klozapin kezelés metabolikus hatásainak vizsgálata CCK-1 receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty patkányon

A társszerzők hozzájárulása az eredményekhez

Dr. Szilvássy Zoltán és Dr. Peitl Barna állította össze a kísérleti protokollt.

A klozapin kezelést, a metabolikus méréseket, a first meal és az inzulinérzékenység meghatározását önállóan végeztem.

Dr. Kovács Diána segített a HEGC műtéti előkészítésében.

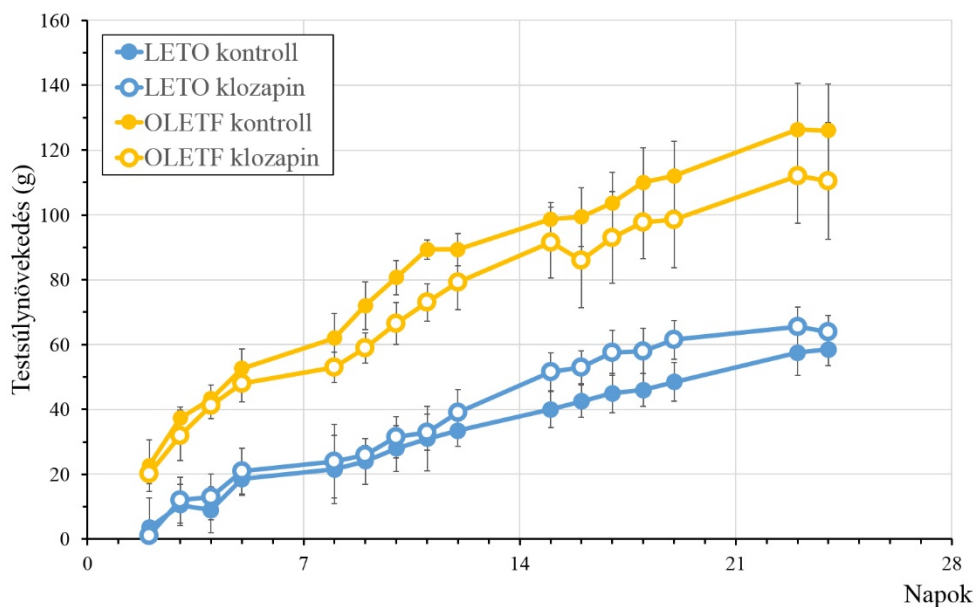
Dr. Drimba László Péter segített az adatok statisztikai kiértékelésében.

Dr. Sári Réka segített az ábrák elkészítésében.

Dr. Varga Angelika végezte az mRNS expressziós vizsgálatokat.

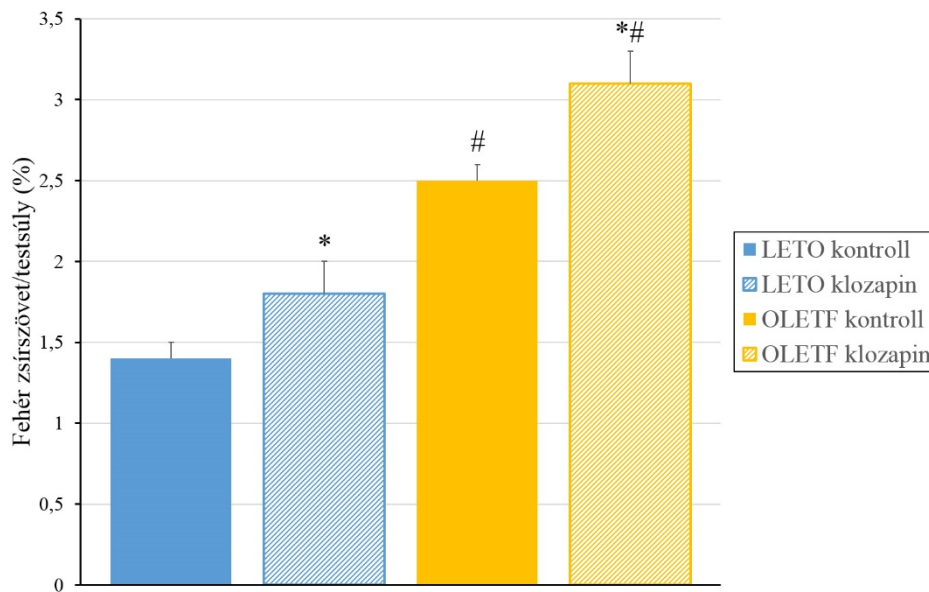
Dr. Németh József végezte az inzulin RIA méréseket.

A krónikus klozapin kezelés hatása a testsúlyra és test zsírtartalmára



11. ábra. A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok átlagos testsúlynövekedése.

A vizsgálat végén nem találtunk szignifikáns különbséget a kontroll és klozapin kezelt csoportok testsúlya között sem a LETO, sem az OLETF állatoknál. A LETO patkányok kezdő súlya  $367 \pm 23$  g volt a kontroll, és  $367 \pm 15$  g a klozapin kezelt csoportban. A várakozásnak megfelelően a funkcionális CCK-1 receptor hiányos OLETF állatok kezdő súlya valamivel magasabb volt a LETO állatok súlyánál,  $388 \pm 7$  g-ot mértünk a kontroll, és  $402 \pm 9$  g-ot a klozapin kezelt csoportban. A kezelési időszak végére az OLETF állatok szignifikánsan többet nyomtak, mint a megfelelő LETO társaik, viszont a klozapin kezelés nem befolyásolta szignifikánsan a súlygyarapodást (11. ábra).



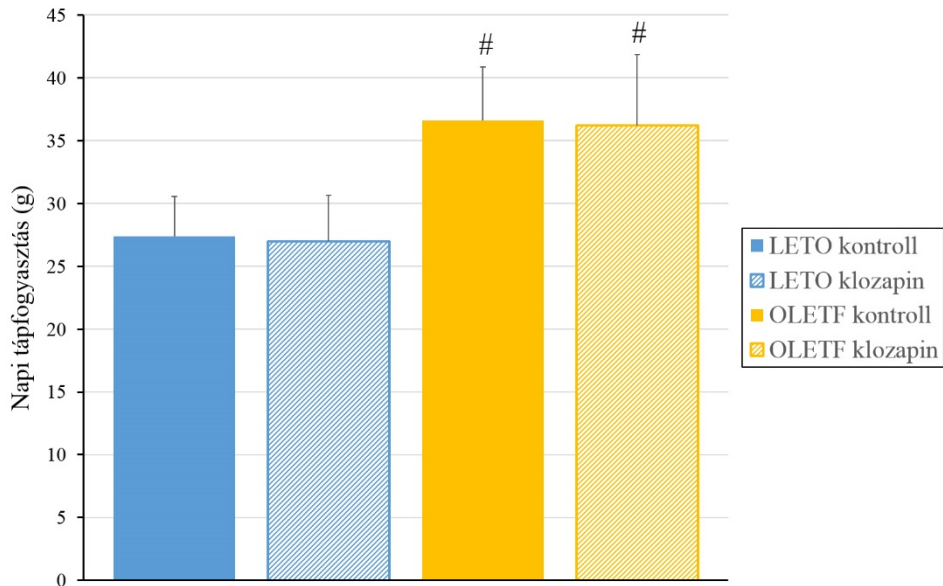
**12. ábra.** A fehér zsírszövet aránya a testsúlyhoz képest kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF patkányokban. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a megfelelő kontroll csoporthoz képest. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl a megfelelő LETO és OLETF csoportok között.

A fehér zsírpárnák abszolút súlyát összehasonlítva látható volt, hogy az OLETF patkányok szignifikánsan több fehér zsírt halmoztak fel, mint a LETO állatok, és ez a különbség akkor is szignifikáns maradt, ha az adipozitást a testtömeghez viszonyítva, százalékos formában adtuk meg. A krónikus klozapin kezelés szignifikánsan megemelte a fehér zsírszövet mennyiségét mind a LETO, mind az OLETF állatokban (12. ábra).

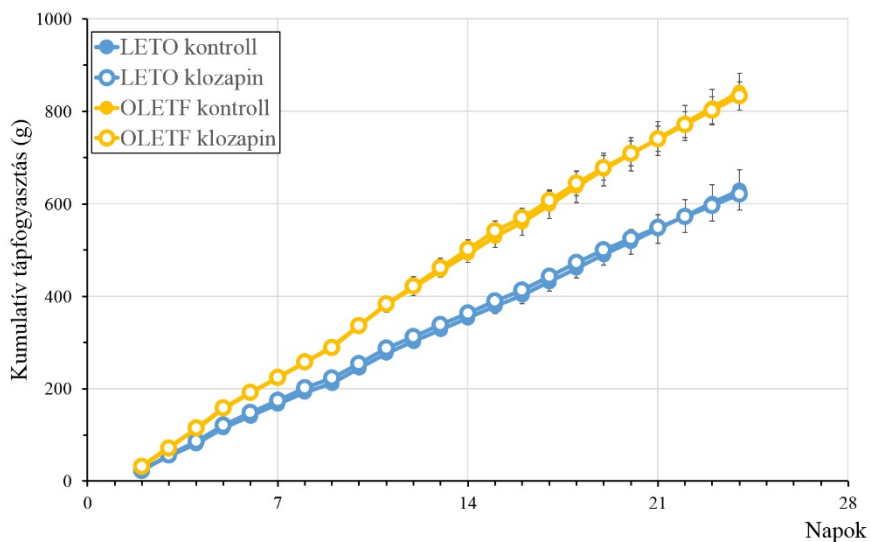
### A krónikus klozapin kezelés hatása a táplálkozásra

A napi tápfogyasztás tekintetében nem volt szignifikáns különbség a LETO és OLETF állatok között, és a krónikus klozapin kezelés csak kismértékű, de nem szignifikáns emelkedő tendenciát okozott (13. ábra). Következésképp a klozapin a kumulatív táplálékfelvételre sem

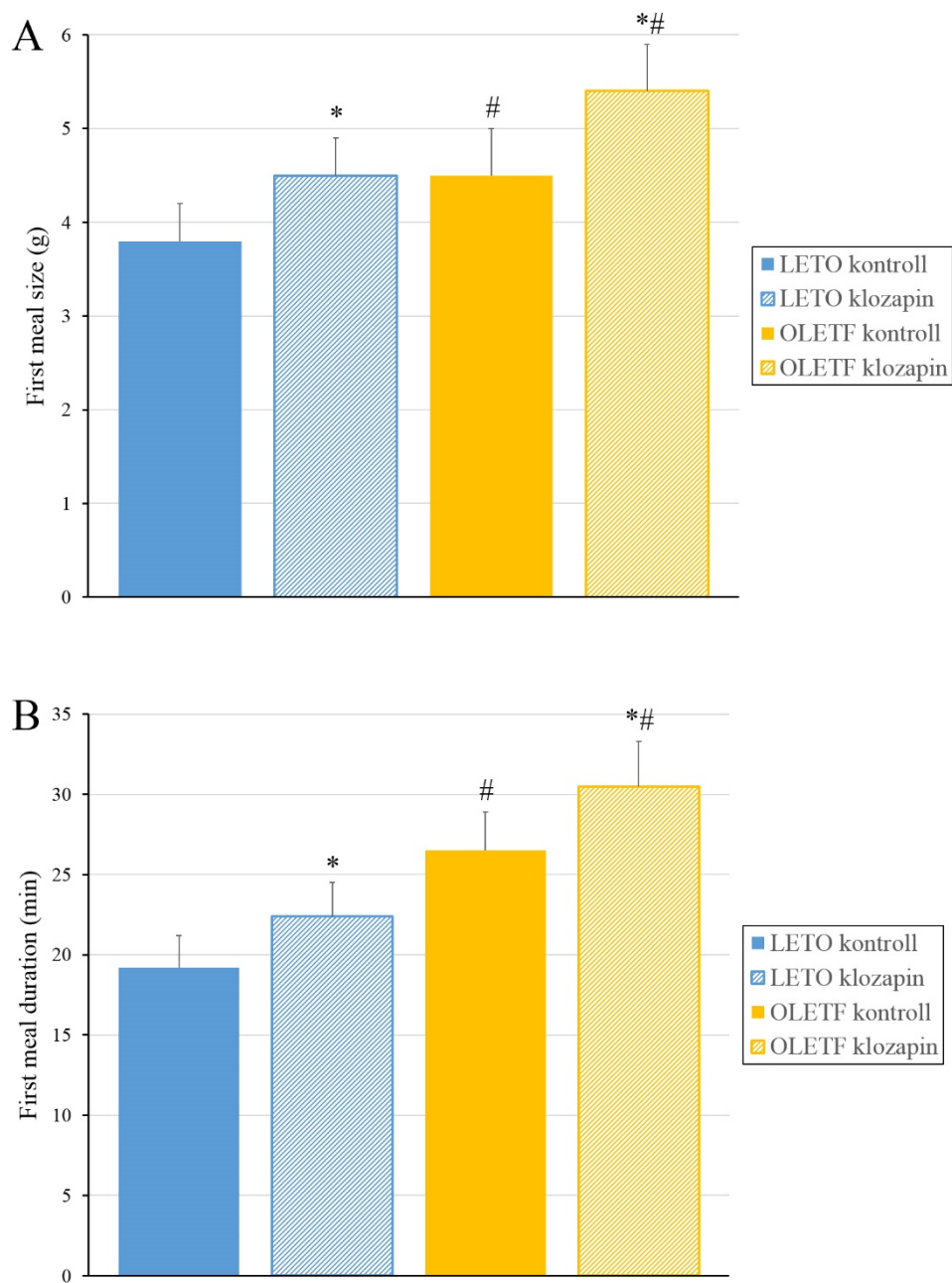
volt hatással a LETO és OLETF patkányokban (14. ábra). Viszont a FMS-t és FMD-t összehasonlítva azt találtuk, hogy a klozapin kezelés mind a LETO, mind az OLETF állatokban jelentősen növelte a FMS-t és a FMD-t (15. ábra). A klozapin másfelől nem befolyásolta a táplálkozási hatékonyságot (16. ábra).



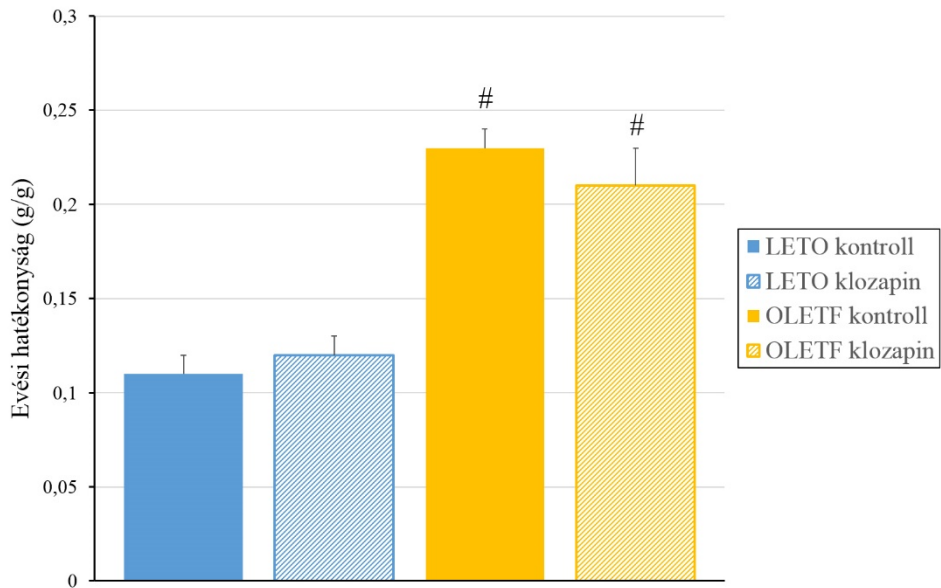
**13. ábra.** A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok átlagos napi tápfogyasztása.



**14. ábra.** A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok kumulatív tápfogyasztása.

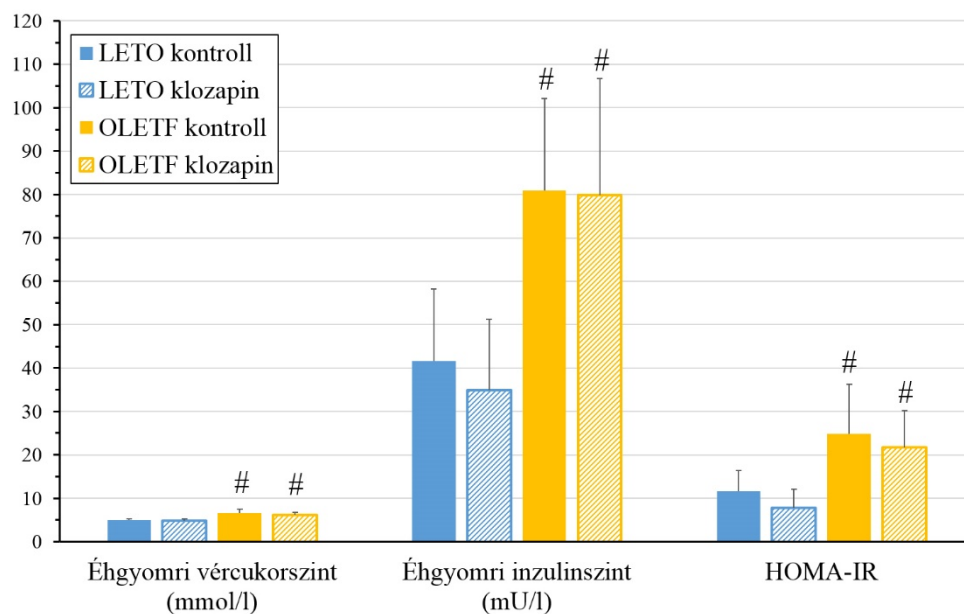


**15. ábra.** A panel: A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok átlagos FMS-a. B panel: A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok átlagos FMD-je. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a megfelelő kontroll csoporthoz képest. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl a megfelelő LETO és OLETF csoportok között.



**16. ábra.** A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok evési hatékonysága. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl a megfelelő LETO és OLETF csoportok között.

## A krónikus klozapin kezelés hatása a glükóz metabolizmusra és az inzulinérzékenységre

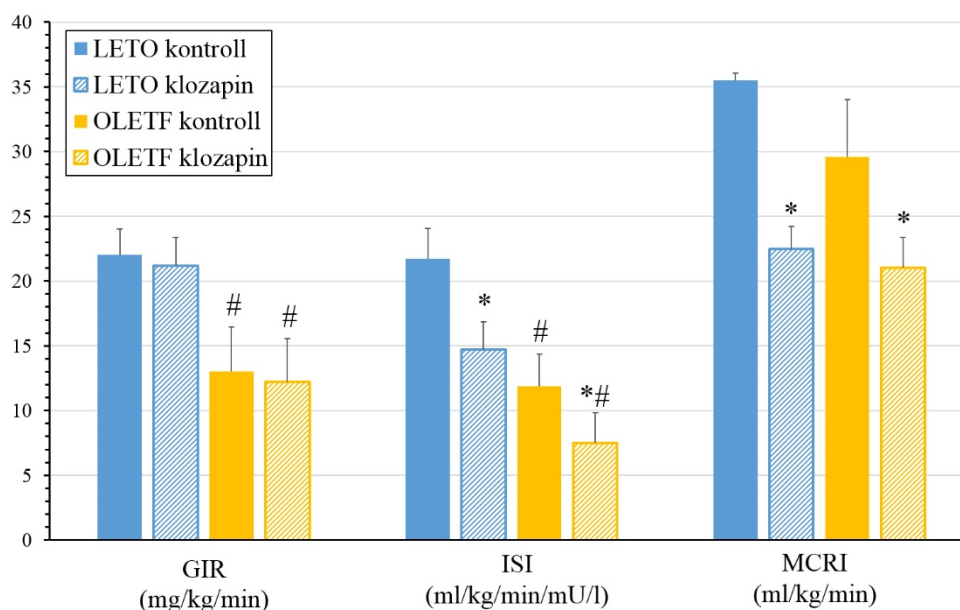


**17. ábra.** A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok éhgyomri vércukor- és inzulinszintje, és HOMA-IR értéke. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl a megfelelő LETO és OLETF csoportok között.

Az éhgyomri vérmintákat a HEGC indítása előtt vettük, ezekből mértünk éhgyomri vércukor- és inzulinszintet, és az adatokból HOMA-IR indexet számoltunk. Az éhgyomri

vércukor- és plazma inzulinszint szignifikánsan magasabb volt az OLETF, mint a LETO állatokban. A klozapin kezelés nem okozott szignifikáns változást ezekben a paraméterekben (17. ábra). Ennek megfelelően a HOMA-IR index magasabb volt az OLETF, mint a LETO állatokban, de nem láttunk különbséget a kontroll és kezelt csoportok között (17. ábra).

A HEGC steady state állapotában az átlagos glükóz infúziós ráta a kontroll LETO patkányokban szignifikánsan magasabb volt, mint a megfelelő OLETF csoportban. A klozapin kezelés azonban nem csökkentette a GIR-t egyik kezelt csoportban sem (18. ábra). A GIR-hoz hasonlóan az inzulinérzékenységi index a kontroll OLETF állatokban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll LETO csoportban. Ezen felül mindkét klozapin kezelt csoportban az ISI szignifikáns csökkenést mutatott, ami inzulinrezisztenciára utal (18. ábra). A MCRI hasonló volt a LETO és OLETF kontroll csoportok között, azonban a klozapin kezelt állatok MCRI-ja szignifikánsan alacsonyabb volt a megfelelő kontroll csoportokhoz képest (18. ábra).

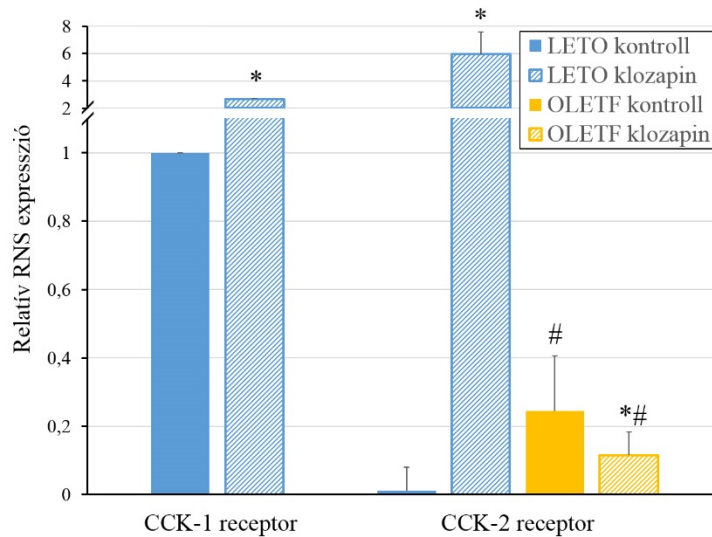


**18. ábra.** A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok GIR, ISI és MCRI értéke. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a megfelelő kontroll csoporthoz képest. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl a megfelelő LETO és OLETF csoportok között.

## A CCK receptor mRNS expresszió változásai a hipotalamuszban

A CCK-1 receptor mRNS relatív expresszió változása jelentősen nagyobb volt a klozapin kezelt, mint a kontroll LETO csoportban (19. ábra). Az OLETF állatokban CCK-1 receptor expressziót nem sikerült kimutatni (nem ábrázolt adat). A kontroll OLETF patkányokban a

CCK-2 receptor mRNS szint szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll LETO csoportban. Másfelől a klozapin kezelés jelentős emelkedést okozott a LETO állatokban, azonban az OLETF patkányoknál szignifikáns csökkenés következett be (19. ábra).



**19. ábra.** A kontroll és klozapin kezelt LETO és OLETF állatok CCK-1 és CCK-2 receptor mRNS expressziójának változásai. Az OLETF patkányokban a CCK-1 receptor szint detektálhatatlan volt. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a megfelelő kontroll csoporthoz képest. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl a megfelelő LETO és OLETF csoportok között. Az mRNS expresszió meghatározást Dr. Varga Angelika végezte.

## **Krónikus olanzapin kezelés hatása az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmusra és a gasztrointesztinális peptidek szintjére nőstény Sprague-Dawley patkányon**

A társszerzők hozzájárulása az eredményekhez

Dr. Peitl Barna segített a kísérleti protokoll összeállításában és a kézirat megírásában.

Az olanzapin kezelést, a metabolikus méréseket önállóan végeztem.

Dr. Kovács Diána segített a HEGC és RIST műtéti előkészítésében és kivitelezésében.

Dr. Kiss Rita végezte a peptid szintek (ghrelin, GLP-1, GIP, leptin, amilin, PYY, PP) meghatározását és segített a statisztikai kiértékelésben.

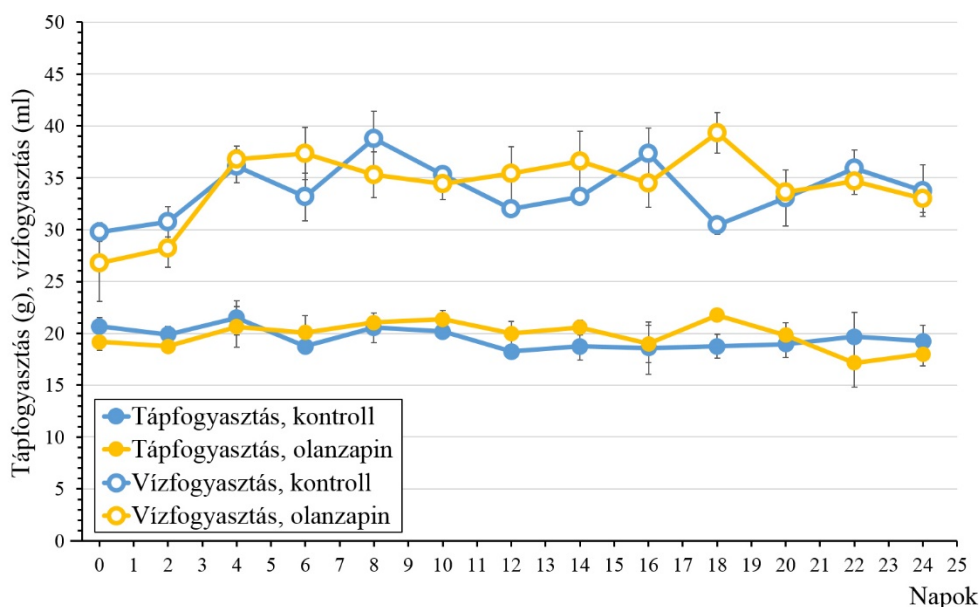
Dr. Németh József végezte az inzulin RIA méréseket, és az izotópos HEGC vérmintákból a glükóz aktivitás meghatározását.

Dr. Sári Réka közreműködött az adatok kiértékelésében és a kézirat piszkozatának elkészítésében.

Dr. Szilvássy Zoltán ellenőrizte a kéziratot és közreműködött a végleges változat elkészültében.

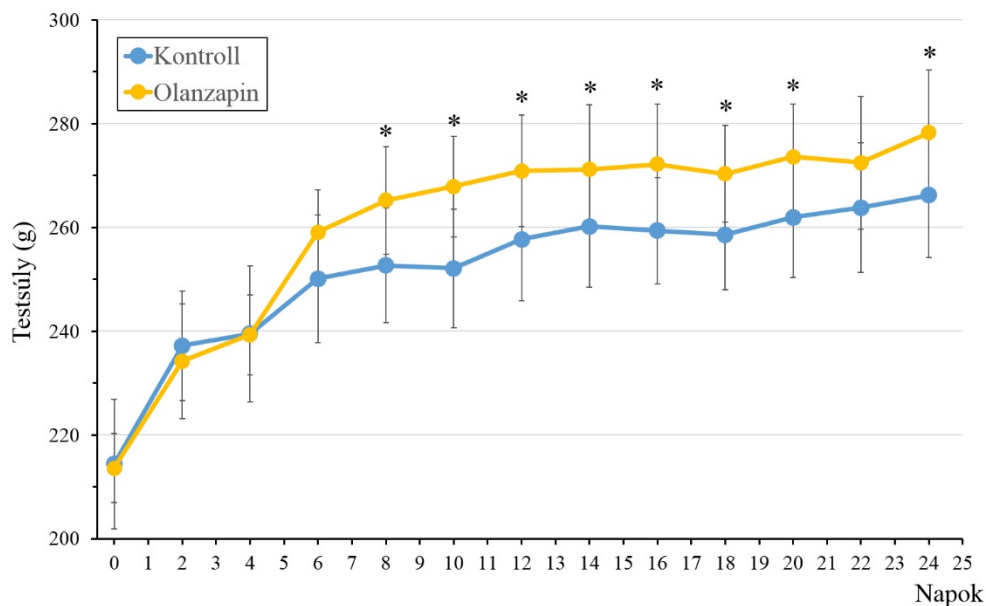
## A krónikus olanzapin kezelés hatása a napi táp- és vízfogyasztásra, széklet- és vizeletürítésre

A krónikus olanzapin kezelés nem okozott szignifikáns változást a napi táp- és vízfogyasztásban (20. ábra). Hasonlóképp a napi széklet- és vizeletürítés tekintetében sem volt szignifikáns különbség a kontroll és kezelt állatok között. Az ürített széklet  $19.4 \pm 1.4$  g és  $18.9 \pm 1.7$  g, a termelt vizelet  $16.7 \pm 1.0$  ml és  $17.1 \pm 1.1$  ml volt a kontroll és olanzapin kezelt csoportban.



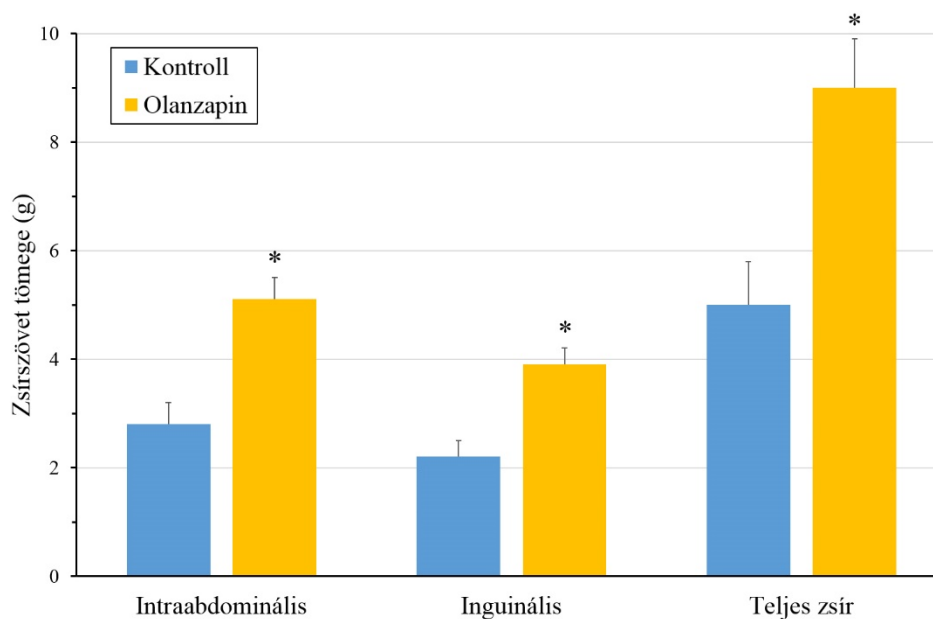
**20. ábra.** A kontroll és olanzapin kezelt állatok táp- és vízfogyasztása a kezelés időtartama alatt.

## A krónikus olanzapin kezelés hatása a testsúlyra és test zsírtartalmára



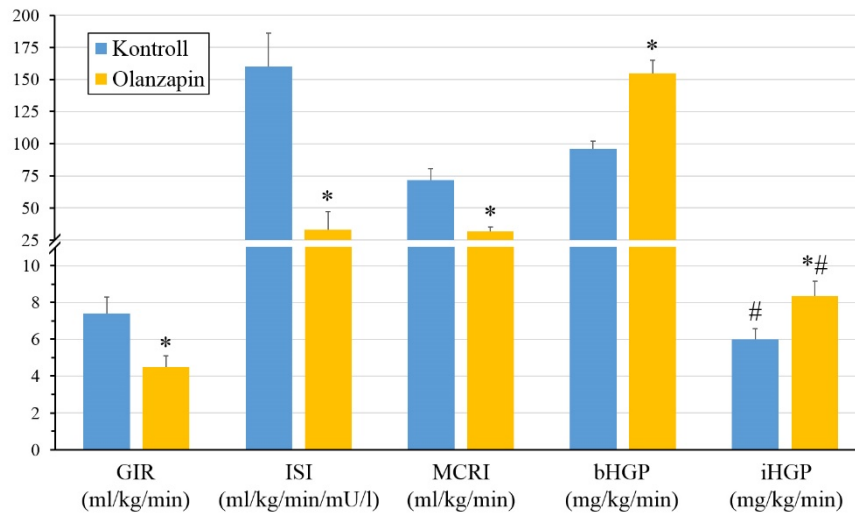
**21. ábra.** A kontroll és olanzapin kezelt állatok testsúlyváltozása a vizsgálati időszak alatt. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a kontroll csoporthoz képest.

A vizsgálat kezdetén a két fő csoport között nem volt szignifikáns eltérés a kezdeti testsúly tekintetében, a vizsgálat végén azonban a krónikus olanzapin kezelt állatok súlya szignifikánsan nőtt a kontroll állatokhoz képest (21. ábra). A kezelés szignifikáns növekedést okozott az adipozításban is (22. ábra).



**21. ábra.** A kontroll és olanzapin kezelt állatok zsírtömegének változása a kezelési időszak végére. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a kontroll csoporthoz képest.

## Az olanzapin kezelés hatása az inzulinérzékenységre

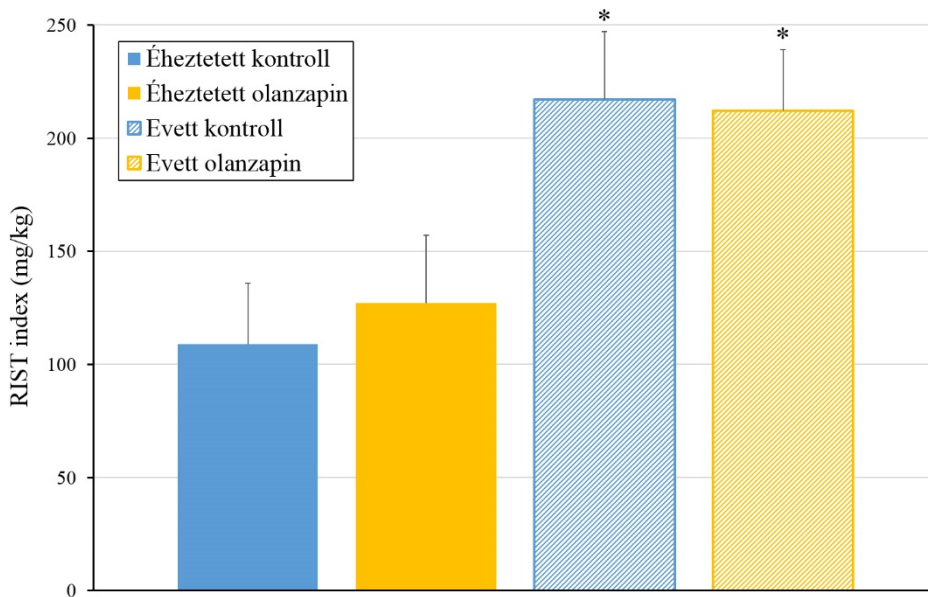


**23. ábra.** A kontroll és olanzapin kezelt állatok GIR, ISI és MCRI értéke, és a HGP változásai a kezelési időszak végén. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a kontroll csoporthoz képest. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl az éhgyomri és az inzulin-stimulált állapot között.

A krónikus olanzapin kezelés inzulinrezisztenciát váltott ki az egészséges nőtény patkányokban. A HOMA-IR szignifikánsan nőtt, a GIR, ISI és MCRI jelentősen csökkent a kezelt állatokban a kontroll csoporthoz viszonyítva (23. ábra). A bazális HGP szignifikánsan magasabb volt a kezelt, mint a kontroll állatokban, ami hepatikus inzulinrezisztenciára utal éhgyomri állapotban. Az inzulin stimulált HGP jelentősen csökkent mindkét csoportban, azonban a kezelt állatok iHGP-ja szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest (23. ábra).

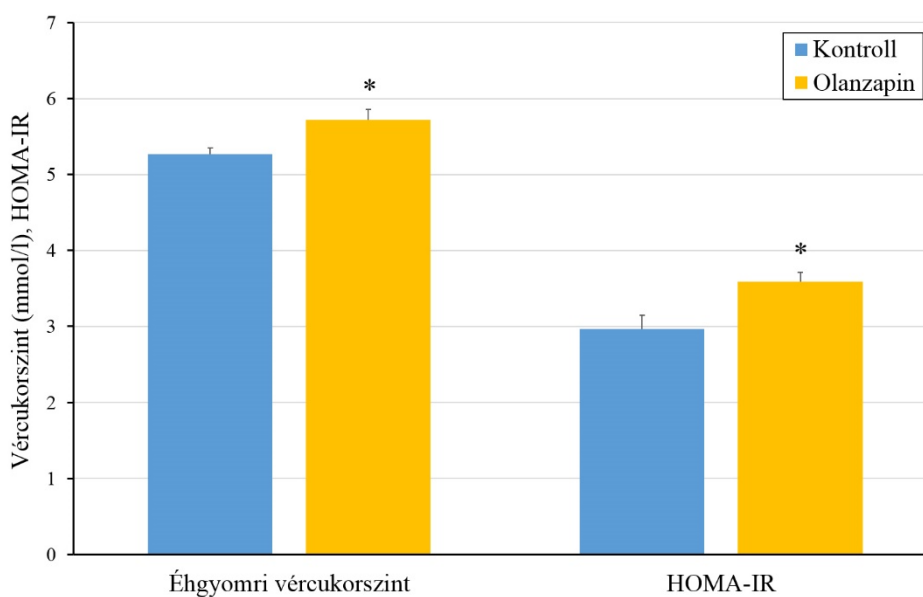
## Az olanzapin kezelés hatása a posztprandiális inzulinérzékenységre

Az éheztetett állatok alacsony RIST indexe éhgyomri inzulinrezisztenciára utal, mely mindkét csoportban jelentősen javult evés után (24. ábra). A kontroll és olanzapin kezelt csoportokat összehasonlítva sem az éhgyomri, sem a posztprandiális inzulinérzékenység között nem találtunk szignifikáns eltérést.



**24. ábra.** A kontroll és olanzapin kezelt állatok RIST indexe a kezelési időszak végén. A # szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a megfelelő éheztetett csoporthoz képest.

### Az olanzapin kezelés hatása vércukorra és metabolikus hormonszintekre

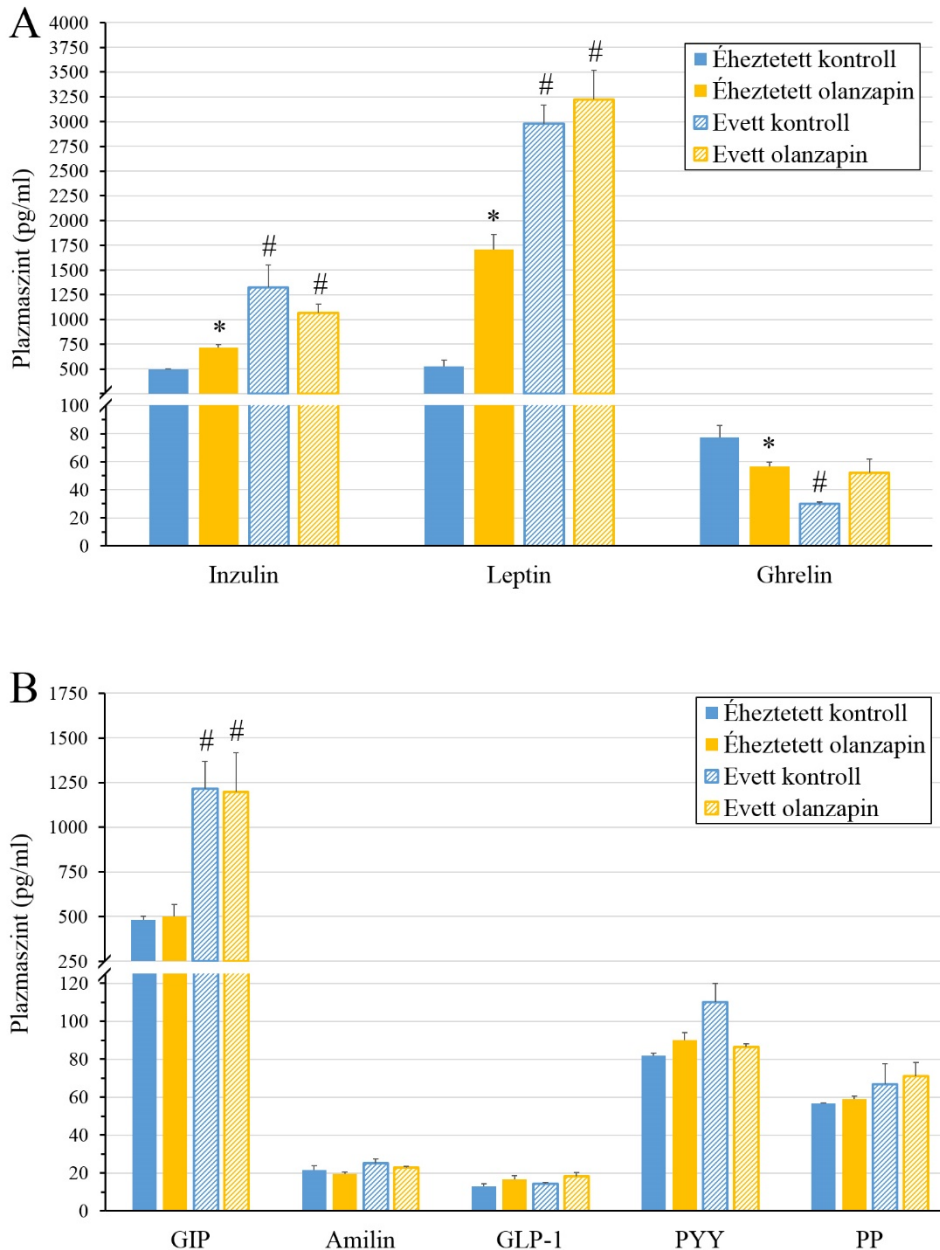


**25. ábra.** A kontroll és olanzapin kezelt állatok éhgyomri vércukorszintje és HOMA-IR indexe a kezelési időszak végén. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a kontroll csoporthoz képest.

Az olanzapin kezelt csoport éhgyomri vércukorszintje szignifikánsan magasabb volt a kontroll állatokhoz képest (25. ábra). Az éhgyomri plazma inzulinszint szintén jelentősen emelkedett (26. ábra). Ennek megfelelően a HOMA-IR a kezelt állatokban éhgyomri inzulinrezisztenciát mutatott (25. ábra). Az éhgyomri leptin szint magasabb, a ghrelin szint

alacsonyabb volt a kezelt állatokban, a többi hormon (GIP, amilin, GLP-1, PYY, PP) szintje nem mutatott eltérést a kontrollhoz viszonyítva (26. ábra).

Evés után 2 órával a kontroll és olanzapin csoport plazma inzulin, leptin és GIP szintje szignifikáns emelkedést mutatott a megfelelő éheztetett állatokhoz képest. A posztprandiális plazma ghrelin szint csak a kontroll állatokban csökkent jelentősen. Az amilin, GLP-1, PYY és PP szint nem változott evés után (26. ábra).



**26. ábra.** A panel: éheztetett és evett kontroll és olanzapin kezelt állatok inzulin, leptin és ghrelin szintje a kezelési időszak végén. B panel: éheztetett és evett kontroll és olanzapin kezelt állatok GIP, amilin, GLP-1, PYY és PP szintje a kezelési időszak végén. A \* szignifikáns eltérést ( $p < 0.05$ ) mutat a kontroll csoporthoz képest. A # szignifikáns különbséget ( $p < 0.05$ ) jelöl az éheztetett és az evett csoport között.

## Megbeszélés

### **Krónikus klozapin kezelés metabolikus hatásainak vizsgálata CCK-1 receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty patkányon**

Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy bár a klozapin kezelés nem okozott elhízást sem a LETO, sem az OLETF állatokban, mindkét fajtában jelentősen növelte a test zsírtartalmát (a perirenális, intraabdominális és epididimális zsírpárnák súlyát). A klozapin nem volt hatással a táplálék- és vízfelvétele, ez magyarázhatja, hogy nem találtunk változást a testsúlygyarapodásban sem. Ugyanakkor a klozapin befolyásolta a táplálkozás mintázatát, hiszen mind a LETO, mind az OLETF csoportban megnőtt a FMS és FMD. Emellett a klozapin kezelés csökkentette az inzulinérzékenységi indexet és az inzulin metabolikus clearance-ét. Végül igazoltuk, hogy a krónikus klozapin kezelés növeli a CCK-1 és CCK-2 receptor hipotalamikus expresszióját a LETO állatokban, míg az OLETF patkányokban jelentős CCK-2 receptor expresszió csökkenés következett be.

Több tanulmány eredményei támogatják a feltevést, hogy az AAP-k a táplálkozás stimulálásán keresztül okoznak elhízást (Hartfield és mtsai, 2003). A nagyszámú neurotransmitter és receptor közül, melyek szerepet játszhatnak az AAP-k indukálta hiperfágiában (Coccorello és Moles, 2010) a kolecisztokinin vizsgálatát tűztük ki célul. A CCK volt az első gasztrointesztinális peptid, amelynek étvágy szabályzó hatását felfedezték (Schanzer és mtsai, 1978, Smith és Gibbs, 1975). Mind a kívülről beadott, mind – az étkezés után – endogén módon felszabaduló CCK csökkenti a táplálékbevitelt azáltal, hogy a meal size-t és az étkezés időtartamát csökkenti (Chandra és Liddle, 2007, Moran és Kinzig, 2004, Zhu és mtsai, 2012). Az atípusos antipszichotikum kezelés során a CCK hatásaihoz hasonló táplálkozásmintázati változások figyelhetőek meg. Másfelől egy, az olanzapint vizsgáló tanulmány arról számolt be, hogy az akut olanzapin kezelés növelte a FMS-t, de ez a hatása CCK-tól független módon jött létre (van der Zwaal és mtsai, 2012a).

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a krónikus klozapin kezelés CCK-1 receptortól független módon növelte az adipozitást. Bár a test zsírtartalma jelentősen emelkedett, a klozapin nem volt hatással a testsúlynövekedésre a LETO és OLETF állatokban. Ez a megfigyelés ellentmondani látszik a klinikai adatoknak, melyek szerint a klozapin okozza az egyik legnagyobb mértékű hízást (Newcomer, 2005). Másfelől, ha a rágcsálókön végzett kísérletek eredményeit nézzük, ellentmondásokkal találkozunk. A korai vizsgálatok arról számolnak be, hogy az atípusos

antipszichotikumok nem okoznak elhízást rágcsálókban (Baptista és mtsai, 1993, Cooper és mtsai, 2008), míg más tanulmányok azt találták, hogy a hatás ivari különbségeket mutat, és csak nőstényekben figyelhető meg (Albaugh és mtsai, 2006, Pouzet és mtsai, 2003). Shobo és munkatársai szubkután mikroinfúziós pumpával olanzapinnal kezelt hím Sprague-Dawley patkányokat vizsgáltak, és megállapították, hogy az olanzapin testsúlygyarapodás és fokozott táplálékfelvétel nélkül növelte az adipozitást (Shobo és mtsai, 2011a). Amellett, hogy a mi eredményeink is ezt a megfigyelést támasztják alá, további betekintést tudunk nyújtani abba, hogy a klozapin milyen hatással van a táplálékfelvételre. Bizonyítottuk, hogy bár a klozapin nem növelte a napi táplálékbevitelt, mind a LETO, mind az OLETF patkányokban növelte a FMS-t és FMD-t, ami arra utal, hogy ebben a tekintetben nincs direkt kapcsolat a klozapin hatás és a CCK-1 receptor mediált jelátviteli útvonalak között. Ezen eredményünk összhangban van van der Zwaal vizsgálatával, mely azt igazolta, hogy az akut olanzapin kezelés CCK-független módon növeli a meal size-t (van der Zwaal és mtsai, 2012a).

Továbbá a klozapin-indukált CCK-1 és CCK-2 receptor expresszió emelkedése a LETO patkányokban arra utal, hogy a klozapin a hipotalamusz szintjén hatással lehet a táplálékfelvétel szabályozására egészséges állatban. Az OLETF csoportban azonban a CCK-2 receptor expresszió csökkenését figyeltük meg, ellentétben a LETO eredményekkel. Ennek a látszólagos ellentmondásnak egy lehetséges magyarázata lehet, hogy a CCK-1 és CCK-2 receptorok között létezik egyfajta funkcionális kompenzációs mechanizmus, és a CCK-1 receptor hiánya facilitálhatja a CCK-2 receptor expressziót (Mohammad és mtsai, 2012). Azonban az éhség-jóllakottság bonyolult módon szabályozott folyamat, melyben számos peptid és neurotranszmitter vesz részt, és egy komponens eltávolítása olyan előre nem látott következményekkel járhat, mint esetünkben a klozapin ellentétes hatása a CCK-2 receptor hipotalamikus expressziójára az OLETF állatokban.

A krónikus klozapin kezelés nem befolyásolta a testsúlyt, ami az alkalmazott dózissal magyarázható. Lehetséges, hogy a 10 mg/kg napi dózis szedációt és következményes aktivitáscsökkenést okozott, így csökkenhetett a táplálékfelvétel is. Továbbá a kisebb aktivitás okozhat izomtömeg-csökkenést is, ami magyarázhatja, miért nem változott a testsúly a megnövekedett adipozitás ellenére. Másfelől a klozapin-indukált súlygyarapodást leggyakrabban a 7.5-12 mg/kg dózistartományban vizsgálták (Albaugh és mtsai, 2006, Cooper és mtsai, 2007, Smith és mtsai, 2008, Tulipano és mtsai, 2007). Egy másik magyarázat az lehet, hogy az állatok kompenzálták a szedáció miatt kieső időt az étkezések nyújtásával vagy az étkezések közti időszakok csökkentésével. Ha pontosan tisztázni akarjuk a klozapin lehetséges szerepét a táplálkozási mintázatban, további kísérletekre lesz szükség. Az ivarspecifikus hatás

sem zárható ki, hiszen számos adat azt a feltevést támasztja alá, hogy a nőstény patkányok hajlamosabbak hízni atípusos antipszichotikum kezelés hatására (Davey és mtsai, 2012), és a legtöbb AAP rágszálómodellt is nőstény állatokra fejlesztették ki (Coccorello és Moles, 2010).

Az éhgyomri vércukor- és plazma inzulinszintben nem találtunk változást, ami arra utal, hogy a krónikus klozapin kezelés nem befolyásolta a bazális (éhgyomri) inzulinérzékenységet. Másrészt az inzulinérzékenységi index szignifikáns csökkenését figyeltük meg a HEGC során beállított hiperinzulinémia alatt. Ha a HEGC módszert alkalmazzuk a teljes test inzulinérzékenységének meghatározására, a steady state periódus átlagos glükóz infúziós rátája a leggyakrabban használt paraméter (DeFronzo és mtsai, 1979). Viszont hepatikus inzulinrezisztencia esetén a GIR alábecsüli az inzulinérzékenységet, hiszen ebben az esetben nemcsak az exogén, hanem a májból felszabaduló glükóz is felvételre kerül az inzulinszenzitív szövetekbe. Ilyenkor az inzulinérzékenységet akkor jellemezhetjük hitelesen, ha kiszámítjuk, hogy egységnyi inzulin mennyi glükóz felvételét segíti elő. Vizsgálatunkban bizonyítottuk, hogy bár az éhgyomri glükóz- és inzulinszintek nem változtak a 25 napos klozapin kezelés hatására, kísérletesen előállított hiperinzulinémia alatt a klozapin kezelt állatok inzulinszenzitív szövetei kevesebb glükózt vettek fel egységnyi inzulin hatására, mint kontroll társaik, ami összefügg azzal a klinikai megfigyeléssel, miszerint a kettes típusú diabétesz kifejlődésének első jele inzulinérzékenység-csökkenés az éhgyomri vércukor- vagy plazma inzulinszint változása nélkül. Feltételezzük, hogy a csökkent metabolikus clearance ráta jelentősen hozzájárul a megfigyelt alacsonyabb inzulinérzékenységi indexhez.

Eredményeink azokat a preklinikai és klinikai megfigyeléseket is alátámasztják, melyek szerint az AAP-indukált inzulinrezisztencia elhízás nélkül is kifejlődhet (Henderson és mtsai, 2005, Houseknecht és mtsai, 2007, Newcomer és mtsai, 2002). Másrészt megemlítendő, hogy a klozapin kezelt állatok fehér zsírszövege nagymértékben megnőtt a klozapin kezelés hatására, és a zsírból felszabaduló hormonok (pl. rezisztin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponektin) szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában nem kérdéses (Galic és mtsai, 2010). Legalább két lehetséges magyarázata lehet annak, hogy a krónikus klozapin kezelés hatására a glükóz infúziós ráta nem változott, viszont az inzulinérzékenységi index és a MCRI csökkent. Az első esetben feltételezzük, hogy a klozapin perifériás inzulinrezisztenciát okoz hepatikus inzulinérzékenység befolyásolása nélkül. Ekkor a HEGC során fenntartott hiperinzulinémia teljesen felfüggeszti a máj glükóztermelését, és a perifériás szövetek (pl. vázizom, fehér zsírszövet) a kontroll és klozapin kezelt állatokban ugyanakkora mennyiségű glükózt vesznek fel. Ebben az esetben a csökkent MCRI egy kompenzatórikus mechanizmusként fogható fel, mely biztosítja a glükózfelvételhez szükséges magasabb inzulinszintet a klozapin kezelt

állatokban a perifériás inzulinrezisztencia ellensúlyozására. Az is elképzelhető, hogy a klozapin hepatikus inzulinrezisztenciát okoz, amire több irodalmi adatot találunk (Houseknecht és mtsai, 2007). Ebben az esetben a klozapin kezelt állatok perifériás szövetei több glükózt vesznek fel, mivel a glükóz infúziós ráta a kontroll és kezelt csoportok között hasonló volt, de a kezelt állatokban ehhez hozzáadódott a máj felől a keringésbe belépő glükóz is. Ebben az esetben az alacsonyabb MCRI biztosítaná azt a plusz inzulint, amely a többlet glükóz felvételéhez szükséges.

### **Krónikus olanzapin kezelés hatása az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmusra és a gasztrointesztinális peptidek szintjére nőtény Sprague-Dawley patkányon**

Jelen eredményeink kiegészítik azon korábbi megfigyelésünket, mely szerint az egyszeri olanzapin kezelés nem befolyásolja a posztprandiális inzulinérzékenyítő mechanizmust (Kovacs és mtsai, 2015), viszont képes csökkenteni az éhgyomri inzulinérzékenységet. Amellett, hogy eredményeink megerősítik a krónikus olanzapin kezelés kedvezőtlen hatását az éhgyomri inzulinérzékenységre, legjobb tudomásunk szerint elsőként számolunk be a hosszú távú olanzapin kezelés MIS-re gyakorolt hatásáról. Jelen vizsgálatunkban bizonyítottuk, hogy a 24 napos olanzapin kezelés ellenére a MIS változatlan maradt, de éhgyomri inzulinrezisztencia alakult ki. Ez utóbbi a bazális HGP növekedésének és az inzulin metabolikus clearance csökkenésének következménye. Az olanzapin hatására jelentősen gyarapodott a testsúly és a fehér zsírszövet, annak ellenére, hogy a napi táplálékfelvételben nem láttunk változást. Az inzulinrezisztens állapotnak és a megemelkedett zsírtömegnek megfelelően emelkedést láttunk az éhgyomri inzulin és leptin szintekben. Az olanzapin kezelt csoport éhgyomri ghrelin szintje alacsonyabb volt az olanzapin kezelt csoportban, és táplálékfelvétel után nem változott.

A MIS segít alkalmazkodni a posztprandiális glükózterheléshez. Ez az endogén mechanizmus evés után aktiválódik, és tranziens inzulinérzékenység-fokozódást vált ki, ami hozzájárul az inzulinszenzitív szövetek, főként a vázizom fokozott glükózfelvételéhez (Lautt, 1999). Ha ez a folyamat hosszú távon károsodik, kettes típusú diabéteszhez hasonló állapotot eredményezhet (Herczeg és mtsai, 2007). Adataink felvetik annak lehetőségét, hogy a MIS gyógyszeres aktivációja terápiásan kiaknázható lehet az olanzapinnal kezelt betegek inzulinérzékenységének javítására. Ezzel együtt viszont nem tudunk elégséges magyarázatot

adni arra, hogy az olanzapin miért nem befolyásolja az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmust. A MIS atropin szenzitív (Lautt, 1999), és mivel az olanzapin nagy affinitással kötődik a muszkarin típusú acetil-kolin receptorokhoz (Arnt és Skarsfeldt, 1998, Weston-Green és mtsai, 2013), úgy gondoltuk, hogy akutan gátolni fogja ezt a mechanizmust. Meglepő módon az olanzapin sem egyszeri (Kovacs és mtsai, 2015), sem hosszú távú orális kezelés után sem befolyásolta a MIS-t. Elképzelhető, hogy a megfigyelt jelenség háttérében az olanzapin muszkarin receptor altípusok iránti eltérő szelektivitása áll, de ahhoz, hogy ezt a kérdést megválasszunk, további kísérletekre lenne szükség.

Vizsgálatunk további rálátást ad az olanzapin okozta éhgyomri inzulinrezisztenciára. Az állatok éhgyomri glükóz- és inzulinszintje megemelkedett, mely valószínűleg a fokozott hepatikus glükóztermelés következménye. A hiperinzulinémiás clamp alatt mért alacsony GIR és ISI további bizonyítékkal szolgál az éhgyomri inzulinrezisztenciára. A 3-[<sup>3</sup>H]-glükózzal végzett vizsgálatok eredményei bazális és inzulin stimulált hepatikus inzulinrezisztenciát igazoltak, mely hozzájárulhat a clamp során kapott GIR és ISI értékekhez. Az inzulin csökkent metabolikus clearance-e szintén szerepet játszhat a kialakuló inzulinrezisztenciában. Eredményeink összhangban állnak azokkal a korábbi tanulmányokkal, melyek a krónikus olanzapin kezeléssel összefüggő éhgyomri inzulinrezisztenciáról számolnak be (Chintoh és mtsai, 2008). Más munkacsoportok gyakran az egyszeri olanzapin hatását vizsgálták a teljes test inzulinérzékenységre, mert úgy néz ki, hogy az akut olanzapin kezelés jól modellezi a krónikus adás hatásait (Boyda és mtsai, 2013). Azonban úgy tűnik, hogy mind az akut, mind a krónikus kezelés során tapasztalt metabolikus változások, akár olanzapinnal, klozapinnal, vagy egyéb AAP-mal történt a kezelés, elsősorban hepatikus inzulinrezisztencián keresztül jönnek létre (Chintoh és mtsai, 2008, Girault és mtsai, 2014, Houseknecht és mtsai, 2007, Martins és mtsai, 2010).

Az olanzapin testsúlyra gyakorolt hatásait a legtöbb szerző nőstény patkányokon tudta vizsgálni (Albaugh és mtsai, 2006, Choi és mtsai, 2007, Cooper és mtsai, 2005, Pouzet és mtsai, 2003). Az olanzapin féléletideje jelentősen rövidebb patkányban, mint emberben (Aravagiri és mtsai, 1999, Callaghan és mtsai, 1999, Choi és mtsai, 2007, Kassahun és mtsai, 1997), ezért a napi egy-kétszeri sc., ip. injekció, vagy per os adásmódok nem biztosítanak megfelelő plazmaszintet. Még az olanzapint folyamatosan felszabadító ozmotikus minipumpa sem alkalmas hosszú távú kísérletre, mert az anyag idővel elbomlik benne (van der Zwaal és mtsai, 2008). Ezen hibák kiküszöbölésére az olanzapint az itatóvízbe kevertük, mely adásmóddal kapcsolatban számos sikeres vizsgálat született, hím és nőstény patkányban egyaránt (Girault és mtsai, 2014, Raskind és mtsai, 2007, van der Zwaal és mtsai, 2010). Az olanzapin növelte a

testsúlyt és az adipozitást, melyet a perirenális, intraabdominális és inguinális zsírszövet tömegével fejeztünk ki. Megfigyeléseink összhangban vannak más kutatócsoportok eredményeivel, akik szintén az intraabdominális zsírszövet gyarapodását mutatták ki patkányban (Chintoh és mtsai, 2008, Cooper és mtsai, 2005). Meglepő módon, a kezelt csoportban mért testsúlynövekedés és az adipozitás emelkedése nem társult hiperfágiával. Ez a megfigyelés nincs összhangban az irodalmi adatok többségével (Davoodi és mtsai, 2009, Weston-Green és mtsai, 2012b), azonban vannak olyan tanulmányok is, melyek elhízásról, és a zsírszövet gyarapodásáról számolnak be hiperfágia hiányában (Cooper és mtsai, 2005). Ennek a megfigyelésnek egy lehetséges magyarázata az lehet, hogy a kezelt állatok energialeadása lecsökken. A vizsgálatunkban alkalmazott olanzapin dózis valóban okozhat szedációt, mely miatt csökken az izommunka és a felhasznált energia (Arjona és mtsai, 2004, Chintoh és mtsai, 2008, Raskind és mtsai, 2007).

Ahhoz, hogy képet kapjunk a krónikus olanzapin kezelés okozta hormonális változásokról, meghatároztuk az éhgyomri inzulin, leptin, ghrelin, GIP, GLP-1, amilin, PYY és PP szinteket. A GLP-1, amilin, PYY és PP szintekben nem láttunk változást, a kezelt állatokban az inzulin is leptin szint jelentősen nőtt, a ghrelin jelentősen csökkent a kontroll csoporthoz képest. A ghrelin szint posztprandiálisan lecsökkent a kezeletlen állatokban, de az olanzapin csoportban nem láttunk változást. Az éhgyomri hiperinzulinémia hepatikus inzulinrezisztenciára utalhat. A HEGC egyensúlyi állapotában az olanzapinnal kezelt állatok plazma inzulinszintje magasabb volt, ami a csökkent ISI-t magyarázza. Az MCRI eredmények arra utalnak, hogy ez a megemelkedett inzulinszint legalább részben az inzulin csökkent eliminációjának következménye. Eredményeinket korábbi közlemények is alátámasztják, melyek olanzapin hatására kialakuló hiperinzulinémiáról számolnak be (Cooper és mtsai, 2005, Vidarsdottir és mtsai, 2010).

Az olanzapinnal kezelt patkányok éhgyomri leptin szintje szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest, de a posztprandiális leptin szintben nem láttunk különbséget. A magas éhgyomri leptin szint a megemelkedett adipozitásra utal, hiszen a plazma leptin szintje és a zsírszövet tömege között mind rágcsálókban (Velasque és mtsai, 2001), mind emberben pozitív összefüggést mutattak ki (Considine és mtsai, 1996). Továbbá, humán adatok vannak arra vonatkozóan, hogy az olanzapin okozta elhízás magas leptin szintet hoz létre (Ak és mtsai, 2013, Sugai és mtsai, 2012).

A ghrelin szintekben is kettős változást figyeltünk meg. Az éhgyomri ghrelin szint jelentősen alacsonyabb volt az olanzapinnal kezelt csoportban, posztprandiálisan viszont magasabbnak találtuk, azaz táplálékfelvétel után a kezelt állatokban nem csökkent le a ghrelin szintje. A

ghrelin élettani szerepével kapcsolatos vezető elmélet alapján az olanzapinnal kezelt állatokban az éhgyomri ghrelin szint emelkedését vártuk volna. Ennek az ellenkezőjét találtuk, a bazális ghrelin szint alacsonyabb volt, mint a kontroll patkányoknál. Valószínűsíthető, hogy a magas inzulin és leptin szint felelős az alacsony éhgyomri ghrelin szint kialakulásáért (Tschop és mtsai, 2001). Ezt a feltételezést támogatja egy friss közlemény, mely szerint az atípusos antipszichotikumok háromfázisú hatást gyakorolnak a ghrelin szintekre: a kezelés első 1-2 hetében kezdeti emelkedés, majd egy emberben 2-6, rágcsálókban 1 hétig tartó átmeneti csökkenés figyelhető meg, végül a plazma ghrelin szint újra a kezdeti értékre áll be (Zhang és mtsai, 2013). Úgy gondoljuk, hogy vizsgálatunkban a metabolikus hormonszintek meghatározása erre a downregulációs szakaszra esett, ez magyarázhatja a mért alacsony ghrelin szinteket. Két órával az evés kezdete után a kezelt állatokban a ghrelin szint nem változott szignifikánsan az éhgyomri értékhez képest. Táplálékfelvétel után a ghrelin szintnek csökkennie kellett volna. Ennek a meglepő eredménynek egy lehetséges magyarázata a plazma inzulin és leptin szint posztprandiális, relatív változásában lehet. Az olanzapinnal kezelt állatok posztprandiális inzulin és leptin szintjének változása mindössze 49% és 88% volt, szemben a kontroll csoportnál mért 166% és 464% értékkel. Másik magyarázat lehet, hogy a plazma ghrelin szint már korábban visszatér az alapértékre a kezelt állatokban a kezeletlen csoporthoz képest. Ahhoz, hogy további információkat kapjunk az olanzapinnal kezelt állatok posztprandiális ghrelin szintjének időbeli változásairól, további kísérletekre lesz szükség.

A többi metabolikus hormon szintje a GIP-től eltekintve posztprandiálisan nem változott, azonban az olanzapin kezelés nem befolyásolta a GIP szintjét sem. A többi hormont tekintve feltételezhető, hogy az olanzapin metabolikus hatásmechanizmusa független a GLP-1, amilin, PYY és PP jelátviteli útvonalaitól, bár nem zárhatjuk ki, hogy az olanzapin hatással van ezen paraméterekre, hiszen a hormonszintek meghatározása 2 órával a táplálékfelvétel után történt, így nincs információnk a posztprandiális első két óra hormonszint változásairól. Egyes szerzők szerint orális glükózterhelés után két órával a metabolikus hormonok szintje visszaáll az alapértékre (Chen és mtsai, 2010), továbbá, eredményeink alátámasztják azokat a klinikai adatokat, melyek szerint az olanzapin nem hat a gasztrointesztinális hormonszekrécióna (Vidarsdottir és mtsai, 2010).

## Összefoglalás

Jelen tanulmány az atípusos antipszichotikum terápiával összefüggő metabolikus elváltozások és a táplálékfelvétel és inzulinérzékenység szabályozásában szerepet játszó, perifériásan felszabaduló hormonok kapcsolatának vizsgálatát tűzte ki célul. További célkitűzésünk annak vizsgálata volt, hogy a krónikus atípusos antipszichotikum kezelés befolyásolja-e a táplálékfelvétel során aktiválódó endogén inzulinérzékenyítő mechanizmust.

Első kísérletsorozatunkat genetikailag kolecisztochin-1 (CCK-1) receptor hiányos Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) patkányokon és azok egészséges párjain végeztük. A krónikus klorzapin kezelés mindkét vonalban megnövelte a rövid távú táplálékfelvételt, és annak ellenére, hogy a testsúly nem változott, az állatok jelentős zsírtöbbletet halmoztak fel, ami összefüggésben állhat a megfigyelt inzulinrezisztenciával.

Második kísérletsorozatunkban a krónikus olanzapin kezelés hatását vizsgáltuk a gasztrointesztinális peptidekre és a posztprandiális inzulinérzékenyítő mechanizmusra. Az olanzapin növelte a testsúlyt és a test zsírtartalmát, és jelentős inzulinrezisztenciát alakított ki. A magas éhgyomri inzulin- és leptinszint mellett megfigyelt ghrelin szintek változásai arra utalnak, hogy a leptinérzékenység még valamelyest megtartott, de elképzelhető, hogy hosszabb távú kezelés mellett a ghrelin szintek jelentős emelkedését láttuk volna. Az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus nem károsodott.

Új tudományos eredmények:

- ◆ Elsőként vizsgáltuk a krónikus atípusos antipszichotikum kezelés hatását genetikailag CCK-1 receptor deficiens állatmodellben.
- ◆ Eredményeink azt támasztják alá, hogy a hosszú távú klorzapin kezeléssel összefüggő változások CCK-1 receptortól független útvonalakon alakulnak ki.
- ◆ Igazoltuk, hogy az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus a krónikus olanzapin kezelés mellett megtartott marad, ami azért előnyös, mert annak farmakológiai aktiválásával valószínűleg javíthatjuk vagy megelőzhetjük az olanzapinnal kezelt betegek inzulinrezisztenciáját.

## Summary

The present study was aimed to investigate the relationship between metabolic side effects associated with atypical antipsychotic treatment and peripherally released hormones that play a role in food intake and regulation of insulin sensitivity. Our further aim was to investigate whether chronic atypical antipsychotic treatment influences the meal induced insulin sensitizing mechanism.

Our first experiment was carried out on genetically cholecystokinin-1 (CCK-1) receptor deficient Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and their genetically healthy counterparts. Chronic clozapine treatment increased short term food intake in both groups and though body weight was unchanged, adiposity increased which could contribute to the developed insulin resistance.

In our second experiment we investigated the effects of chronic olanzapine treatment on the meal induced insulin sensitization and the gastrointestinal peptide levels. Olanzapin increased body weight and adiposity and developed a significant insulin resistance. The reduction of ghrelin levels in parallel with hyperinsulinaemia and hyperleptinaemia suggests that leptin sensitivity isn't completely impaired, but it is possible that with longer treatment ghrelin levels would have increased significantly. The endogenous insulin sensitizing mechanism remained intact after olanzapine treatment.

New findings:

- ◆ Our study is the first to investigate the effects chronic atypical antipsychotic treatment on genetically CCK-1 receptor deficient animal model.
- ◆ Our results suggest that the metabolic derangements associated with chronic clozapine treatment develop independently from the CCK-1 pathway.
- ◆ Our results suggest that the meal induced insulin sensitization remains functionally intact after long-term olanzapine treatment, and its pharmacological exploitation gives us hope in order to treat or prevent the olanzapine-induced insulin resistance.

# Irodalomjegyzék

## Hivatkozott közlemények

- ABBOTT C. R., MONTEIRO M., SMALL C. J., SAJEDI A., SMITH K. L., PARKINSON J. R., GHATEI M. A., BLOOM S. R. (2005): The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 1044 1, 127-131
- ADER M., KIM S. P., CATALANO K. J., IONUT V., HUCKING K., RICHEY J. M., KABIR M., BERGMAN R. N. (2005): Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes* 54 3, 862-871
- AK M., SEZLEV D., SUTCIGIL L., AKARSU S., OZGEN F., YANIK T. (2013): The investigation of leptin and hypothalamic neuropeptides role in first attack psychotic male patients: olanzapine monotherapy. *Psychoneuroendocrinology* 38 3, 341-347
- ALBAUGH V. L., HENRY C. R., BELLO N. T., HAJNAL A., LYNCH S. L., HALLE B., LYNCH C. J. (2006): Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. *Obesity (Silver Spring)* 14 1, 36-51
- ALBAUGH V. L., JUDSON J. G., SHE P., LANG C. H., MARESCA K. P., JOYAL J. L., LYNCH C. J. (2011a): Olanzapine promotes fat accumulation in male rats by decreasing physical activity, repartitioning energy and increasing adipose tissue lipogenesis while impairing lipolysis. *Mol Psychiatry* 16 5, 569-581
- ALBAUGH V. L., SINGAREDDY R., MAUGER D., LYNCH C. J. (2011b): A double blind, placebo-controlled, randomized crossover study of the acute metabolic effects of olanzapine in healthy volunteers. *PLoS One* 6 8, e22662
- ALBAUGH V. L., VARY T. C., ILKAYEVA O., WENNER B. R., MARESCA K. P., JOYAL J. L., BREAZEALE S., ELICH T. D., LANG C. H., LYNCH C. J. (2012): Atypical antipsychotics rapidly and inappropriately switch peripheral fuel utilization to lipids, impairing metabolic flexibility in rodents. *Schizophr Bull* 38 1, 153-166
- ALLISON D. B., MENTORE J. L., HEO M., CHANDLER L. P., CAPPELLERI J. C., INFANTE M. C., WEIDEN P. J. (1999): Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156 11, 1686-1696
- ALTMAN J. D., TRENDELENBURG A. U., MACMILLAN L., BERNSTEIN D., LIMBIRD L., STARKE K., KOBILKA B. K., HEIN L. (1999): Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha2A-adrenergic receptor knockout mice. *Mol Pharmacol* 56 1, 154-161
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2013): Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 36 4, 1033-1046
- ANDERSEN D. K., ELAHI D., BROWN J. C., TOBIN J. D., ANDRES R. (1978): Oral glucose augmentation of insulin secretion. Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 62 1, 152-161
- ANGST F., STASSEN H. H., CLAYTON P. J., ANGST J. (2002): Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 68 2-3, 167-181
- ANINI Y., BRUBAKER P. L. (2003): Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes* 52 2, 252-259
- ARAVAGIRI M., TEPER Y., MARDER S. R. (1999): Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos* 20 8, 369-377

- ARJONA A. A., ZHANG S. X., ADAMSON B., WURTMAN R. J. (2004): An animal model of antipsychotic-induced weight gain. *Behav Brain Res* 152 1, 121-127
- ARNT J., SKARSFELDT T. (1998): Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 18 2, 63-101
- ARULMOZHI D. K., DWYER D. S., BODHANKAR S. L. (2006): Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice. *Life Sci* 79 19, 1865-1872
- ASCHER-SVANUM H., FARIES D. E., ZHU B., ERNST F. R., SWARTZ M. S., SWANSON J. W. (2006): Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 67 3, 453-460
- BAJZA Á., NÉMETH J., PEITL B., SZILVÁSSY Z. (2011): Block by nitrate tolerance of meal-induced insulin sensitization in conscious rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 58 5, 508-13
- BAPTISTA T., MATA A., TENEUD L., DE QUIJADA M., HAN H.-W., HERNÁNDEZ L. (1993): Effects of long-term administration of clozapine on body weight and food intake in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45 1, 51-54
- BAPTISTA T., ARAUJO DE BAPTISTA E., YING KIN N. M., BEAULIEU S., WALKER D., JOOBER R., LALONDE J., RICHARD D. (2002): Comparative effects of the antipsychotics sulpiride or risperidone in rats. I: bodyweight, food intake, body composition, hormones and glucose tolerance. *Brain Res* 957 1, 144-151
- BAPTISTA T., DE BAPTISTA E. A., LALONDE J., PLAMONDON J., KIN N. M., BEAULIEU S., JOOBER R., RICHARD D. (2004): Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 8, 1305-1311
- BASILE V. S., MASELLIS M., MCINTYRE R. S., MELTZER H. Y., LIEBERMAN J. A., KENNEDY J. L. (2001): Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 23 45-66
- BATTERHAM R. L., COWLEY M. A., SMALL C. J., HERZOG H., COHEN M. A., DAKIN C. L., WREN A. M., BRYNES A. E., LOW M. J., GHATEI M. A., CONE R. D., BLOOM S. R. (2002): Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418 6898, 650-654
- BATTERHAM R. L., COHEN M. A., ELLIS S. M., LE ROUX C. W., WITHERS D. J., FROST G. S., GHATEI M. A., BLOOM S. R. (2003): Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 349 10, 941-948
- BAYMILLER S. P., BALL P., MCMAHON R. P., BUCHANAN R. W. (2003): Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr Res* 59 1, 49-57
- BAYS H., MANDARINO L., DEFRONZO R. A. (2004): Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 89 2, 463-478
- B EGLINGER C., DEGEN L., MATZINGER D., D'AMATO M., DREWE J. (2001): Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280 4, R1149-1154
- BJORBAEK C., ELMQUIST J. K., FRANTZ J. D., SHOELSON S. E., FLIER J. S. (1998): Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1 4, 619-625
- BJORBAEK C., EL-HASCHIMI K., FRANTZ J. D., FLIER J. S. (1999): The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 274 42, 30059-30065
- BODEN G. (1997): Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46 1, 3-10

- BOYDA H. N., PROCYSHYN R. M., PANG C. C., HAWKES E., WONG D., JIN C. H., HONER W. G., BARR A. M. (2013): Metabolic side-effects of the novel second-generation antipsychotic drugs asenapine and iloperidone: a comparison with olanzapine. *PLoS One* 8 1, e53459
- BROMEL T., BLUM W. F., ZIEGLER A., SCHULZ E., BENDER M., FLEISCHHAKER C., REMSCHMIDT H., KRIEG J. C., HEBEBRAND J. (1998): Serum leptin levels increase rapidly after initiation of clozapine therapy. *Mol Psychiatry* 3 1, 76-80
- BROTT D. A., DIAMOND M., CAMPBELL P., ZUVICH A., CHEATHAM L., BENTLEY P., GORKO M. A., FIKES J., SAYE J. (2013): An acute rat in vivo screening model to predict compounds that alter blood glucose and/or insulin regulation. *J Pharmacol Toxicol Methods* 68 2, 190-196
- BROWN S. (1997): Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 171 502-508
- BRUNING J. C., GAUTAM D., BURKS D. J., GILLETTE J., SCHUBERT M., ORBAN P. C., KLEIN R., KRONE W., MULLER-WIELAND D., KAHN C. R. (2000): Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289 5487, 2122-2125
- BUCHAN A. M., INGMAN-BAKER J., LEVY J., BROWN J. C. (1982): A comparison of the ability of serum and monoclonal antibodies to gastric inhibitory polypeptide to detect immunoreactive cells in the gastroenteropancreatic system of mammals and reptiles. *Histochemistry* 76 3, 341-349
- BURDYGA G., SPILLER D., MORRIS R., LAL S., THOMPSON D. G., SAEED S., DIMALINE R., VARRO A., DOCKRAY G. J. (2002): Expression of the leptin receptor in rat and human nodose ganglion neurones. *Neuroscience* 109 2, 339-347
- BUSE J. B., CAVAZZONI P., HORNBUCKLE K., HUTCHINS D., BREIER A., JOVANOVIC L. (2003): A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. *J Clin Epidemiol* 56 2, 164-170
- CALLAGHAN J. T., BERGSTROM R. F., PTAK L. R., BEASLEY C. M. (1999): Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 37 3, 177-193
- CAMERON A. J., SHAW J. E., ZIMMET P. Z. (2004): The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33 2, 351-375, table of contents
- CHANDRA R., LIDDLE R. A. (2007): Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 14 1, 63-67 10.1097/MED.1090b1013e3280122850
- CHAVEZ M., KAIYALA K., MADDEN L. J., SCHWARTZ M. W., WOODS S. C. (1995): Intraventricular insulin and the level of maintained body weight in rats. *Behav Neurosci* 109 3, 528-531
- CHEN L., MCNULTY J., ANDERSON D., LIU Y., NYSTROM C., BULLARD S., COLLINS J., HANDLON A. L., KLEIN R., GRIMES A., MURRAY D., BROWN R., KRULL D., BENSON B., KLEYMENOVA E., REMLINGER K., YOUNG A., YAO X. (2010): Cholestyramine reverses hyperglycemia and enhances glucose-stimulated glucagon-like peptide 1 release in Zucker diabetic fatty rats. *J Pharmacol Exp Ther* 334 1, 164-170
- CHEUNG G. W., KOKOROVIC A., LAM C. K., CHARI M., LAM T. K. (2009): Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network. *Cell Metab* 10 2, 99-109
- CHINTOH A. F., MANN S. W., LAM T. K., GIACCA A., REMINGTON G. (2008): Insulin resistance following continuous, chronic olanzapine treatment: an animal model. *Schizophr Res* 104 1-3, 23-30
- CHINTOH A. F., MANN S. W., LAM L., GIACCA A., FLETCHER P., NOBREGA J., REMINGTON G. (2009): Insulin resistance and secretion in vivo: effects of different antipsychotics in an animal model. *Schizophr Res* 108 1-3, 127-133
- CHOI S., BLAKE V., COLE S., FERNSTROM J. D. (2006): Effects of chronic fenfluramine administration on hypothalamic neuropeptide mRNA expression. *Brain Res* 1087 1, 83-86
- CHOI S., DISILVIO B., UNANGST J., FERNSTROM J. D. (2007): Effect of chronic infusion of olanzapine and clozapine on food intake and body weight gain in male and female rats. *Life Sci* 81 12, 1024-1030

- CINCOTTA A. H., TOZZO E., SCISLOWSKI P. W. (1997): Bromocriptine/SKF38393 treatment ameliorates obesity and associated metabolic dysfunctions in obese (ob/ob) mice. *Life Sci* 61 10, 951-956
- CLEGG D. J., BENOIT S. C., REED J. A., WOODS S. C., DUNN-MEYNELL A., LEVIN B. E. (2005): Reduced anorexic effects of insulin in obesity-prone rats fed a moderate-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288 4, R981-986
- CLEGG D. J., GOTOH K., KEMP C., WORTMAN M. D., BENOIT S. C., BROWN L. M., D'ALESSIO D., TSO P., SEELEY R. J., WOODS S. C. (2011): Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity. *Physiol Behav* 103 1, 10-16
- COCCURELLO R., CAPRIOLI A., GHIRARDI O., CONTI R., CIANI B., DANIELE S., BARTOLOMUCCI A., MOLES A. (2006): Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: a mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. *Psychopharmacology (Berl)* 186 4, 561-571
- COCCURELLO R., CAPRIOLI A., CONTI R., GHIRARDI O., BORSINI F., CARMINATI P., MOLES A. (2008): Olanzapine (LY170053, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5] benzodiazepine), but not the novel atypical antipsychotic ST2472 (9-piperazin-1-ylpyrrolo[2,1-b][1,3]benzothiazepine), chronic administration induces weight gain, hyperphagia, and metabolic dysregulation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 326 3, 905-911
- COCCURELLO R., MOLES A. (2010): Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacology & Therapeutics* 127 3, 210-251
- CONSIDINE R. V., SINHA M. K., HEIMAN M. L., KRIAUCIUNAS A., STEPHENS T. W., NYCE M. R., OHANNESIAN J. P., MARCO C. C., MCKEE L. J., BAUER T. L., ET AL. (1996): Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 5, 292-295
- COOPER G. D., PICKAVANCE L. C., WILDING J. P., HALFORD J. C., GOUDIE A. J. (2005): A parametric analysis of olanzapine-induced weight gain in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 181 1, 80-89
- COOPER G. D., PICKAVANCE L. C., WILDING J. P., HARROLD J. A., HALFORD J. C., GOUDIE A. J. (2007): Effects of olanzapine in male rats: enhanced adiposity in the absence of hyperphagia, weight gain or metabolic abnormalities. *J Psychopharmacol* 21 4, 405-413
- COOPER G. D., HARROLD J. A., HALFORD J. C., GOUDIE A. J. (2008): Chronic clozapine treatment in female rats does not induce weight gain or metabolic abnormalities but enhances adiposity: implications for animal models of antipsychotic-induced weight gain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 2, 428-436
- COPE M. B., JUMBO-LUCIONI P., WALTON R. G., KESTERSON R. A., ALLISON D. B., NAGY T. R. (2007): No effect of dietary fat on short-term weight gain in mice treated with atypical antipsychotic drugs. *Int J Obes (Lond)* 31 6, 1014-1022
- CUMMINGS D. E., OVERDUIN J. (2007): Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 117 1, 13-23
- D'ALESSIO D. A., VAHL T. P. (2005): Utilizing the GLP-1 signaling system to treat diabetes: sorting through the pharmacologic approaches. *Curr Diab Rep* 5 5, 346-352
- DATE Y., MURAKAMI N., TOSHINAI K., MATSUKURA S., NIIJIMA A., MATSUO H., KANGAWA K., NAKAZATO M. (2002): The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123 4, 1120-1128
- DAVEY K., O'MAHONY S., SCHELLEKENS H., O'SULLIVAN O., BIENENSTOCK J., COTTER P., DINAN T., CRYAN J. (2012): Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology* 221 1, 155-169
- DAVOODI N., KALINICHEV M., KORNEEV S. A., CLIFTON P. G. (2009): Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 203 4, 693-702

- DE HERT M., CORRELL C. U., BOBES J., CETKOVICH-BAKMAS M., COHEN D., ASAI I., DETRAUX J., GAUTAM S., MOLLER H. J., NDETEI D. M., NEWCOMER J. W., UWAKWE R., LEUCHT S. (2011): Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10 1, 52-77
- DE HERT M., MCKENZIE K., PEUSKENS J. (2001): Risk factors for suicide in young people suffering from schizophrenia: a long-term follow-up study. *Schizophr Res* 47 2-3, 127-134
- DE HERT M. A., VAN WINKEL R., VAN EYCK D., HANSSSENS L., WAMPERS M., SCHEEN A., PEUSKENS J. (2006): Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 83 1, 87-93
- DEFRONZO R. A., TOBIN J. D., ANDRES R. (1979): Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237 3, E214-223
- DEFRONZO R. A. (2004): Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 88 4, 787-835, ix
- DEGEN L., OESCH S., CASANOVA M., GRAF S., KETTERER S., DREWE J., BEGLINGER C. (2005): Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology* 129 5, 1430-1436
- DICKERSON F. B., BROWN C. H., KREYENBUHL J. A., FANG L., GOLDBERG R. W., WOHLHEITER K., DIXON L. B. (2006): Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 113 4, 306-313
- DONAHEY J. C., VAN DIJK G., WOODS S. C., SEELEY R. J. (1998): Intraventricular GLP-1 reduces short- but not long-term food intake or body weight in lean and obese rats. *Brain Res* 779 1-2, 75-83
- DOURISH C. T., HUTSON P. H., CURZON G. (1985): Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 86 1-2, 197-204
- DRUCKER D. J. (2006): The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3 3, 153-165
- EL-SEWEIDY M. M., SADIK N. A., MALEK M. M., AMIN R. S. (2014): Chronic effects of clozapine administration on insulin resistance in rats: Evidence for adverse metabolic effects. *Pathol Res Pract* 210 1, 5-9
- ELAHI D., MCALOON-DYKE M., FUKAGAWA N. K., MENEILLY G. S., SCLATER A. L., MINAKER K. L., HABENER J. F., ANDERSEN D. K. (1994): The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 51 1, 63-74
- ELLIS B. A., POYNTEN A., LOWY A. J., FURLER S. M., CHISHOLM D. J., KRAEGEN E. W., COONEY G. J. (2000): Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin sensitivity in rat and human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279 3, E554-560
- ENGL J., LAIMER M., NIEDERWANGER A., KRANEBITTER M., STARZINGER M., PEDRINI M. T., FLEISCHHACKER W. W., PATSCH J. R., EBENBICHLER C. F. (2005): Olanzapine impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Mol Psychiatry* 10 12, 1089-1096
- ESEN-DANACI A., SARANDOL A., TANELI F., YURTSEVER F., OZLEN N. (2008): Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 6, 1434-1438
- FELL M. J., NEILL J. C., MARSHALL K. M. (2004): Effects of the classical antipsychotic haloperidol and atypical antipsychotic risperidone on weight gain, the oestrous cycle and uterine weight in female rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 14 5, 385-392
- FELL M. J., GIBSON R., MCDERMOTT E., SISODIA G., MARSHALL K. M., NEILL J. C. (2005a): Investigation into the effects of the novel antipsychotic ziprasidone on weight gain and reproductive function in female rats. *Behav Brain Res* 160 2, 338-343
- FELL M. J., NEILL J. C., RAO C., MARSHALL K. M. (2005b): Effects of sub-chronic antipsychotic drug treatment on body weight and reproductive function in juvenile female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 182 4, 499-507

- FELL M. J., ANJUM N., DICKINSON K., MARSHALL K. M., PELTOLA L. M., VICKERS S., CHEETHAM S., NEILL J. C. (2007): The distinct effects of subchronic antipsychotic drug treatment on macronutrient selection, body weight, adiposity, and metabolism in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 194 2, 221-231
- FELL M. J., NEILL J. C., ANJUM N., PELTOLA L. M., MARSHALL K. M. (2008): Investigation into the influence of a high fat diet on antipsychotic-induced weight gain in female rats. *J Psychopharmacol* 22 2, 182-186
- FIGLEWICZ D. P., STEIN L. J., WEST D., PORTE D., JR., WOODS S. C. (1986): Intracisternal insulin alters sensitivity to CCK-induced meal suppression in baboons. *Am J Physiol* 250 5 Pt 2, R856-860
- FIGLEWICZ D. P., SZOT P., CHAVEZ M., WOODS S. C., VEITH R. C. (1994): Intraventricular insulin increases dopamine transporter mRNA in rat VTA/substantia nigra. *Brain Res* 644 2, 331-334
- FIGLEWICZ D. P., EVANS S. B., MURPHY J., HOEN M., BASKIN D. G. (2003): Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res* 964 1, 107-115
- FORD E. S. (2004): Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33 2, 333-350
- FUJISAWA T., IKEGAMI H., KAWAGUCHI Y., OGIHARA T. (1998): Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 83 7, 2441-2444
- FUNAKOSHI A., MIYASAKA K., SHINOZAKI H., MASUDA M., KAWANAMI T., TAKATA Y., KONO A. (1995): An Animal Model of Congenital Defect of Gene Expression of Cholecystokinin (CCK)-A Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 210 3, 787-796
- GALIC S., OAKHILL J. S., STEINBERG G. R. (2010): Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316 2, 129-139
- GAO X. M., SAKAI K., TAMMINGA C. A. (1998): Chronic olanzapine or sertindole treatment results in reduced oral chewing movements in rats compared to haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 19 5, 428-433
- GIANFRANCESCO F., WHITE R., WANG R. H., NASRALLAH H. A. (2003): Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. *J Clin Psychopharmacol* 23 4, 328-335
- GIANFRANCESCO F. D., GROGG A. L., MAHMOUD R. A., WANG R. H., NASRALLAH H. A. (2002): Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 63 10, 920-930
- GIBBS J., YOUNG R. C., SMITH G. P. (1973): Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature* 245 5424, 323-325
- GILLES M., WILKE A., KOPF D., NONELL A., LEHNERT H., DEUSCHLE M. (2005): Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. *Psychosom Med* 67 5, 748-751
- GIRAULT E. M., GUIGAS B., ALKEMADE A., FOPPEN E., ACKERMANS M. T., LA FLEUR S. E., FLIERS E., KALSBECK A. (2014): Chronic treatment with olanzapine increases adiposity by changing fuel substrate and causes desensitization of the acute metabolic side effects. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 387 2, 185-195
- GOLDMAN C. K., MARINO L., LEIBOWITZ S. F. (1985): Postsynaptic alpha 2-noradrenergic receptors mediate feeding induced by paraventricular nucleus injection of norepinephrine and clonidine. *Eur J Pharmacol* 115 1, 11-19
- GOUDIE A. J., SMITH J. A., HALFORD J. C. (2002): Characterization of olanzapine-induced weight gain in rats. *J Psychopharmacol* 16 4, 291-296
- GREGG E. W., CHENG Y. J., SAYDAH S., COWIE C., GARFIELD S., GEISS L., BARKER L. (2012): Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 35 6, 1252-1257

- GREGG E. W., LI Y., WANG J., BURROWS N. R., ALI M. K., ROLKA D., WILLIAMS D. E., GEISS L. (2014): Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370 16, 1514-1523
- GRUNDY S. M., CLEEMAN J. I., DANIELS S. R., DONATO K. A., ECKEL R. H., FRANKLIN B. A., GORDON D. J., KRAUSS R. M., SAVAGE P. J., SMITH S. C., JR., SPERTUS J. A., COSTA F., AMERICAN HEART A., NATIONAL HEART L., BLOOD I. (2005): Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112 17, 2735-2752
- GU K., COWIE C. C., HARRIS M. I. (1998): Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21 7, 1138-1145
- GUESDON B., DENIS R. G., RICHARD D. (2010): Additive effects of olanzapine and melanin-concentrating hormone agonism on energy balance. *Behav Brain Res* 207 1, 14-20
- HAGAN M. M. (2002): Peptide YY: a key mediator of orexigenic behavior. *Peptides* 23 2, 377-382
- HAN M., DENG C., BURNE T. H., NEWELL K. A., HUANG X. F. (2008): Short- and long-term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. *Psychoneuroendocrinology* 33 5, 569-580
- HAN V. K., HYNES M. A., JIN C., TOWLE A. C., LAUDER J. M., LUND P. K. (1986): Cellular localization of proglucagon/glucagon-like peptide I messenger RNAs in rat brain. *J Neurosci Res* 16 1, 97-107
- HARTFIELD A. W., MOORE N. A., CLIFTON P. G. (2003): Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on the microstructure of ingestive behaviour in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 167 2, 115-122
- HAUPT D. W., NEWCOMER J. W. (2002): Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment. *J Psychosom Res* 53 4, 925-933
- HENDERSON D. C., CAGLIERO E., COPELAND P. M., ET AL. (2005): Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Archives of General Psychiatry* 62 1, 19-28
- HERCZEG L., BUHERENKOVA T., SZILVASSY Z., PEITL B. (2007): Diabetes induced by partial hepatic sensory denervation in conscious rabbits. *Eur J Pharmacol* 568 1-3, 287-288
- HERINGS R. M., ERKENS J. A. (2003): Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12 5, 423-424
- HEWITT K. N., LEE M. D., DOURISH C. T., CLIFTON P. G. (2002): Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 71 4, 691-700
- HEYMSFIELD S. B., GREENBERG A. S., FUJIOKA K., DIXON R. M., KUSHNER R., HUNT T., LUBINA J. A., PATANE J., SELF B., HUNT P., MCCAMISH M. (1999): Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282 16, 1568-1575
- HILL J. O., COMMERTON R. (1996): Physical activity, fat balance, and energy balance. *Int J Sport Nutr* 6 2, 80-92
- HOMMEL J. D., TRINKO R., SEARS R. M., GEORGESCU D., LIU Z. W., GAO X. B., THURMON J. J., MARINELLI M., DILEONE R. J. (2006): Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 51 6, 801-810
- HOSAJIMA H., TOGO T., ODAWARA T., HASEGAWA K., MIURA S., KATO Y., KANAI A., KASE A., UCHIKADO H., HIRAYASU Y. (2006): Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 20 1, 75-79
- HOUSEKNECHT K. L., ROBERTSON A. S., ZAVADOSKI W., GIBBS E. M., JOHNSON D. E., ROLLEMA H. (2007): Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology* 32 2, 289-297

- HUANG X. F., HAN M., HUANG X., ZAVITSANOU K., DENG C. (2006): Olanzapine differentially affects 5-HT<sub>2A</sub> and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Behav Brain Res* 171 2, 355-362
- HUANG X. F., TAN Y. Y., HUANG X., WANG Q. (2007): Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT<sub>2A</sub> and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res* 59 3, 314-321
- HUE L., RIDER M. H. (2007): The AMP-activated protein kinase: more than an energy sensor. *Essays Biochem* 43 121-137
- HUKSHORN C. J., SARIS W. H., WESTERTERP-PLANTENGA M. S., FARID A. R., SMITH F. J., CAMPFIELD L. A. (2000): Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 85 11, 4003-4009
- ISOMAA B., ALMGREN P., TUOMI T., FORSEN B., LAHTI K., NISSEN M., TASKINEN M. R., GROOP L. (2001): Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 4, 683-689
- ITANI S. I., RUDERMAN N. B., SCHMIEDER F., BODEN G. (2002): Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I $\kappa$ B- $\alpha$ . *Diabetes* 51 7, 2005-2011
- JOFFE B. I., PANZ V. R., RAAL F. J. (2001): From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *Lancet* 357 9266, 1379-1381
- JOHNSON D. E., YAMAZAKI H., WARD K. M., SCHMIDT A. W., LEBEL W. S., TREADWAY J. L., GIBBS E. M., ZAWALICH W. S., ROLLEMA H. (2005): Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets: role of muscarinic antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 54 5, 1552-1558
- JOYNER K., SMITH G. P., GIBBS J. (1993): Abdominal vagotomy decreases the satiating potency of CCK-8 in sham and real feeding. *Am J Physiol* 264 5 Pt 2, R912-916
- KAHN R. S., FLEISCHHACKER W. W., BOTER H., DAVIDSON M., VERGOUWE Y., KEET I. P., GHEORGHE M. D., RYBAKOWSKI J. K., GALDERISI S., LIBIGER J., HUMMER M., DOLLFUS S., LOPEZ-IBOR J. J., HRANOV L. G., GAEBEL W., PEUSKENS J., LINDEFORS N., RIECHER-ROSSLER A., GROBBEE D. E., GROUP E. S. (2008): Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371 9618, 1085-1097
- KALINICHEV M., ROURKE C., DANIELS A. J., GRIZZLE M. K., BRITT C. S., IGNAR D. M., JONES D. N. (2005): Characterisation of olanzapine-induced weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight and prolactin secretion in female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 182 2, 220-231
- KALINICHEV M., ROURKE C., JONES D. N. (2006): Body weights and plasma prolactin levels in female rats treated subchronically with ziprasidone versus olanzapine. *Behav Pharmacol* 17 3, 289-292
- KANG M., YOSHIMATSU H., CHIBA S., KUROKAWA M., OGAWA R., TAMARI Y., TATSUKAWA M., SAKATA T. (1995): Hypothalamic neuronal histamine modulates physiological responses induced by interleukin-1 beta. *Am J Physiol* 269 6 Pt 2, R1308-1313
- KASSAHUN K., MATTIUZE, NYHART E., JR., OBERMEYER B., GILLESPIE T., MURPHY A., GOODWIN R. M., TUPPER D., CALLAGHAN J. T., LEMBERGER L. (1997): Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos* 25 1, 81-93
- KAWANO K., HIRASHIMA T., MORI S., NATORI T. OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) rat: a new NIDDM rat strain. *Diabetes Research and Clinical Practice* 24 S317-S320
- KIEFFER T. J., HABENER J. F. (2000): The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278 1, E1-E14
- KIM S. F., HUANG A. S., SNOWMAN A. M., TEUSCHER C., SNYDER S. H. (2007): From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 9, 3456-3459

- KIM S. J., WINTER K., NIAN C., TSUNEOKA M., KODA Y., MCINTOSH C. H. (2005): Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of pancreatic beta-cell survival is dependent upon phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB) signaling, inactivation of the forkhead transcription factor Foxo1, and down-regulation of bax expression. *J Biol Chem* 280 23, 22297-22307
- KINZIG K. P., D'ALESSIO D. A., SEELEY R. J. (2002): The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J Neurosci* 22 23, 10470-10476
- KIRK S. L., GLAZEBROOK J., GRAYSON B., NEILL J. C., REYNOLDS G. P. (2009): Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5-HT<sub>2C</sub> and histamine H<sub>1</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 207 1, 119-125
- KOHEN D. (2004): Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Br J Psychiatry Suppl* 47 S64-66
- KOLLER E., SCHNEIDER B., BENNETT K., DUBITSKY G. (2001): Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 111 9, 716-723
- KOLLER E. A., DORAISWAMY P. M. (2002): Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 22 7, 841-852
- KOLLER E. A., CROSS J. T., DORAISWAMY P. M., SCHNEIDER B. S. (2003): Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 23 6, 735-744
- KOVACS D., HEGEDUS C., KISS R., SARI R., NEMETH J., SZILVASSY Z., PEITL B. (2015): Meal-induced insulin sensitization is preserved after acute olanzapine administration in female Sprague-Dawley rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 388 5, 525-530
- KRAUS T., HAACK M., SCHULD A., HINZE-SELCH D., KUHN M., UHR M., POLLMACHER T. (1999): Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 156 2, 312-314
- KROEZE W. K., HUFELSEN S. J., POPADAK B. A., RENOCK S. M., STEINBERG S., ERNSBERGER P., JAYATHILAKE K., MELTZER H. Y., ROTH B. L. (2003): H<sub>1</sub>-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28 3, 519-526
- LAUTT W. W. (1999): The HISS story overview: a novel hepatic neurohumoral regulation of peripheral insulin sensitivity in health and diabetes. *Can J Physiol Pharmacol* 77 8, 553-562
- LAUTT W. W., SCHAFFER J., MACEDO M. P., LEGARE D. J. (2011): Bethanechol and N-acetylcysteine mimic feeding signals and reverse insulin resistance in fasted and sucrose-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 89 2, 135-42
- LEIBOWITZ S. F., ROOSSIN P., ROSENN M. (1984): Chronic norepinephrine injection into the hypothalamic paraventricular nucleus produces hyperphagia and increased body weight in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 21 5, 801-808
- LEIBOWITZ S. F., ALEXANDER J. T. (1998): Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol Psychiatry* 44 9, 851-864
- LIEBIG M., GOSSEL M., PRATT J., BLACK M., HASCHKE G., ELVERT R., JURETSCHKE H. P., NEUMANN-HAEFELIN C., KRAMER W., HERLING A. W. (2010): Profiling of energy metabolism in olanzapine-induced weight gain in rats and its prevention by the CB<sub>1</sub>-antagonist AVE1625. *Obesity (Silver Spring)* 18 10, 1952-1958
- LIN E. J., LEE N. J., SLACK K., KARL T., DUFFY L., O'BRIEN E., MATSUMOTO I., DEDOVA I., HERZOG H., SAINSBURY A. (2006): Distinct endocrine effects of chronic haloperidol or risperidone administration in male rats. *Neuropharmacology* 51 7-8, 1129-1136
- LINDENMAYER J. P., CZOBOR P., VOLAVKA J., CITROME L., SHEITMAN B., MCEVOY J. P., COOPER T. B., CHAKOS M., LIEBERMAN J. A. (2003): Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 160 2, 290-296
- LIVAK K. J., SCHMITTGEN T. D. (2001): Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods* 25 4, 402-408

- LJUNGBERG T., APICELLA P., SCHULTZ W. (1992): Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J Neurophysiol* 67 1, 145-163
- LLORENTE-BERZAL A., MELA V., BORCEL E., VALERO M., LOPEZ-GALLARDO M., VIVEROS M. P., MARCO E. M. (2012): Neurobehavioral and metabolic long-term consequences of neonatal maternal deprivation stress and adolescent olanzapine treatment in male and female rats. *Neuropharmacology* 62 3, 1332-1341
- LOPEZ M., LAGE R., SAHA A. K., PEREZ-TILVE D., VAZQUEZ M. J., VARELA L., SANGIAO-ALVARELLOS S., TOVAR S., RAGHAY K., RODRIGUEZ-CUENCA S., DEOLIVEIRA R. M., CASTANEDA T., DATTA R., DONG J. Z., CULLER M., SLEEMAN M. W., ALVAREZ C. V., GALLEGO R., LELLIOTT C. J., CARLING D., TSCHOP M. H., DIEGUEZ C., VIDAL-PUIG A. (2008): Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metab* 7 5, 389-399
- LUTZ T. A., GEARY N., SZABADY M. M., DEL PRETE E., SCHARRER E. (1995): Amylin decreases meal size in rats. *Physiol Behav* 58 6, 1197-1202
- LYKKEGAARD K., LARSEN P. J., VRANG N., BOCK C., BOCK T., KNUDSEN L. B. (2008): The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, reduces olanzapine-induced weight gain and glucose intolerance. *Schizophr Res* 103 1-3, 94-103
- LYNN F. C., PAMIR N., NG E. H., MCINTOSH C. H., KIEFFER T. J., PEDERSON R. A. (2001): Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 50 5, 1004-1011
- MANCILLA-DIAZ J. M., ESCARTIN-PEREZ R. E., LOPEZ-ALONSO V. E., FLORAN-GARDUNO B., ROMANO-CAMACHO J. B. (2005): Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the hypophagic effect of 5-HT on the structure of feeding behavior. *Med Sci Monit* 11 3, BR74-79
- MARTINS P. J., HAAS M., OBICI S. (2010): Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. *Diabetes* 59 10, 2418-2425
- MASAKI T., YOSHIMATSU H., CHIBA S., WATANABE T., SAKATA T. (2001): Targeted disruption of histamine H1-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes* 50 2, 385-391
- MASAKI T., CHIBA S., YASUDA T., NOGUCHI H., KAKUMA T., WATANABE T., SAKATA T., YOSHIMATSU H. (2004): Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. *Diabetes* 53 9, 2250-2260
- MATSON C. A., RITTER R. C. (1999): Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *Am J Physiol* 276 4 Pt 2, R1038-1045
- MATSUI-SAKATA A., OHTANI H., SAWADA Y. (2005): Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 20 5, 368-378
- MCCABE J. T., DEBELLIS M., LEIBOWITZ S. F. (1984): Clonidine-induced feeding: analysis of central sites of action and fiber projections mediating this response. *Brain Res* 309 1, 85-104
- MCGARRY J. D. (2002): Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 51 1, 7-18
- MCNAMARA R. K., ABLE J. A., JANDACEK R., RIDER T., TSO P. (2009): Chronic risperidone treatment preferentially increases rat erythrocyte and prefrontal cortex omega-3 fatty acid composition: evidence for augmented biosynthesis. *Schizophr Res* 107 2-3, 150-157
- MCNAMARA R. K., JANDACEK R., RIDER T., TSO P., COLE-STRAUSS A., LIPTON J. W. (2011): Atypical antipsychotic medications increase postprandial triglyceride and glucose levels in male rats: relationship with stearoyl-CoA desaturase activity. *Schizophr Res* 129 1, 66-73
- MELKERSSON K. I., HULTING A. L. (2001): Insulin and leptin levels in patients with schizophrenia or related psychoses--a comparison between different antipsychotic agents. *Psychopharmacology (Berl)* 154 2, 205-212

- MERCHENTHALER I., LANE M., SHUGHRUE P. (1999): Distribution of pre-pro-glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 403 2, 261-280
- MINET-RINGUET J., EVEN P. C., GUESDON B., TOME D., DE BEAUREPAIRE R. (2005): Effects of chronic neuroleptic treatments on nutrient selection, body weight, and body composition in the male rat under dietary self-selection. *Behav Brain Res* 163 2, 204-211
- MINET-RINGUET J., EVEN P. C., GOUBERN M., TOME D., DE BEAUREPAIRE R. (2006a): Long term treatment with olanzapine mixed with the food in male rats induces body fat deposition with no increase in body weight and no thermogenic alteration. *Appetite* 46 3, 254-262
- MINET-RINGUET J., EVEN P. C., LACROIX M., TOME D., DE BEAUREPAIRE R. (2006b): A model for antipsychotic-induced obesity in the male rat. *Psychopharmacology (Berl)* 187 4, 447-454
- MINET-RINGUET J., EVEN P. C., VALET P., CARPENE C., VISENTIN V., PREVOT D., DAVIAUD D., QUIGNARD-BOULANGE A., TOME D., DE BEAUREPAIRE R. (2007): Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment. *Mol Psychiatry* 12 6, 562-571
- MINEUR Y. S., ABIZAID A., RAO Y., SALAS R., DILEONE R. J., GUNDISCH D., DIANO S., DE BIASI M., HORVATH T. L., GAO X. B., PICCIOTTO M. R. (2011): Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science* 332 6035, 1330-1332
- MINOKOSHI Y., ALQUIER T., FURUKAWA N., KIM Y. B., LEE A., XUE B., MU J., FOUFELLE F., FERRE P., BIRNBAUM M. J., STUCK B. J., KAHN B. B. (2004): AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428 6982, 569-574
- MIYAWAKI K., YAMADA Y., YANO H., NIWA H., BAN N., IHARA Y., KUBOTA A., FUJIMOTO S., KAJIKAWA M., KUROE A., TSUDA K., HASHIMOTO H., YAMASHITA T., JOMORI T., TASHIRO F., MIYAZAKI J., SEINO Y. (1999): Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 26, 14843-14847
- MIYAWAKI K., YAMADA Y., BAN N., IHARA Y., TSUKIYAMA K., ZHOU H., FUJIMOTO S., OKU A., TSUDA K., TOYOKUNI S., HIAI H., MIZUNOYA W., FUSHIKI T., HOLST J. J., MAKINO M., TASHITA A., KOBARA Y., TSUBAMOTO Y., JINNOUCHI T., JOMORI T., SEINO Y. (2002): Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 8 7, 738-742
- MOHAMMAD S., OZAKI T., TAKEUCHI K., UNNO K., YAMOTO K., MORIOKA E., TAKIGUCHI S., IKEDA M. (2012): Functional Compensation between Cholecystokinin-1 and -2 Receptors in Murine Paraventricular Nucleus Neurons. *Journal of Biological Chemistry* 287 47, 39391-39401
- MORAN T. H., AMEGLIO P. J., PEYTON H. J., SCHWARTZ G. J., MCHUGH P. R. (1993): Blockade of type A, but not type B, CCK receptors postpones satiety in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 265 3 Pt 2, R620-624
- MORAN T. H., BALDESSARINI A. R., SALORIO C. F., LOWERY T., SCHWARTZ G. J. (1997): Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 272 4 Pt 2, R1245-1251
- MORAN T. H., KATZ L. F., PLATA-SALAMAN C. R., SCHWARTZ G. J. (1998): Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol* 274 3 Pt 2, R618-625
- MORAN T. H., KINZIG K. P. (2004): Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286 2, G183-188
- MORIMOTO T., YAMAMOTO Y., MOBARAKEH J. I., YANAI K., WATANABE T., WATANABE T., YAMATODANI A. (1999): Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 67 5, 679-683
- MURASHITA M., KUSUMI I., HOSODA H., KANGAWA K., KOYAMA T. (2007): Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. *Psychoneuroendocrinology* 32 7, 777-784

- NASLUND E., BARKELING B., KING N., GUTNIAK M., BLUNDELL J. E., HOLST J. J., ROSSNER S., HELLSTROM P. M. (1999): Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 3, 304-311
- NAUCK M. A., HEIMESAAT M. M., ORSKOV C., HOLST J. J., EBERT R., CREUTZFELDT W. (1993): Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91 1, 301-307
- NEWCOMER J. W., HAUPT D. W., FUCETOLA R., ET AL. (2002): Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 59 4, 337-345
- NEWCOMER J. W. (2005): Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 19 Suppl 1 1-93
- NILSSON S. (2001): [Research contributions of Eskil Kylin]. *Sven Med Tidskr* 5 1, 15-28
- NONOGAKI K., STRACK A. M., DALLMAN M. F., TECOTT L. H. (1998): Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. *Nat Med* 4 10, 1152-1156
- NWANERI C., COOPER H., BOWEN-JONES D. (2013): Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 13 4, 192-207
- OSSER D. N., NAJARIAN D. M., DUFRESNE R. L. (1999): Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry* 60 11, 767-770
- OTA M., MORI K., NAKASHIMA A., KANEKO Y. S., FUJIWARA K., ITOH M., NAGASAKA A., OTA A. (2002): Peripheral injection of risperidone, an atypical antipsychotic, alters the bodyweight gain of rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29 11, 980-989
- PARK S., KIM M. S., NAMKOONG C., PARK M. H., HONG J. P. (2012): The effect of ziprasidone on body weight and energy expenditure in female rats. *Metabolism* 61 6, 787-793
- PATIL B. M., KULKARNI N. M., UNGER B. S. (2006): Elevation of systolic blood pressure in an animal model of olanzapine induced weight gain. *Eur J Pharmacol* 551 1-3, 112-115
- PECINA S., CAGNIARD B., BERRIDGE K. C., ALDRIDGE J. W., ZHUANG X. (2003): Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci* 23 28, 9395-9402
- PEDERSON R. A., SCHUBERT H. E., BROWN J. C. (1975): Gastric inhibitory polypeptide. Its physiologic release and insulinotropic action in the dog. *Diabetes* 24 12, 1050-1056
- PEITL B., SZILVASSY Z. (2007): The inhibitory effect of proglumide on meal-induced insulin sensitization in rats. *Metabolism* 56 7, 863-864
- PEITL B., DOBRONTE R., NEMETH J., PANKUCSI C., SARI R., VARGA A., SZILVASSY Z. (2009): Meal-induced enhancement in insulin sensitivity is not triggered by hyperinsulinemia in rats. *Metabolism* 58 3, 328-332
- PEITL B., DÖBRÖNTE R., DRIMBA L., SÁRI R., VARGA A., NÉMETH J., PÁZMÁNY T., SZILVÁSSY Z. (2010): Involvement of cholecystokinin in baseline and post-prandial whole body insulin sensitivity in rats. *European Journal of Pharmacology* 644 1-3, 251-256
- PELLEYMOUNTER M. A., CULLEN M. J., BAKER M. B., HECHT R., WINTERS D., BOONE T., COLLINS F. (1995): Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269 5223, 540-543
- PEREZ-IGLESIAS R., VAZQUEZ-BARQUERO J. L., AMADO J. A., BERJA A., GARCIA-UNZUETA M. T., PELAYO-TERAN J. M., CARRASCO-MARIN E., MATA I., CRESPO-FACORRO B. (2008): Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naïve psychotic patients after 1 year of treatment. *J Clin Psychopharmacol* 28 3, 289-295
- PERKINS D. O. (1999): Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 21 25-30

- PIRONI L., STANGHELLINI V., MIGLIOLI M., CORINALDESI R., DE GIORGIO R., RUGGERI E., TOSETTI C., POGGIOLI G., MORSELLI LABATE A. M., MONETTI N., ET AL. (1993): Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 105 3, 733-739
- POLONSKY K. S., GIVEN B. D., VAN CAUTER E. (1988): Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81 2, 442-448
- POPOVIC V., DOKNIC M., MARIC N., PEKIC S., DAMJANOVIC A., MILJIC D., POPOVIC S., MILJIC N., DJUROVIC M., JASOVIC-GASIC M., DIEGUEZ C., CASANUEVA F. F. (2007): Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal-weight patients with schizophrenia. *Neuroendocrinology* 85 4, 249-256
- PORSZASZ R., LEGVARI G., NEMETH J., LITERATI P. N., SZOLCSANYI J., SZILVASSY Z. (2002): The sensory nitrergic nature of the hepatic insulin sensitizing substance mechanism in conscious rabbits. *Eur J Pharmacol* 443 1-3, 211-212
- PORSZASZ R., LEGVARI G., PATAKI T., SZILVASSY J., NEMETH J., KOVACS P., PARAGH G., SZOLCSANYI J., SZILVASSY Z. (2003): Hepatic insulin sensitizing substance: a novel 'sensocrine' mechanism to increase insulin sensitivity in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 139 6, 1171-1179
- POUZET B., MOW T., KREILGAARD M., VELSCHOW S. (2003): Chronic treatment with antipsychotics in rats as a model for antipsychotic-induced weight gain in human. *Pharmacol Biochem Behav* 75 1, 133-140
- POYUROVSKY M., ISAACS I., FUCHS C., SCHNEIDMAN M., FARAGIAN S., WEIZMAN R., WEIZMAN A. (2003): Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160 2, 297-302
- PRATT W. E., KELLEY A. E. (2005): Striatal muscarinic receptor antagonism reduces 24-h food intake in association with decreased preproenkephalin gene expression. *Eur J Neurosci* 22 12, 3229-3240
- PRATT W. E., BLACKSTONE K. (2009): Nucleus accumbens acetylcholine and food intake: decreased muscarinic tone reduces feeding but not food-seeking. *Behav Brain Res* 198 1, 252-257
- PRIGEON R. L., QUDDUSI S., PATY B., D'ALESSIO D. A. (2003): Suppression of glucose production by GLP-1 independent of islet hormones: a novel extrapancreatic effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285 4, E701-707
- RASKIND M. A., BURKE B. L., CRITES N. J., TAPP A. M., RASMUSSEN D. D. (2007): Olanzapine-induced weight gain and increased visceral adiposity is blocked by melatonin replacement therapy in rats. *Neuropsychopharmacology* 32 2, 284-288
- REEVE J. R., JR., GREEN G. M., CHEW P., EYSSELEIN V. E., KEIRE D. A. (2003): CCK-58 is the only detectable endocrine form of cholecystokinin in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285 2, G255-265
- ROTH B. L., SHEFFLER D. J., KROEZE W. K. (2004): Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 3 4, 353-359
- ROUSSEAU K., ATCHA Z., LOUDON A. S. (2003): Leptin and seasonal mammals. *J Neuroendocrinol* 15 4, 409-414
- RUMMEL-KLUGE C., KOMOSSA K., SCHWARZ S., HUNGER H., SCHMID F., LOBOS C. A., KISSLING W., DAVIS J. M., LEUCHT S. (2010): Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123 2-3, 225-233
- RUSHING P. A., HAGAN M. M., SEELEY R. J., LUTZ T. A., WOODS S. C. (2000): Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight. *Endocrinology* 141 2, 850-853
- RYAN M. C., COLLINS P., THAKORE J. H. (2003): Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 2, 284-289

- SACHER J., MOSSAHEB N., SPINDELEGGER C., KLEIN N., GEISS-GRANADIA T., SAUERMAN R., LACKNER E., JOUKHADAR C., MULLER M., KASPER S. (2008): Effects of olanzapine and ziprasidone on glucose tolerance in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 33 7, 1633-1641
- SADRI P., LAUTT W. W. (1999): Blockade of hepatic nitric oxide synthase causes insulin resistance. *Am J Physiol* 277 1 Pt 1, G101-108
- SAKATA T., OOKUMA K., FUKAGAWA K., FUJIMOTO K., YOSHIMATSU H., SHIRAIISHI T., WADA H. (1988): Blockade of the histamine H1-receptor in the rat ventromedial hypothalamus and feeding elicitation. *Brain Res* 441 1-2, 403-407
- SANDOVAL D., COTA D., SEELEY R. J. (2008a): The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annu Rev Physiol* 70 513-535
- SANDOVAL D. A., BAGNOL D., WOODS S. C., D'ALESSIO D. A., SEELEY R. J. (2008b): Arcuate glucagon-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes* 57 8, 2046-2054
- SAVOY Y. E., ASHTON M. A., MILLER M. W., NEDZA F. M., SPRACKLIN D. K., HAWTHORN M. H., ROLLEMA H., MATOS F. F., HAJOS-KORCSOK E. (2010): Differential effects of various typical and atypical antipsychotics on plasma glucose and insulin levels in the mouse: evidence for the involvement of sympathetic regulation. *Schizophr Bull* 36 2, 410-418
- SCHANZER M. C., JACOBSON E. D., DAFNY N. (1978): Endocrine Control of Appetite: Gastrointestinal Hormonal Effects on CNS Appetitive Structures. *Neuroendocrinology* 25 6, 329-342
- SCHWARTZ M. W., MARKS J. L., SIPOLS A. J., BASKIN D. G., WOODS S. C., KAHN S. E., PORTE D., JR. (1991): Central insulin administration reduces neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus of food-deprived lean (Fa/Fa) but not obese (fa/fa) Zucker rats. *Endocrinology* 128 5, 2645-2647
- SCHWARTZ M. W., SIPOLS A. J., MARKS J. L., SANACORA G., WHITE J. D., SCHEURINK A., KAHN S. E., BASKIN D. G., WOODS S. C., FIGLEWICZ D. P., ET AL. (1992): Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 130 6, 3608-3616
- SCHWARTZ M. W., WOODS S. C., PORTE D., JR., SEELEY R. J., BASKIN D. G. (2000): Central nervous system control of food intake. *Nature* 404 6778, 661-671
- SERNYAK M. J., LESLIE D. L., ALARCON R. D., LOSONCZY M. F., ROSENHECK R. (2002): Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159 4, 561-566
- SHOBO M., YAMADA H., KOAKUTSU A., HAMADA N., FUJII M., HARADA K., NI K., MATSUOKA N. (2011a): Chronic treatment with olanzapine via a novel infusion pump induces adiposity in male rats. *Life Sci* 88 17-18, 761-765
- SHOBO M., YAMADA H., MIHARA T., KONDO Y., IRIE M., HARADA K., NI K., MATSUOKA N., KAYAMA Y. (2011b): Two models for weight gain and hyperphagia as side effects of atypical antipsychotics in male rats: validation with olanzapine and ziprasidone. *Behav Brain Res* 216 2, 561-568
- SILVESTRE J. S., PROUS J. (2005): Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 27 5, 289-304
- SMITH G. C., CHAUSSADE C., VICKERS M., JENSEN J., SHEPHERD P. R. (2008): Atypical antipsychotic drugs induce derangements in glucose homeostasis by acutely increasing glucagon secretion and hepatic glucose output in the rat. *Diabetologia* 51 12, 2309-2317
- SMITH G. C., VICKERS M. H., COGNARD E., SHEPHERD P. R. (2009): Clozapine and quetiapine acutely reduce glucagon-like peptide-1 production and increase glucagon release in obese rats: implications for glucose metabolism and food choice behaviour. *Schizophr Res* 115 1, 30-40
- SMITH G. P., GIBBS J. (1975): Cholecystokinin: a putative satiety signal. *Pharmacol Biochem Behav* 3 1 Suppl, 135-138

- SMITH G. P., JEROME C., CUSHIN B. J., ETERNO R., SIMANSKY K. J. (1981): Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science* 213 4511, 1036-1037
- SMYTH S., HERON A. (2006): Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med* 12 1, 75-80
- SNIGDHA S., THUMBI C., REYNOLDS G. P., NEILL J. C. (2008): Ziprasidone and aripiprazole attenuate olanzapine-induced hyperphagia in rats. *J Psychopharmacol* 22 5, 567-571
- SONDHI S., CASTELLANO J. M., CHONG V. Z., ROGOZA R. M., SKOBLENICK K. J., DYCK B. A., GABRIELE J., THOMAS N., KI K., PRISTUPA Z. B., SINGH A. N., MACCRIMMON D., VORUGANTI P., FOSTER J., MISHRA R. K. (2006): cDNA array reveals increased expression of glucose-dependent insulinotropic polypeptide following chronic clozapine treatment: role in atypical antipsychotic drug-induced adverse metabolic effects. *Pharmacogenomics J* 6 2, 131-140
- SOWELL M. O., MUKHOPADHYAY N., CAVAZZONI P., SHANKAR S., STEINBERG H. O., BREIER A., BEASLEY C. M., JR., DANANBERG J. (2002): Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 87 6, 2918-2923
- SPIVAK B., LAMSCHEIN C., TALMON Y., GUY N., MESTER R., FEINBERG I., KOTLER M., WEIZMAN A. (1999): The impact of clozapine treatment on serum lipids in chronic schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 22 2, 98-101
- ST-PIERRE J., LEMIEUX I., VOHL M. C., PERRON P., TREMBLAY G., DESPRES J. P., GAUDET D. (2002): Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 90 1, 15-18
- STEFANIDIS A., VERTY A. N., ALLEN A. M., OWENS N. C., COWLEY M. A., OLDFIELD B. J. (2009): The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 17 1, 16-24
- SUGAI T., SUZUKI Y., FUKUI N., ONO S., WATANABE J., TSUNEYAMA N., SOMEYA T. (2012): Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 32 3, 390-393
- SUVISAARI J., PERALA J., SAARNI S. I., HARKANEN T., PIRKOLA S., JOUKAMAA M., KOSKINEN S., LONNQVIST J., REUNANEN A. (2008): Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 3, 129-136
- TAKIGUCHI S., TAKATA Y., FUNAKOSHI A., MIYASAKA K., KATAOKA K., FUJIMURA Y., GOTO T., KONO A. (1997): Disrupted cholecystokinin type-A receptor (CCKAR) gene in OLETF rats. *Gene* 197 1-2, 169-175
- TALSANIA T., ANINI Y., SIU S., DRUCKER D. J., BRUBAKER P. L. (2005): Peripheral exendin-4 and peptide YY(3-36) synergistically reduce food intake through different mechanisms in mice. *Endocrinology* 146 9, 3748-3756
- TANDON R., KESHAVAN M. S., NASRALLAH H. A. (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102 1-3, 1-18
- TECOTT L. H., SUN L. M., AKANA S. F., STRACK A. M., LOWENSTEIN D. H., DALLMAN M. F., JULIUS D. (1995): Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors. *Nature* 374 6522, 542-546
- THOMAS G. N., TOMLINSON B., CHAN J. C., YOUNG R. P., CRITCHLEY J. A. (2000): The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 5, 545-551
- TIWARI A. K., RODGERS J. B., SICARD M., ZAI C. C., LIKHODI O., FREEMAN N., MELTZER H. Y., LIEBERMAN J. A., KENNEDY J. L., MÜLLER D. J. (2010): Association study of polymorphisms in cholecystokinin gene and its receptors with antipsychotic induced weight gain in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34 8, 1484-1490
- TOFT-NIELSEN M. B., MADSBAD S., HOLST J. J. (1999): Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22 7, 1137-1143

- TOGO T., HASEGAWA K., MIURA S., HOSOJIMA H., KOJIMA K., SHOJI M., KASE A., UCHIKADO H., ISEKI E., KOSAKA K. (2004): Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 172 2, 230-232
- TSCHOP M., SMILEY D. L., HEIMAN M. L. (2000): Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407 6806, 908-913
- TSCHOP M., WEYER C., TATARANNI P. A., DEVANARAYAN V., RAVUSSIN E., HEIMAN M. L. (2001): Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50 4, 707-709
- TULIPANO G., RIZZETTI C., BIANCHI I., FANZANI A., SPANO P., COCCHI D. (2007): Clozapine-induced alteration of glucose homeostasis in the rat: the contribution of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation. *Neuroendocrinology* 85 2, 61-70
- TURTON M. D., O'SHEA D., GUNN I., BEAK S. A., EDWARDS C. M., MEERAN K., CHOI S. J., TAYLOR G. M., HEATH M. M., LAMBERT P. D., WILDING J. P., SMITH D. M., GHATEI M. A., HERBERT J., BLOOM S. R. (1996): A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379 6560, 69-72
- VAN DER ZWAAL E. M., LUIJENDIJK M. C., ADAN R. A., LA FLEUR S. E. (2008): Olanzapine-induced weight gain: chronic infusion using osmotic minipumps does not result in stable plasma levels due to degradation of olanzapine in solution. *Eur J Pharmacol* 585 1, 130-136
- VAN DER ZWAAL E. M., LUIJENDIJK M. C., EVERS S. S., LA FLEUR S. E., ADAN R. A. (2010): Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 97 1, 130-137
- VAN DER ZWAAL E. M., MERKESTEIN M., LAM Y. K., BRANS M. A., LUIJENDIJK M. C., BOK L. I., VERHEIJ E. R., LA FLEUR S. E., ADAN R. A. (2012a): The acute effects of olanzapine on ghrelin secretion, CCK sensitivity, meal size, locomotor activity and body temperature. *Int J Obes (Lond)* 36 2, 254-261
- VAN DER ZWAAL E. M., MERKESTEIN M., LAM Y. K., BRANS M. A. D., LUIJENDIJK M. C. M., BOK L. I. H., VERHEIJ E. R., LA FLEUR S. E., ADAN R. A. H. (2012b): The acute effects of olanzapine on ghrelin secretion, CCK sensitivity, meal size, locomotor activity and body temperature. *Int J Obes* 36 2, 254-261
- VAN OS J., KAPUR S. (2009): Schizophrenia. *Lancet* 374 9690, 635-645
- VARGA A., BAGOSSI P., TÖZSÉR J., PEITL B., SZILVÁSSY Z. (2007): Effect of experimental hypercholesterolaemia on K<sup>+</sup> channel  $\alpha$ -subunit mRNA levels in rabbit hearts. *European Journal of Pharmacology* 562 1-2, 130-131
- VELASQUE M. T., BHATHENA S. J., HANSEN C. T. (2001): Leptin and its relation to obesity and insulin in the SHR/N-corpulent rat, a model of type II diabetes mellitus. *Int J Exp Diabetes Res* 2 3, 217-223
- VERDICH C., FLINT A., GUTZWILLER J. P., NASLUND E., BEGLINGER C., HELLSTROM P. M., LONG S. J., MORGAN L. M., HOLST J. J., ASTRUP A. (2001): A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86 9, 4382-4389
- VICTORIANO M., HERMIER D., EVEN P. C., FROMENTIN G., HUNEAU J. F., TOME D., DE BEAUREPAIRE R. (2009): Early perturbation in feeding behaviour and energy homeostasis in olanzapine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)* 206 1, 167-176
- VICTORIANO M., DE BEAUREPAIRE R., NAOUR N., GUERRE-MILLO M., QUIGNARD-BOULANGE A., HUNEAU J. F., MATHE V., TOME D., HERMIER D. (2010): Olanzapine-induced accumulation of adipose tissue is associated with an inflammatory state. *Brain Res* 1350 167-175
- VIDARSDOTTIR S., ROELFSEMA F., STREEFLAND T., HOLST J. J., REHFELD J. F., PIJL H. (2010): Short-term treatment with olanzapine does not modulate gut hormone secretion: olanzapine disintegrating versus standard tablets. *Eur J Endocrinol* 162 1, 75-83
- VON WILMSDORFF M., BOUVIER M. L., HENNING U., SCHMITT A., GAEBEL W. (2010): The impact of antipsychotic drugs on food intake and body weight and on leptin levels in blood and hypothalamic ob-r leptin receptor expression in wistar rats. *Clinics (Sao Paulo)* 65 9, 885-894

- WALLENSTEIN S., ZUCKER C. L., FLEISS J. L. (1980): Some statistical methods useful in circulation research. *Circulation Research* 47 1, 1-9
- WALLINGFORD N. M., SINNAYAH P., BYMASTER F. P., GADDE K. M., KRISHNAN R. K., MCKINNEY A. A., LANDBLOOM R. P., TOLLEFSON G. D., COWLEY M. A. (2008): Zonisamide prevents olanzapine-associated hyperphagia, weight gain, and elevated blood glucose in rats. *Neuropsychopharmacology* 33 12, 2922-2933
- WANG G. J., VOLKOW N. D., FOWLER J. S. (2002): The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets* 6 5, 601-609
- WANG G. J., VOLKOW N. D., THANOS P. K., FOWLER J. S. (2004): Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis* 23 3, 39-53
- WANG Y. H., TACHE Y., SHEIBEL A. B., GO V. L., WEI J. Y. (1997): Two types of leptin-responsive gastric vagal afferent terminals: an in vitro single-unit study in rats. *Am J Physiol* 273 2 Pt 2, R833-837
- WEIDEN P. J., MACKELL J. A., MCDONNELL D. D. (2004): Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 66 1, 51-57
- WELLMAN P. J., DAVIES B. T. (1992): Reversal of cirazoline- and phenylpropanolamine-induced anorexia by the alpha 1-receptor antagonist prazosin. *Pharmacol Biochem Behav* 42 1, 97-100
- WESTON-GREEN K., HUANG X. F., HAN M., DENG C. (2008): The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in the dorsal vagal complex of rats: implications for olanzapine-induced weight gain. *Int J Neuropsychopharmacol* 11 6, 827-835
- WESTON-GREEN K., HUANG X. F., DENG C. (2011): Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. *Behav Brain Res* 217 2, 337-346
- WESTON-GREEN K., HUANG X. F., DENG C. (2012a): Alterations to melanocortineric, GABAergic and cannabinoid neurotransmission associated with olanzapine-induced weight gain. *PLoS One* 7 3, e33548
- WESTON-GREEN K., HUANG X. F., LIAN J., DENG C. (2012b): Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 22 5, 364-373
- WESTON-GREEN K., HUANG X. F., DENG C. (2013): Second generation antipsychotic-induced type 2 diabetes: a role for the muscarinic M3 receptor. *CNS Drugs* 27 12, 1069-1080
- WIDDOWSON P. S., UPTON R., BUCKINGHAM R., ARCH J., WILLIAMS G. (1997): Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes* 46 11, 1782-1785
- WIRSHING D. A., BOYD J. A., MENG L. R., BALLON J. S., MARDER S. R., WIRSHING W. C. (2002): The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 63 10, 856-865
- WORTLEY K. E., DEL RINCON J. P., MURRAY J. D., GARCIA K., IIDA K., THORNER M. O., SLEEMAN M. W. (2005): Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest* 115 12, 3573-3578
- WREN A. M., SEAL L. J., COHEN M. A., BRYNES A. E., FROST G. S., MURPHY K. G., DHILLO W. S., GHATEI M. A., BLOOM S. R. (2001): Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86 12, 5992
- XIE H., LAUTT W. W. (1994): Insulin resistance produced by hepatic denervation or muscarinic cholinergic blockade. *Proc West Pharmacol Soc* 37 39-40
- XU Y., JONES J. E., KOHNO D., WILLIAMS K. W., LEE C. E., CHOI M. J., ANDERSON J. G., HEISLER L. K., ZIGMAN J. M., LOWELL B. B., ELMQUIST J. K. (2008): 5-HT<sub>2</sub>CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron* 60 4, 582-589

- YEVTUSHENKO O. O., COOPER S. J., O'NEILL R., DOHERTY J. K., WOODSIDE J. V., REYNOLDS G. P. (2008): Influence of 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 192 6, 424-428
- ZHANG Q. S., DENG C., HUANG X. F. (2013): The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Psychoneuroendocrinology* 38 11, 2423-2438
- ZHANG X., SAADDINE J. B., CHOU C. F., COTCH M. F., CHENG Y. J., GEISS L. S., GREGG E. W., ALBRIGHT A. L., KLEIN B. E., KLEIN R. (2010): Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 304 6, 649-656
- ZHU G., YAN J., SMITH W. W., MORAN T. H., BI S. (2012): Roles of dorsomedial hypothalamic cholecystokinin signaling in the controls of meal patterns and glucose homeostasis. *Physiology & Behavior* 105 2, 234-241
- ZIGMAN J. M., ELMQUIST J. K. (2003): Minireview: From anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 144 9, 3749-3756
- ZIGMAN J. M., NAKANO Y., COPPARI R., BALTHASAR N., MARCUS J. N., LEE C. E., JONES J. E., DEYSHER A. E., WAXMAN A. R., WHITE R. D., WILLIAMS T. D., LACHEY J. L., SEELEY R. J., LOWELL B. B., ELMQUIST J. K. (2005): Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 115 12, 3564-3572



Nyilvántartási szám: DEENK/256/2015.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

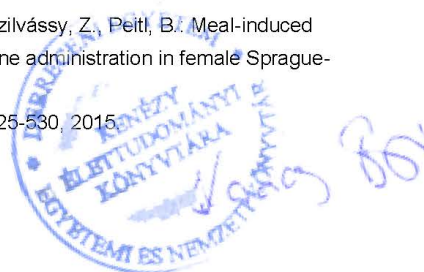
Jelölt: Hegedűs Csaba  
Neptun kód: HKBKU7  
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Hegedűs, C.**, Kovács, D., Kiss, R., Sári, R., Németh, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: Effect of long-term olanzapine treatment on meal-induced insulin sensitization and on gastrointestinal peptides in female Sprague-Dawley rats.  
*J. Psychopharmacol.* 29 (12), 1271-1279, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881115602952>  
IF:3.593 (2014)
2. **Hegedűs, C.**, Kovács, D., Drimba, L., Sári, R., Varga, A., Németh, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: Investigation of the metabolic effects of chronic clozapine treatment on CCK-1 receptor deficient Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats.  
*Eur. J. Pharmacol.* 718 (1-3), 188-196, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.034>  
IF:2.684

### További Közlemények

3. Kovács, D., **Hegedűs, C.**, Kiss, R., Sári, R., Németh, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: Meal-induced insulin sensitization is preserved after acute olanzapine administration in female Sprague-Dawley rats.  
*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 388 (5), 525-530, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-015-1091-8>  
IF:2.471 (2014)





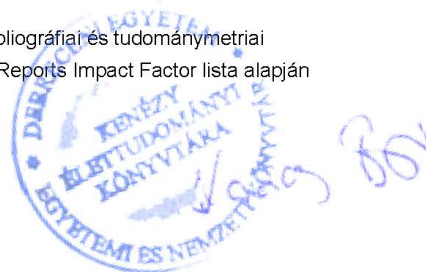
4. Lelesz, B., Tóth, G.K., Peitl, B., **Hegedűs, C.**, Drimba, L., Sári, R., Szilvássy, Z., Németh, J.:  
Description and application of a novel glucagon-like peptide-1 (GLP-1) radioimmunoassay.  
*J. Radioanal. Nucl. Chem.* 299, 157-164, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10967-013-2751-0>  
IF:1.415
5. Kovács, D., Simon, Z., Hári, P., Málnási-Csizmadia, A., **Hegedűs, C.**, Drimba, L., Németh, J., Sári, R., Szilvássy, Z., Peitl, B.: Identification of PPAR $\gamma$  ligands with One-dimensional Drug Profile Matching.  
*Drug Des. Devel. Ther.* 7, 917-928, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S47173>  
IF:3.026
6. Drimba, L., Döbrönte, R., **Hegedűs, C.**, Sári, R., Di, Y., Németh, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: The role of acute hyperinsulinemia in the development of cardiac arrhythmias.  
*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 386 (5), 435-444, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-013-0845-4>  
IF:2.36
7. Drimba, L., **Hegedűs, C.**, Yin, D., Sári, R., Németh, J., Szilvássy, Z., Peitl, B.: Beneficial Cardiac Effects of Cicletanine in Conscious Rabbits With Metabolic Syndrome.  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 60 (2), 208-218, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e31825c3c4c>  
IF:2.383

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,932**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,277**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.12.09.



## **Tárgyszavak**

inzulinrezisztencia, elhízás, atípusos antipszichotikum, klozapin, olanzapin, táplálkozási mintázat, hepatikus glükózprodukción, kolecisztokinin, leptin, ghrelin, gasztrointesztinális peptidek

insulin resistance, obesity, atypical antipsychotic, clozapine, olanzapine, meal pattern, hepatic glucose production, cholecystokinin, leptin, ghrelin, gastrointestinal peptides

## Köszönetnyilvánítás

Elsőként témavezetőmnek, dr. Peitl Barnának szeretnék köszönetet mondani, aki széleskörű ismereteivel támogatott és bevezetett a kísérletes munka gyakorlati folyamatába, lehetővé téve elméleti és módszertani ismereteim folyamatos bővítését, és disszertációm elkészítését.

Kiemelt köszönettel tartozom dr. Szilvássy Zoltán Professor Úrnak, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakológiai Intézet vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra az intézetben végzett munkát.

Külön köszönöm a munkáját Dr. Kiss Ritának és Dr. Kovács Diánának a kísérletek során nyújtott segítségükért, és hogy szakmai tanácsaikkal folyamatosan támogattak.

Köszönöm Dr. Varga Angelikának a génexpressziós vizsgálatban nyújtott gyakorlati segítséget, és Dr. Németh Józsefnek az izotópos HEGC elvégzésében és a RIA mérésekben végzett munkáját.

Munkacsoportunk jelenlegi és egykori tagjai a kísérleti munka előkészítésében és az egyes részfeladatok elvégzésében nyújtottak nélkülözhetetlen segítséget: Dr. Sári Rékának, Szegváriné Erdős Andreának, Dr. Drimba Lászlónak, Marics Balázsnak, Tömöri Zsoltnak ezúton szeretnék köszönetet mondani.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakológiai Intézet valamennyi dolgozóját.

Végül, de nem utolsósorban hálával tartozom szüleimnek és családomnak, akik végtelen szeretettel és áldozatkészséggel támogattak a pályámon a kezdetektől fogva, és biztosították azt a biztos hátteret, ami nélkül nem juthattam volna el idáig.