

Farmakološki pristopi pri zdravljenju debelosti I

Pharmacological approaches for the treatment of obesity I

Mojca Lunder

Povzetek: Debelost je vedno bolj razširjen in resen zdravstveni problem. Zaradi kronično pozitivne energijske bilance pride do kopičenja odvečnega maščobnega tkiva in zvečanja telesne mase. Čeprav že dolgo poznamo nevarne posledice debelosti, je šele v zadnjem času naraslo zanimanje za zdravljenje le-te kot osnovnega vzroka. V regulacijo telesne mase so vpleteni tako centralni kot periferni mehanizmi. Farmacevtske učinkovine lahko tako delujejo na različnih nivojih: ojačajo periferne aferentne signale, vplivajo na centralne mehanizme, vpletene v regulacijo vnosa hrane in porabo energije, ter neposredno povečajo porabo energije in oksidacijo maščob. Članek obravnava potencialne tarče za zdravljenje debelosti v centralnem živčevju, preko katerih bi z zmanjšanjem apetita zmanjšali vnos hrane.

Ključne besede: *debelost, farmakoterapija, ciljne molekule*

Abstract: Obesity is a common, serious and growing health problem. It is a condition associated with the accumulation of excessive body fat resulting from chronic imbalance of energy whereby the intake of energy exceeds the expenditure. Although it has long been associated with serious health issues, it has only recently been regarded as a disease in the sense of being a specific target for pharmacological therapy. Body weight is regulated by both central and peripheral mechanisms. Pharmaceutical agents may intervene at different levels i.e. reinforce the afferent signals from the periphery, target central pathways involved in regulation of food intake and energy expenditure, and increase peripheral energy expenditure and fat oxidation directly. This review focuses on potential targets for the treatment of obesity in central nervous system, which control appetite and food intake.

Keywords: *obesity, pharmacotherapy, drug targets*

1 Uvod

Kompleksni biokemijski procesi, povezani z regulacijo telesne mase in razvojem debelosti, nudijo obilo možnosti pri iskanju tarčnih mest in farmakoloških pristopov. V prvem delu se bomo najprej dotaknili vprašanj, ali je debelost dejansko bolezen, kakšne so trenutne možnosti za terapijo in katere poti so primerne za farmakološko intervencijo. Prikazali bomo načine zmanjšanja apetita z delovanjem v centralnem živčevju in posledično zmanjšanja vnosa hrane.

2 Ali je debelost bolezen?

To vprašanje zadnje desetletje močno razvema strokovno in laično javnost po vsem svetu. Z vidika prizadetega posameznika z zvečano telesno težo in pa stroškov javnega zdravstva, povezanih s posledicami debelosti, gotovo gre za kronično bolezen. Kot bolezen jo obravnava tudi Svetovna zdravstvena organizacija (WHO).

Debelost je posledica dolgotrajno porušenega energetskega ravnovesja. Ravnovesje med vnosom in porabo energije določa količino zalog v telesu. Dolgoročno povečan vnos energije v primerjavi s porabo vodi do hipertrofije in hiperplazije maščobnih celic, kar je edinstven znak debelosti. Temu sledijo še druga metabolična neravnovesja, ki vodijo v številne z debelostjo povezane bolezni (1).

V začetku enaindvajsetega stoletja je debelost že v takšnem razmahu, da Svetovna zdravstvena organizacija govori o pandemiji in uvršča to metabolično bolezen med prvih deset svetovnih zdravstvenih problemov (3, 4).

Stopnjo debelosti merimo z indeksom telesne mase (ITM), ki ga izračunamo kot razmerje med telesno maso (v kg) in kvadratom telesne višine (v metrih). Zadnje epidemiološke raziskave ocenjujejo, da je 1,1 milijarde (17 %) ljudi po vsem svetu preseglo idealno telesno maso (ITM > 25). Statistika za Združene Države pa ocenjuje, da je 65 % odraslih ljudi (~ 127 milijonov) z zvečano telesno maso (ITM 25 - 30) in debelih (ITM > 30) ter da je več kot 300000 smrti na leto posledica debelosti in zaradi debelosti nastalih bolezenskih zapletov (5).

Porast debelosti pa ni problem omejen na razvite države, temu trendu dobro sledijo tudi države v razvoju, predvsem v urbanih središčih (6, 5).

K nedavnemu porastu debelosti sta doprinesla življenjski slog, ki zahteva malo fizične aktivnosti, in okolje kaloričnih presežkov (7). Ne gre pa pozabiti tudi na koncept evolucijsko pomembnega »varčnega genotipa«, ki je odgovoren za učinkovit vnos in izkoristek hrane. Tak genotip igra pomembno vlogo za preživetje v okolju, kjer hrana ni stalno dosegljiva, v kombinaciji s presežki sodobnega sveta pa je postal celo škodljiv (4).

Preglednica 1: Posledice debelosti (2).

Table 1: Consequences of obesity (2).

Z debelostjo povezani zdravstveni zapleti in bolezni:	
kardiovaskularni sistem	hipertenzija, kongestivna kardiomiopatija, varikozne žile, pljučna embolija, koronarna bolezen
živčni sistem	možganska kap, intrakranialna idiopatska hipertenzija, parestetična meralgija
respiratorni sistem	dispnea, obstruktivna apnea, sindrom hipoventilacije, astma, pickwickovski sindrom
mišično-skeletni sistem	negibljivost, degenerativni osteoarthritis, bolečine v hrbtu
koža	strije, venska staza spodnjih okončin, limfni edem, celulit, intertrigozni dermatitis, karbunkel, akantoza nigricans, kožna znamenja
gastrointestinalni trakt	gastro-ezofagealni refluks, nealkoholni steatohepatitis, holelitiaza, kila, rak debelega črevesa
urogenitalni trakt	inkontinenca, glomerulopatija, rak dojke, maternični rak
endokrini sistem	metabolični sindrom, diabetes tipa 2, dislipidemija, hiperandrogenemija pri ženskah, policistični sindrom jajčnikov, dismenoreja, neplodnost, komplikacije v nosečnosti hipogonadizem pri moških
duševno stanje	depresija, majhna samozavest, zmanjšana kakovost življenja

Prevladuje torej prepričanje, da debelost ni samo slabo zdravstveno stanje, ki predstavlja tveganje za razvoj drugih bolezni, temveč kompleksna bolezen z raznovrstno etiologijo, patofiziologijo in spremljajočimi boleznimi. Je posledica vplivov okolja, genskih nepravilnosti in predispozicije ter ima značilen nabor znakov in simptomov z določenimi anatomskimi spremembami (8).

3 Trenutno dostopne terapije

Ustaljeno zdravljenje še zmeraj temelji na kalorični restrikciji in zvečani telesni aktivnosti (9). Enostavna strategija, ki pa se pri marsikom zaradi različnih vzrokov znova in znova izkaže za neuspešno (4). Bariatrična kirurgija je zaradi precejšnjega tveganja zadnja možnost šele pri zelo hudi debelosti (ITM > 40), ki ogroža življenje (9).

Farmakološki pristopi, ki so trenutno na voljo, so precej omejeni in le delno učinkoviti. FDA je do sedaj za dolgoročno zdravljenje debelosti odobrila le dve učinkovini: orlistat in sibutramin (5). Orlistat je učinkovina, ki zavira pankreasno lipazo, kar zmanjša razgradnjo in absorpcijo maščob v tankem črevesu (4, 12). Žal se pri približno 20 % bolnikov pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki (5), kot so krči, diareja in fekalna inkontinenca. Klinične raziskave so pokazale, da ob sočasni dieti skupina, ki jemlje tudi orlistat, izgubi le 2 do 3 % telesne mase več kot primerjalna skupina, ki ne jemlje orlistata (4).

Sibutramin je zaviralec privzema serotonina in noradrenalina, deluje kot antidepresiv in vpliva predvsem na zmanjšanje občutka lakote, deloma pa vpliva tudi na povečanje termogeneze (11). Telesna masa se zmanjša v prvih 6 mesecih in se jo lahko vzdržuje vsaj 2 leti (12). Vendar se pri bolnikih pojavita zvišan krvni tlak in povečana srčna frekvenca, zato je kontraindiciran pri hipertenziji, koronarni bolezni,

srčnih aritmijah, kongestivni srčni odpovedi in miokardnem infarktu (2).

Učinkovine, ki jih uporabljamo v klinični praksi, imajo torej precejšnje omejitve. Farmakološko zdravljenje debelosti ima za seboj precej neuspešnih in za bolnike nevarnih poskusov, od amfetaminov do kombinacije fenfluramin-fentermina in deksfenfluramina, ki so povezani s hudimi neželenimi učinki in celo smrtnimi primeri (4).

4 Kaj je na vidiku?

Vedno boljše poznavanje biokemijskih procesov, povezanih z regulacijo telesne mase (slika 1) in razvojem debelosti, ki se je začelo z odkritjem leptina in leptinskega receptorja, je sprožilo novo obdobje raziskav potencialnih tarč (10). Izjemen porast debelosti v zadnjih dveh desetletjih, ki dosega razsežnosti epidemije, vedno resnejše dožemanje tveganja za nastanek sekundarnih bolezni in vedno boljše poznavanje regulatornih mehanizmov telesne mase pa so spodbudili tudi zanimanje farmacevtske industrije.

Terapevtski cilj je doseči in vzdrževati negativno energijsko bilanco, kar lahko s farmakološkega vidika dosežemo na štiri načine:

1. Z zmanjšanjem vnosa hrane oziroma zmanjšanjem apetita s sredstvi, ki zmanjšajo občutek lakote in povečajo občutek sitosti, posredno ali neposredno delujejo na centralno živčevje in olajšajo sodelovanje pri kalorični restrikciji. V to skupino sodi sibutramin.
2. Z zmanjšanjem absorpcije maščob oziroma vnosa energije preko perifernega, gastrointestinalnega mehanizma. Na ta način deluje orlistat.
3. S povečanjem porabe energije preko vpliva na termogenezo (brez povečane fizične aktivnosti).
4. S stimulacijo mobilizacije maščob in z zmanjšanjem mase adipozne tkiva preko perifernega delovanja na adipocite in

4. S stimulacijo mobilizacije maščob in z zmanjšanjem mase adipoznega tkiva preko perifernega delovanja na adipocite in sintezo trigliceridov.

Po tem principu lahko razdelimo tudi potencialne terapevtske tarče in učinkovine v razvoju. Pomembno se je zavedati, da lahko delovanje učinkovine iz kateregakoli razreda hitro izničimo s povečanim vnosom hrane ali z zmanjšanjem fizične aktivnosti (13).

5 Supresorji apetita oziroma zaviralci vnosa hrane:

5.1 Spojine z delovanjem na nevrottransmitorne sisteme in ionske kanale

Bupropion je aminoketon, ki je šibek zaviralec privzema noradrenalina, serotonina in dopamina. Deluje kot antidepresiv, uporabljamo ga tudi pri odvajanju od kajenja. V kliničnih raziskavah se je pokazalo, da pride pri bolnikih z depresijo ali brez nje do zmanjšanja telesne mase (14, 15). Učinki med posameznimi bolniki nihajo in zdravljenje debelosti še ni med indikacijami.

Topiramat uporabljamo kot antiepileptik. Deluje na natrijeve in kalcijeve kanale živčnih celic, poveča pretok skozi ionske kanale GABA in blokira glutamatne receptorje. V šestmesečnih kliničnih preizkušanjih je prišlo v testni skupini do zmanjšanja telesne mase v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo (16). Pokazal se je kot učinkovit pri kompulzivnem prenašanju (17). Neželeni učinki vključujejo kognitivne disfunkcije in večinoma prehodne parestezije.

Zonisamid je ravno tako antiepileptik, ki blokira natrijeve in kalcijeve kanale, ima serotoninergično in dopaminergično delovanje. V manjši raziskavi, ki je trajala 16 tednov in zajela 60 ljudi, je v kombinaciji s hipokalorično dieto dosegel boljše rezultate pri zmanjševanju telesne mase v primerjavi s placebom. (18).

Preko endokanabinoidnega sistema, ki je povezan z metabolizmom in apetitom, lahko vplivamo na številne nevrottransmitorne sisteme v centralnem živčevju (glutamat, GABA in glicin, noradrenalin, serotonin, acetilholin in neuropeptide). **Rimonabant** je prvi selektivni blokator kanabinoidnih receptorjev 1 (CB1). Od številnih učinkovin, ki so trenutno v razvoju za zdravljenje debelosti, je edini, ki je uspešno zaključil III. fazo kliničnega preizkušanja. Ugodno vpliva na energijsko bilanco, vnos hrane, metabolizem glukoze in maščob ter na telesno maso. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, vrtoglavica, diareja in spremembe razpoloženja z znaki depresije (19).

5.2 Neuropeptidi in periferni peptidi

Leptin je hormon, ki nastaja v adipocitih, iz krvnega obtoka prehaja hematoencefalno bariero (HEB). Veže se na leptinske receptorje, preko katerih stimulira kaskado JAK/STAT in posreduje svoje delovanje v centralni živčni sistem (CŽS). Za nadzor kalorične bilance organizma je pomemben hipotalamus, ki preko delovanja na endokrini sistem centralnega živčevja, avtonomno živčevje in sproščanje hormonov, vpliva na vnos hrane in porabo energije. Zmanjšana aktivnost leptina v CŽS preko teh treh poti povzroči pozitivno energijsko bilanco in s tem zvečanje telesne mase. Funkcija

leptina je regulacija mase adipoznega tkiva. S povečanjem maščobnih zalog, se njegova koncentracija poveča, kar naj bi preko hipotalamusa sprožilo zmanjšan vnos in povečano porabo energije. Koncentracija leptina res korelira s količino maščobnega tkiva, vendar negativna povratna zanka pri že razviti debelosti ne deluje. Vzrok je lahko neodzivnost na leptin ali druge okoliščine, ki preglasijo učinke leptina. Logična rešitev, vnos eksogenega leptina ali leptinskih analogov ne doseže pričakovanih rezultatov (20). Kljub temu se iskanje na področju leptinskih analogov oziroma agonistov, ki bi povečali aktivnost leptinskega receptorja, pa tudi promotorjev leptina, ki povečajo periferno ekspresijo leptina, še ni ustavilo. Zelo veliko obetajo učinkovine, ki zmanjšajo neodzivnost na leptin. Eden od pristopov je tudi izboljšanje prehoda skozi hematoencefalno bariero (HEB), vendar pa trenutno še ni popolnoma jasno, kako leptin prehaja HEB (2).

Podobne učinke kot leptin izzove tudi **aksokin** (ang. *axokine*), rekombinantna oblika ciliarnega nevrotropnega dejavnika (CNTF), ki so ga preizkušali za zdravljenje amiotrofne lateralne skleroze, bolezni motoričnih nevronov. Pri testiranju je imela učinkovina le majhno nevroprotektivno delovanje, prišlo pa je do zmanjšanja telesne mase bolnikov. Pri kasnejših raziskavah so ugotovili, da imata CNTF in leptin skupni postreceptorski mehanizem. Vendar učinkovitost pri zmanjševanju telesne mase ni boljša od obstoječih farmakoterapevtskih možnosti, uporaba pa je omejena tudi zaradi nastanka protiteles (21).

Pankreasni hormon **inzulin** podobno kot leptin s pomočjo transportnega sistem prehaja HEB, se veže na receptorje v hipotalamičnih jedrih in med drugim regulira vnos hrane in telesno maso. Podobno kot pri leptinu tudi koncentracija inzulina v krvi korelira s količino maščobnega tkiva. Spojine, ki povečajo občutljivost na inzulin in s tem izboljšajo metabolizem glukoze, hkrati pa zmanjšajo plazemsko koncentracijo inzulina, bi se lahko izkazale za zelo učinkovite pri zdravljenju debelosti, posebej pri bolnikih z diabetesom tipa 2 ali inzulinsko rezistenco. Takšno delovanje ima antidiabetik **metformin**, ki ima neodvisno od delovanja na glikemijo ugoden vpliv na presnovo lipidov in ga pogosto povezujejo tudi z zmanjšanjem telesne mase pri bolnikih (2).

Delovanje leptina se kaže tudi preko drugih sistemov v hipotalamusu (slika 1). Najpomembnejši so sistem neuropeptida Y (ang. *neuropeptide Y* - NPY) in sistem agoutiju sorodnega peptida (ang. *agouti related peptide* - AgRP), ki delujeta oreksigeno (stimulirata apetit), ter sistem proopiomelanokortina (ang. *proopiomelanocortin* - POMC) in sistem s kokainom in amfetaminom reguliranega transkripta (ang. *cocaine and amphetamine regulated transcript* - CART), ki delujeta anoreksigeno (zavirata apetit). Povečana aktivnost leptina deaktivira prva dva sistema in aktivira druga dva, posledice so zmanjšana apetit in vnos hrane ter povečana poraba energije.

Zaviranje poti NPY in AgRP ali stimulacija poti POMC in CART bi lahko preko zmanjšane apetita privedla do negativne energijske bilance (2).

NPY nastaja v hipotalamusu in je najpogostejši neuropeptid v možganih sesalcev. Opisanih je šest z G-proteinom sklopljenih receptorjev. Za regulacijo vnosa hrane in porabe energije sta najpomembnejša Y1 in Y5. Preizkušanja s strukturno raznolikimi

antagonisti receptorjev Y1 in Y5 potekajo za zdaj še na živalskih modelih debelosti, kar pa ni neposredno prenosljivo na učinkovitost pri človeku (22). Kljub temu so omenjeni receptorji med najbolj obetavnimi tarčami za zdravljenje debelosti.

Hipotalamični peptid **AgRP** nastaja v hipotalamusu in je endogeni antagonist melanokortinskih (MC) receptorjev. Receptorji MC3 in MC4 se nahajajo le v možganih. Stimulacija receptorja MC4 zmanjša apetit in vnos hrane. Mutacije tega receptorja botrujejo 0,5 do 5,8 % primerov hude debelosti. AgRP torej z vezavo na receptor MC4 prepreči delovanje α -melanocit-stimulirajočega hormona (α -MSH), kar povzroči naraščanje telesne mase. Pri glodalcih (mutirani vrsti agouti), ki imajo povečano izražanje AgRP, pa povzroči tudi povečano rumeno pigmentacijo kože, zaradi blokiranega nastajanja melanina (23). α -MSH nastane s cepitvijo **POMC**, ki nastaja, ko POMC nevrone v arkuatnem jedru stimulira leptin ali insulin. POMC nastane tudi ob delovanju drugih hipotalamičnih hormonov, nevrotansmitrov in neuropeptidov, ne nastaja pa v stanju negativne kalorične bilance.

Antagonisti AgRP, agonisti receptorja MC4, analogi α -MSH in promotorji POMC so možni pristopi iskanja učinkovine za zdravljenje debelosti v tem sistemu.

CART je nevropeptid, ki zavre vnos hrane, če ga injiciramo v ČŽS. Receptorja, preko katerega deluje, še niso odkrili.

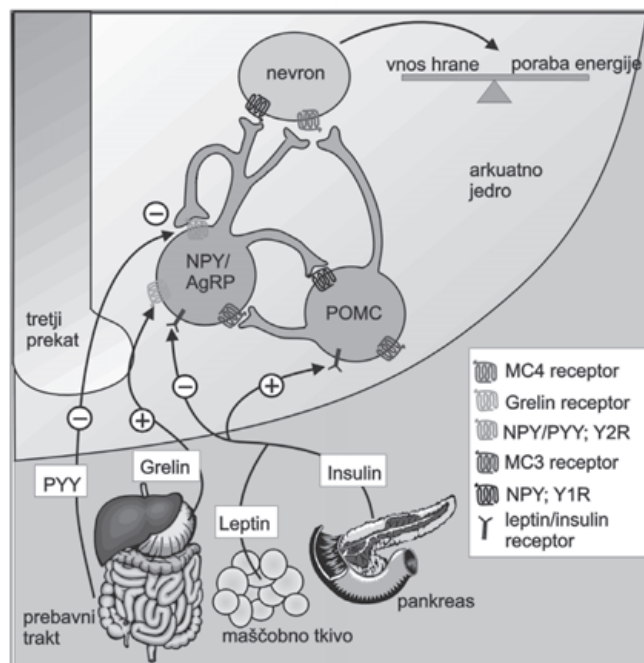
Pomembni neuropeptidi, ki vplivajo na telesno maso so še galanin, oreksin in **melanin koncentrirajoči hormon (MCH)**. Povečana ekspresija MCH pri miših sproži nastanek debelosti, medtem ko pomanjkanje receptorja MCHR1, na katerega se veže, povzroči odpornost na oreksigene učinke MCH in s tem nizko telesno maso (24).

Oreksina A in B nastaneta iz istega prekursorja in se z različnimi afinitetami vežeta na receptorja OX_1 in OX_2 . Oreksini sicer stimulirajo vnos hrane, vpleteni pa so predvsem v regulacijo budnosti in spanja (25). Miši brez gena za prekursor oreksina ali gena za receptor OX_2 kažejo znake narkolepsije.

Galanin in galaninu podoben peptid (ang. *galanin like peptide* - GALP) v centralnem živčevju sodelujeta pri regulaciji porabe energije, vnosu hrane in reprodukciji. Injiciranje galanina v paraventricularno jedro podgan povzroči zmanjšanje oksidacije lipidov mišicah in povečano shranjevanje v adipoznem tkivu (26). Antagonisti receptorjev, na katere se vežeta, so tako zanimiva tarča (27).

Pozornost sta pritegnila še dva peptida, **kortikoliberin** (ang. *corticotropin releasing factor* - CRF), ki se veže predvsem na receptorje CRF1, in sorodni **urokortin**, ki se veže predvsem na receptorje CRF2. Oba peptida zavreta vnos hrane in pospešujeta termogenezo, vendar kot del hipotalamo-hipofizne osi delujeta tudi na številne druge fiziološke in vedenjske odzive. Uporabnosti mimetikov teh peptidov za zdravljenje debelosti še niso potrdili.

Adiponektin je hormon (protein), ki ga tvorijo adipociti. Njegova koncentracija je pri zvečani telesni masi, ateroskerози in inzulinski rezistenci zmanjšana, kar kaže na pomembno vlogo v etiopatogenezi teh bolezni. Raziskave pri glodalcih so pokazale, da pride pri vnosu adiponektina do povečane odzivnosti na inzulin, antiaterogenega in



Slika 1: Regulacija hranjenja je kompleksen proces, ki ga nadzorujejo različni hormoni. Koncentracija leptina in inzulina v krvnem obtoku korelira s količino maščobnega tkiva. Z zaviranjem nevronov, ki sproščajo NPY (ang. *neuropeptide Y*) in AgRP (ang. *agouti related peptide*) in aktivacijo POMC (ang. *proopiomelanocortin*) nevronov v arkuatnem jedru hipotalamusa zavirata apetit. NPY in AgRP stimulirata hranjenje in POMC zavira hranjenje preko delovanja na druge nevrone. Aktivacija nevronov NPY/AgRP, ki jo lahko povzroči med drugim tudi hormon GIT grelin, zavre aktivnost POMC nevronov. Tehnica se prevesi na stran vnosa hrane. Protein YY (PYY) je hormon, ki se postprandialno izloča iz intestinalnih celic in preko zmanjšanja aktivnosti NPY in povečanja aktivnosti POMC sistema, okrepi občutek sitosti. Delno deluje avtoinhibitorno, preko NPY receptorjev Y2R (28).

Figure 1: Appetite control is a complex process. Leptin and insulin circulate in the blood at concentration proportionate to body-fat mass. They decrease appetite by inhibiting neurons that produce the molecules NPY (neuropeptide Y) and AgRP (agouti related peptide), while stimulating POMC (proopiomelanocortin) neurons in the arcuate-nucleus region of the hypothalamus. NPY and AgRP stimulate eating and POMC inhibits eating, via other neurons. Activation of NPY/AgRP-expressing neurons inhibits POMC neurons. The gastric hormone ghrelin stimulates appetite by activating the NPY/AgRP-expressing neurons. Protein YY (PYY) released from the colon inhibits these neurons and thereby decreases appetite in part through the avtoinhibitory NPY receptor Y2R (28).

protivnetnega delovanja, hkrati pa tudi do zmanjšanja telesne mase. Tako utegne biti nadomeščanje adiponektina zanimiv pristop pri preventivi ali zdravljenju debelosti, inzulinske rezistence in diabetesa tipa 2, kar bo seveda potrebno potrditi s kliničnimi raziskavami (29). Adiponektin pa ne vpliva samo na vnos hrane, povečal naj bi tudi porabo energije, česar pri človeku še niso potrdili (30).

Vnos hrane je odvisen tudi od nevrogenih in hormonskih dejavnikov gastrointestinalnega trakta (GIT). Najbolj obetavne tarče so tako holecistokinin (ang. *Cholecystokinin* - CCK), glukagonu podoben peptid 1 (ang. *glucagon-like peptide 1* - GLP1), protein YY (PYY) in grelin (ang. *ghrelin*).

Holecistokinin nastaja v žolčniku, pankreasu in želodcu ter se koncentrira v tankem črevesu. Sprošča se kot odziv na maščobe v hrani in regulira kontrakcijo žolčnika, eksokrino sekrecijo pankreasa, praznjenje želodca in motiliteto GIT. Preko centralnega delovanja poveča občutek sitosti in zmanjša apetit. Veže se na dve vrsti receptorjev, CCK1, ki so v GIT, in CCK2, ki so v možganih. Agonisti teh receptorjev tako zavrejo praznjenje želodca in povečajo občutek sitosti preko vagalnih aferentnih signalov in s tem prekinajo vnos hrane (31).

Glukagonu soroden peptid 1 (ang. *glucagon-like peptide 1* - GLP1) je peptidni hormon prebavnega trakta, ki zavira praznjenje želodca in sproščanje glukagona, stimulira sekrecijo inzulina, poveča občutljivost za inzulini, stabilizira nivo glukoze pri bolnikih z diabetesom in poveča občutek sitosti. Analogi GLP1 so zanimive učinkovine za zdravljenje diabetesa in hkrati sredstva za hujšanje, sam GLP1 pa zaradi hitre razgradnje ni primeren. Iz slin kuščarja gila (*Heloderma suspectum*) so izolirali močan analog eksendin-4 (ang. *exendin-4*) ali eksenatid (ang. *exenatide*), trenutno v uporabi za terapijo diabetesa (32). Derivat GLP1 s podaljšanim delovanjem je tudi liraglutid (ang. *liraglutide*), ki je v fazi kliničnega preizkušanja. Raziskave potekajo tudi na zaviralcih encima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), ki razgradi GLP1 in s tem prekine njegovo delovanje (33).

Protein YY (PYY) je hormon, ki se postprandialno izloča iz intestinalnih celic in preko zmanjšanja aktivnosti NPY in povečanja aktivnosti sistema POMC okrepi občutek sitosti. Pri debelih ljudeh je koncentracija PYY zmanjšana. 90-minutna infuzija tega hormona pri ljudeh zmanjša 24-urni vnos hrane ne glede na indeks telesne mase. Terapevtski cilj je v tem primeru povečanje aktivnosti PYY, kar lahko dosežemo z analogi PYY, eksogeno administracijo PYY ali s povečanjem endogenega sproščanja iz GIT (34).

Grelini je peptidni hormon, ki je endogeni ligand receptorja za izločanje ravnega hormona. Pri zmanjšanju vnosa hrane se izločanje tega hormona pri ljudeh in živalih poveča, kar sproži hranjenje. Deluje preko aktivacije nevronov NPY/AgRP. Visoka plazemska koncentracija grelina, ki spremlja genetsko motnjo Prader-Wilijev sindrom, je vzrok za kroničen občutek lakote in s tem povezan razvoj debelosti (35). Grelini je delno odgovoren za željo po hrani, ki nastane pri daljši kalorični restrikciji. Antagonisti grelina bi lahko bili zelo uspešno pomožno sredstvo pri zdravljenju debelosti, saj bi zmanjšali ali ublažili povečan apetit, ki je posledica zmanjšane vnosa hrane pri dietah (36).

Amilin je peptid, ki ga izločajo beta celice pankreasa. Zmanjša vnos hrane preko centralnega in perifernega mehanizma in posredno preko zmanjšanja praznjenja želodca. Pramlintid je sintezni analog za subkutani vnos, ki ga že uporabljamo za zdravljenje diabetesa tipa 1 in 2, raziskujejo pa tudi njegov vpliv na telesno maso (37,38,39).

6 Reference

1. Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410(2-3): 131-145.
2. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004; 12(8): 1197-211.
3. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006; 35(1): 93-9.
4. Wasan KM, Looije NA. Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8(2): 259-71.
5. Melnikova I, Wages D. Anti-obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(5): 369-70.
6. Dove A. Biotech weighs up the options in obesity. *Nat Biotechnol* 2001; 19(1): 25-8.
7. Zolotukhin S. Gene therapy for obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5(3): 347-57.
8. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev* 2004; 5(3): 145-51.
9. Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Foz M et al. Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6): 915-44.
10. Jandacek RJ, Woods SC. Pharmaceutical approaches to the treatment of obesity. *Drug Discov Today* 2004; 9(20): 874-80.
11. Connolly IP, Liu YL, Frost I et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999; 126(6): 1487-95.
12. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(11): 1331-9.
13. Campfield LA, Smith FJ. Leptin and other appetite suppressants. In: Hofbauer KG, Keller U, Boss O. *Pharmacotherapy of obesity*. CRC Press, 2004: 321-344.
14. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002; 10(10): 1049-56.
15. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002; 10(7): 633-41.
16. Bray GA, Hollander P, Klein S et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11(6): 722-33.
17. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 255-61.
18. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd et al. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1820-5.
19. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity,

- smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15(3): 307-15.
20. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: leptin as a therapeutic agent-- trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4000-2.
21. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA* 2003; 289(14): 1826-32.
22. Parker E, Van Heek M, Stamford A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status. *Eur J Pharmacol* 2002; 440(2-3): 173-87.
23. Wilczynski AM, Joseph CG, Haskell-Luevano C. Current trends in the structure-activity relationship studies of the endogenous agouti-related protein (AGRP) melanocortin receptor antagonist. *Med Res Rev* 2005; 25(5): 545-56.
24. Marsh DJ, Weingarth DT, Novi DE et al. Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(5): 3240-5.
25. Burdakov D, Alexopoulos H. Metabolic state signalling through central hypocretin/orexin neurons. *J Cell Mol Med* 2005; 9(4): 795-803.
26. Yun R, Dourmashkin JT, Hill J et al. PVN galanin increases fat storage and promotes obesity by causing muscle to utilize carbohydrate more than fat. *Peptides* 2005; 26(11): 2265-73.
27. Konkel MJ, Lagu B, Boteju LW et al. 3-arylimino-2-indolones are potent and selective galanin GAL3 receptor antagonists. *J Med Chem* 2006; 49(13): 3757-8.
28. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418(6898):595-7.
29. Haluzik M. Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6(10): 988-93.
30. Wolf G. Adiponectin: a regulator of energy homeostasis. *Nutr Rev* 2003; 61(8): 290-2.
31. Szewczyk JR, Laudeman C. CCK1R agonists: a promising target for the pharmacological treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003; 3(8): 837-54.
32. Mack CM, Moore CX, Jodka CM et al. Antiobesity action of peripheral exenatide (exendin-4) in rodents: effects on food intake, body weight, metabolic status and side-effect measures. *Int J Obes (Lond)* 2006; [Epub ahead of print].
33. Gallwitz B. Therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretin action. *Minerva Endocrinol* 2006; 31(2): 133-47.
34. Renshaw D, Batterham RL. Peptide YY: a potential therapy for obesity. *Curr Drug Targets* 2005; 6(2): 171-9.
35. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002;8(7):643-4.
36. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005; 135(5): 1320-5.
37. Reda TK, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res* 2002; 10(10): 1087-91.
38. Want L. Use of pramlintide: the patient's perspective. *Diabetes Educ* 2006; 32 (3):111-118.
39. Halford JC. Obesity drugs in clinical development. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7(4): 312-8.

Farmakološki pristopi pri zdravljenju debelosti II

Pharmacological approaches for the treatment of obesity II

Mojca Lunder

Povzetek: Debelost lahko obravnavamo kot bolezen, na katero vplivajo tako centralni kot periferni mehanizmi. Farmakološki pristopi pri zdravljenju debelosti vključujejo poleg delovanja na zmanjšanje apetita preko centralnega živčevja tudi delovanje preko perifernih mehanizmov. Telesno maso zmanjšamo preko delovanja na gastrointestinalni trakt, tako da zmanjšamo vnos energije v telo. Preko delovanja na termogenezo povečamo porabo energije. Preko delovanja na adipocite in sintezo trigliceridov pa dosežemo povečano mobilizacijo maščob in zmanjšanje maščobnega tkiva. V članku predstavljamo periferne potencialne tarče in farmakološke pristope pri zdravljenju debelosti.

Ključne besede: debelost, farmakoterapija, ciljne molekule

Abstract: Obesity can be addressed as a disease influenced by central as well as peripheral mechanisms. Pharmacological intervention in therapy of obesity includes besides suppression of appetite via central nervous system also peripheral approaches. Reduction of body mass can be achieved through decrease of energy intake in gastrointestinal tract. Increased thermogenesis enhances energy expenditure. Stimulation of fat mobilization and metabolism reduces fat mass by decreasing triacylglycerol synthesis and deposition in fat stores. Here, we review potential peripheral targets and pharmacological approaches in treatment of obesity.

Keywords: obesity, pharmacotherapy, drug targets

1 Uvod

V prvem delu smo govorili o debelosti na splošno in se lotili prvega od štirih možnih pristopov pri farmakoterapiji debelosti. V drugem delu opisujemo še ostale tri pristope, in sicer: zmanjšanje absorpcije maščob oziroma vnosa energije preko perifernega, gastrointestinalnega (GIT) mehanizma, povečanje porabe energije preko vpliva na termogenezo in zmanjšanje mase maščobnega tkiva preko perifernega delovanja na adipocite in sintezo trigliceridov.

2 Zmanjšanje absorpcije maščob oziroma vnosa energije preko perifernega, gastrointestinalnega mehanizma

Preden vstopijo zaužiti trigliceridi v enterocite in nato v krvni obtok, so podvrženi vrsti kompleksnih biokemijskih procesov. Čeprav večina teh procesov še ni popolnoma razjasnjena, predstavlja bogat vir potencialnih terapevtskih tarč za zdravljenje debelosti in drugih metabolnih motenj.

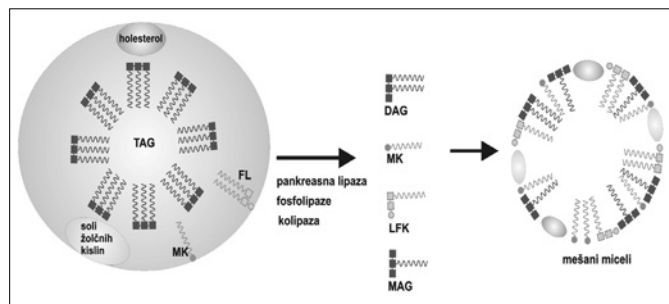
Gastrična in pankreasna lipaza razgradita trigliceride iz hrane na mono- in diacilglicerol in proste maščobne kisline ter omogočita njihovo absorpcijo (slika 1). Za zdravljenje debelosti se uporablja že v prvem delu omenjeni zaviralec obeh encimov orlistat ali tetrahidrolipstatin, ki za 30 % zmanjša absorpcijo maščob. V II. fazi kliničnih preskušanj pa je novi lipazni zaviralec ATL 962 (cetilistat), ki

ima drugačno zgradbo kot orlistat. Enako učinkovito zavira obe lipazi, vendar, kot se je pokazalo, z manj neželenimi učinki (1).

Pankreasna fosfolipaza A2 (pPLA2) hidrolizira fosfolipide v prebavnem traktu, kar olajša tvorbo mešanih micelov, ki omogočijo učinkovito absorpcijo trigliceridov in holesterola (slika 1). Pri miših brez gena za pPLA2 so ugotovili odpornost na visokokalorično prehrano (2). Pankreasna PLA2 ima tudi intrinzično aktivnost pri sproščanju sekretina, hormona, ki uravnava pankreasno in gastrično sekrecijo kot tudi gastrično motiliteto, kar lahko dodatno vpliva na razgradnjo maščob (3). Kljub temu, da je pPLA2 dobro raziskana v smislu zgradbe in mehanizma delovanja, njen potencial kot farmacevtska tarčna molekula še ni dobrega izkoriščen v primerjavi z drugimi fosfolipazami, ki so udeležene pri lipidnih signalnih poteh in vnetnih procesih. Zaviralci za različne izoforme pPLA2, ki se ne bi absorbirali iz prebavil, bi omogočili varno zdravljenje debelosti brez centralnega delovanja (4).

Membranski transportni proteini. Kljub intenzivnim raziskavam je molekularni mehanizem, s katerim se maščobne kisline in monoacilglicerol transportirajo preko membrane enterocitov, še vedno nejasen. Pri absorpciji sta pomembna tako pasivna difuzija kot tudi aktivni transport, ki omogoči učinkovito absorpcijo, kadar je koncentracija lipidov majhna. Pri transportu dolgih maščobnih kislin preko intestinalnih epitelnih celic sodelujejo vsaj trije različni membranski proteini, ki jih označujemo s kraticami IFABP, CD36 in FATP4. Močni kompenzatorni mehanizmi so razlog, da pri miših brez

genov za IFABP (ang. *intestinal fatty acid binding protein*) in CD36 ne dosežemo zmanjšane absorpcije lipidov. Izbitje gena za protein FATP4 (ang. *fatty acid binding protein 4*) pa povzroči smrt zarodka (4).



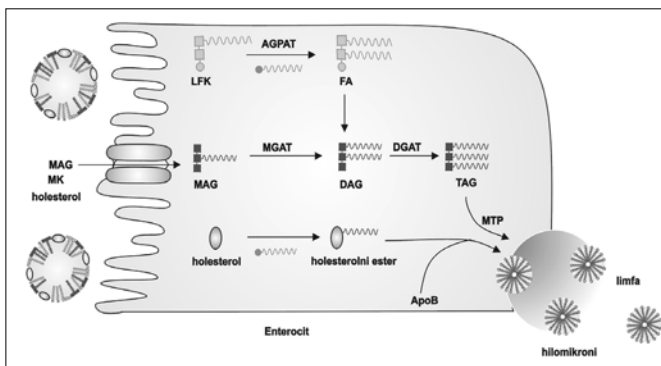
Slika 1: Razgradnja lipidov se prične v želodcu, kjer nastanejo večje maščobne kapljice s hidrofolno sredico trigliceridov (TAG), obdano s polarnimi molekulami fosfolipidi (FL), holesterolom, z maščobnimi kislinami (MK) in nabitimi proteini. V lumnu tankega črevesa, kjer se emulzija teh maščobnih kapljic pomeša s solmi žolčnih kislin in pankreasnimi encimi nastanejo drobne kapljice z veliko skupno površino, ki je izpostavljena delovanju pankreasne lipaze. Nastanejo molekule monoacilglicerola (MAG), diacilglicerola (DAG) in proste maščobne kisline, ki se pomešajo s solmi žolčnih kislin, holesterolom, z lizofosfatidno kislino (LFK) in vitamini, topnimi v maščobah, v mešane micelle, ki so ključni za absorpcijo (4).

Figure 1: Dietary lipid digestion begins in the stomach, where large fat globules are formed with triacylglycerol (TAG) cores surrounded by polar molecules, including phospholipids (PL), cholesterol, fatty acids (MK) and ionized proteins. In the intestinal lumen where large emulsions of fat globules are mixed with bile salts and pancreatic enzymes, aqueous suspension of small fatty droplets is formed to maximize exposure to pancreatic lipase. Monoacylglycerol (MAG), diacylglycerol (DAG) and free fatty acids (MK) released by lipid hydrolysis join bile salts, cholesterol, lysophosphatidic acid (LFK) and fat soluble vitamins to form mixed micelles that provide absorption at the membranes of enterocytes (4).

Monoacilglicerol-aciltransferaza (ang. *monoacylglycerol-acyltransferase* - MGAT) katalizira prvo stopnjo pri re-sintezi triacilglicerola v enterocitih (slika 2). Vsi trije geni za MGAT (MGAT1, MGAT2 in MGAT3) se izražajo v glavnem v gastrointestinalnem traktu. Izražanje MGAT2 v tankem črevesu inducira z maščobami bogata hrana. Encim je torej zanimiva tarča za zaviranje absorpcije maščob iz hrane. Zaostajanje monoacilglicerola in maščobnih kislin namesto triacilglicerola v prebavnem traktu bi povzročilo blažje neželene učinke, kot jih srečamo pri orlistatu. Ni pa še jasno, kakšen učinek bi sploh imela zvečana količina teh snovi tako na enterocite kot tudi na bakterijsko fermentacijo (4).

Mikrosomski transportni protein trigliceridov (ang. *microsomal triglyceride-transfer protein* - MTP) omogoči transport lipidov in holesterola od lumna endoplazemskega retikuluma do lipoproteinov

in je pomemben za sestavljanje hilomikronov v enterocitih in VLDL v jetrih. Je zanimiva tarča za zdravljenje dislipidemije. Za nekatere zaviralce se je že pokazalo, da zmanjšajo koncentracijo holesterola, trigliceridov in VLDL pri eksperimentalnih živalih in ljudeh. Glavni



Slika 2: Maščobne kisline (MK) in monoacilglicerol (MAG) vstopajo v enterocite s pasivno difuzijo in preko membranskih transportnih proteinov. S pomočjo encima monoacilglicerol-aciltransferaze (MGAT) in diacilglicerol-aciltransferaze (DGAT) se v endoplazemskem retikulumu ponovno zaestrijo v triacilglicerol (TAG). Fosfolipidi iz hrane in žolča se acilirajo z encimom 1-acil-glicerol-3-fosfat-aciltransferazo (AGPAT) in tvorijo fosfatidno kislino (FK), ki se pretvori v TAG. Holesterol se pretvori v holesterolni ester. Mikrosomski transportni proteini olajšajo združevanje TAG, holesterola in apolipoproteina B (ApoB), da nastanejo hilomikroni, ki preko limfe vstopijo v krvni obtok.

Figure 2: Fatty acids (MK) and monoacylglycerol (MAG) enter the enterocytes by passive diffusion and are facilitated by membrane transporters. They are then re-esterified by monoacylglycerol acyltransferase (MGAT) and diacylglycerol acyltransferase (DGAT) to form triacylglycerol (TAG). Phospholipids from the diet and bile are acylated by 1-acyl-glycerol-3-phosphate acyltransferase (AGPAT) to form phosphatidic acid (FK), which is also converted into TAG. Dietary cholesterol is acylated to cholesterol esters. Facilitated by microsomal triglyceride transfer protein (MTP), TAG joins cholesterol and apolipoprotein B (ApoB) to form chylomicrons that enter circulation through the lymph.

neželeni učinek je kopičenje lipidov v jetrih, kar močno zmanjšuje potencial teh učinkovin (4).

3 Povečanje porabe energije preko vpliva na termogenezo

3.1 Proteini UCP

Povečanje porabe energije preko fizične aktivnosti ali povečanja bazalnega metabolizma in/ali termogeneze je pomemben del zniževanja telesne mase. Centralno živčevje uravnava termogenezo v glavnem preko simpatičnega živčnega sistema in rjavem maščobnem

tkivu in skeletnih mišicah. Pri glodalcih in majhnih sesalcih se nahajajo adrenoceptorji β_3 v rjavem maščobnem tkivu, ki je bogato z mitohondriji in skrbi za termoregulacijo. Preko adrenoceptorjev β_3 se aktivirajo mitohondrijski proteini rjavega maščobnega tkiva UCP1 (ang. *uncoupling protein 1* - UCP1), ki katalizirajo uhajanje protonov preko notranje mitohondrijske membrane med celičnim dihanjem. Pride do razdruževanja procesa oksidativne fosforilacije in sinteze ATP in do nastanka toplote oziroma procesa, kjer se troši gorivo, energija pa se ne pretvarja v ATP. Preko receptorjev β_3 se stimulira tudi lipoliza. Dolgoročno pride še do drugih učinkov, kot so aktivacija transkripcije UCP1, mitohondriogeneza in hiperplazija rjavih adipocitov.

Pri človeku je rjavo maščobno tkivo prisotno le pri novorojenčkih, nato pa z razvojem atrofira in postane podobno belemu maščobnemu tkivu. Funkcijo termoregulacije prevzamejo skeletne mišice. Na osnovi molekulskih in morfoloških raziskav naj bi tudi pri odraslem človeku obstajali diseminirani otočki rjavega maščobnega tkiva med belim. Kljub temu, da pri odraslih ljudeh ni disketnih območij rjavega maščobnega tkiva, zmorejo nekatera tkiva (mišice, jetra), ki sicer nimajo UCP1, ravno tako razklopiti oksidativno fosforilacijo od nastanka ATP in povečati porabo energije. Pri človeku se pojavljajo analogi UCP1. In sicer UCP2, ki se pojavlja v različnih tkivih pri ljudeh in glodalcih, in UCP3, ki se pri ljudeh pojavlja v skeletnih mišicah, pri glodalcih pa v rjavem maščobnem tkivu. Raziskave kažejo, da njuna funkcija ni povezana s termogenezo. UCP2 in UCP3 ravno tako katalizirata uhajanje protonov, vendar njuna fiziološka funkcija še ni razjasnjena. Oba naj bi ščitila celice pred oksidativnim stresom. UCP2 ima vlogo negativnega regulatorja izločanja inzulina. Podatki kažejo tudi, da je disfunkcija beta celic ob prisotni hiperglikemiji in debelosti posledica aktivacije UCP2, ki nastopi zaradi oksidativnega stresa. Tako bi zaviranje UCP2 lahko služilo zdravljenju disfunkcije beta celic in diabetesa tipa 2. Primernost teh proteinov kot tarč za terapijo debelosti je precej nedoločena in mehanizem najverjetneje ni povezan s pospeševanjem termogeneze (5, 6).

3.2 Agonisti adrenergičnih receptorjev β_3

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_3 predstavljajo skupino učinkovin, ki imajo skupen mehanizem delovanja in so zelo zanimive za zdravljenje debelosti. Veliko že prej omenjenih zaviralcev apetita, ki delujejo na adrenergične receptorje, ima tudi vpliv na porabo energije in termogenezo. Preko receptorjev β_3 deluje efedrin, alkaloid iz rastline *Efedra sinica*, ki je še posebej učinkovit v kombinaciji z metilksantini (s kofeinom), ki zavirajo fosfodiesterazo in podaljšajo delovanje cAMP v adrenergičnih poteh.

Te učinkovine žal pogosto delujejo tudi na druge receptorje β in povzročijo neželene učinke, kot je tahikardija. Selektivnost agonistov β_3 ni edini problem pri iskanju ustreznih učinkovin. Stalna izpostavljenost agonistom privede tudi do zmanjšanja števila adrenoceptorjev β_3 , glavni problem pa je izrazita razlika med glodalskim in človeškim adrenoceptorjem β_3 v strukturi in mehanizmu odzivnosti na učinkovine (7). Ni še jasno, ali je termogeno delovanje pri človeku posledica delovanja na otočke rjavega maščobnega tkiva ali na druga tkiva (mišice), ki vsebujejo te receptorje (8).

Kljub temu se raziskave, da bi našli selektivne učinkovine, ki bi pospešile oksidacijo maščobnih kislin v maščobnem tkivu brez

kardiovaskularnih neželenih učinkov, nadaljujejo. Nova generacija visokoselektivnih peroralnih agonistov β_3 je v kličnih preizkušanjih (9).

3.3 Tiroidni hormoni in analogi

Tiroidni hormoni zvečajo termogenezo, vendar pa imajo odmerki, višji od fizioloških, nevarne neželene učinke, kot so kardiovaskularna toksičnost, miopatije in pospešena osteoporoza, in so za zdravljenje debelosti neprimerni. Učinkovine, ki aktivirajo le določene receptorje tiroidnih hormonov in se s tem izognejo neželenim učinkom, so v razvoju za zdravljenje debelosti in dislipidemij (hiperholesterolemij). Pri agonistih teh receptorjev (TR beta) bo potrebno zagotoviti izgubo telesne mase na račun maščobnega tkiva, ne pa tudi drugih tkiv, vključno z mišičnim in kostnim (10).

4 Neposredni učinki na shranjevanje in porabo v perifernih tkivih

4.1 Encimi, udeleženi v shranjevanje in mobilizacijo maščob v adipocitih

Ker je nastajanje trigliceridov v enterocitih in adipocitih nujno za kopičenje maščobnega tkiva, bi z zaviranjem sinteze trigliceridov lahko omejili razvoj debelosti in njenih posledic.

1-acil-glicerol-3-fosfat-aciltransferaza (ang. *1-acyl-glycerol-3-phosphate acyltransferase* - AGPAT) katalizira acilacijo lizofosfatidne kisline na položaju sn-2 (slika 2) v različnih tkivih. Nastane fosfatidna kislina, ki je pomemben intermediat v *de novo* sintezi triacilglicerola in glicerofosfolipidov. Do sedaj so določili že sedem genov za AGPAT, katerih fiziološke funkcije pa še niso dodobra razjasnili. Miši brez AGPAT6, ki se nahaja v rjavem in belem maščobnem tkivu ter v jetrih, so odporne na visokokalorično prehrano in imajo manjšo telesno maso, kar kaže na pomembno vlogo tega encima pri regulaciji vsebnosti trigliceridov in sestave maščobnega tkiva, ki je ne more nadomestiti nobeden od drugih encimov iz te družine (11).

Diacilglicerol-aciltransferaza (ang. *diacylglycerol acyltransferase* - DGAT) katalizira zadnjo stopnjo pri sintezi triacilglicerola. DGAT1 in DGAT2 se izražata v različnih tkivih. Polimorfizmi DGAT1 so pri človeku povezani z določenimi oblikami debelosti. Miši brez gena za DGAT1 imajo manj maščobnega tkiva, so bolj občutljive na leptin in inzulin in odporne na visokokalorično prehrano. Pri delnem pomanjkanju tega proteina je njihov fenotip normalen. Zaradi tega bi lahko bili zaviralci encima DGAT1 zelo učinkoviti pri zdravljenju debelosti in diabetesa tipa 2 (12).

Cilj vseh vrst zdravljenja debelosti je zmanjšati zaloge maščob v adipocitih. Glavni encim, ki skrbi za mobilizacijo prostih maščobnih kislin iz adipoznega tkiva (lipolizo), je **hormonsko občutljiva lipaza** (*hormon sensitive lipase* - HSL). Miši brez gena za HSL so odporne na gensko povzročeno debelost kot tudi debelost zaradi visokokalorične prehrane, pojavijo pa se številne spremembe v morfologiji maščevja in izražanju proteinov vpletenih v metabolizem v adipocitih. S prekinitvijo lipolize pride do izrazitega zmanjšanja lipogeneze in sprememb v metabolizmu maščob. Z razjasnitvijo procesov, ki so

vpleteni v metabolizem na nivoju adipocita, bo tudi jasno, kako primerna tarča za terapijo debelosti je HSL (13).

Perilipin sodi v družino proteinov PAT, ki obdajajo lipidne delce v celicah in nadzorujejo dostop do teh delcev. Protein-kinaza A, ki se aktivira preko adrenergičnega receptorja $\beta 3$, fosforilira HSL in molekule perilipina na površini lipidnih delcev, kar je nujno za translokacijo HSL iz citosola do površine lipidnega delca in posledično lipolizo (14, 15). Miši brez perilipina imajo nizko telesno težo, so hipermetabolne in odporne na debelost povzročeno z visokokalorično hrano (16, 17). Razvoj nizkomolekularskih zaviralcev perilipina zavira nepoznavanje tridimenzionalne zgradbe in katalitičnih domen. Pomanjkanje perilipina pri miših pa spremljata tudi hiperglikemija in hiperinzulinemija, kar lahko ustavi razvoj zaviralcev perilipina (4).

4.2 Encimi, vpleteni v sintezo in oksidacijo maščobnih kislin

Sinteza in metabolizem maščobnih kislin sta procesa, ki ju koordinirajo metabolični encimi, te pa uravnavajo nutričnijski in hormonski signali, ki se sprožijo kot odziv na stradanje, fizično aktivnost in presežek energije.

Glicerol-3-fosfat-aciltransferaza (ang. *glycerol-3-phosphate acyltransferase* - GPAT) katalizira začetni korak v *de novo* sintezi TAG. Acilira glicerol-3-fosfat na položaju sn-1. Večina sesalskih tkiv vsebuje vsaj dve izoobliki: mitohondrijsko mtGPAT (GPAT1) in erGPAT endoplazemskega retikuluma. Povečano izražanje mtGPAT, ki se nahaja predvsem v jetrih, pospeši biosintezo trigliceridov in zavre oksidacijo maščobnih kislin. Pojavita se hepatična steatoza in dislipidemija. Obratno pa inaktivacija mtGPAT pri miših zavre naraščanje telesne mase in zmanjša vsebnost TAG v jetrih in plazmi ter zmanjša izločanje LDL. Čeprav miši brez gena za GPAT1 niso kazale očitne patofiziološke motnje, je problem zaviranja tega encima nepoznavanje tridimenzionalne zgradbe in njegovega delovanja na sintezo fosfolipidov (npr. kardiolipina, ki je nujen za normalno delovanje mitohondrija) (18, 19).

Sintaza maščobnih kislin (ang. *fatty-acid synthase* - FAS) pri sesalcih katalizira *de novo* sintezo nasičenih maščobnih kislin. Deluje kot homodimer multifunkcijskega proteina, ki vsebuje sedem katalitičnih domen in mesto za prostetično skupino. Izraža se predvsem v lipogenih tkivih (jetrih, maščobnem tkivu, prsih med dojenjem). Pri ohranjanju energetske homeostaze sodeluje tako, da presežek hrane shranjuje v obliki lipidov. Poznavanje vloge FAS izhaja predvsem iz raziskav dveh zaviralcev: cerulenina in C75 (α -metilen- δ -butirolaktona). Zaviranje encima z enim ali drugim zaviralcem zmanjša vnos hrane in povzroči zmanjšanje telesne mase. C75 hkrati stimulira karnitin-palmitoil transferazo in posledično poveča beta oksidacijo. Centralno ti dve spojini spremenita ekspresijski profil neuropeptidov, povezanih s hranjenjem (zmanjšanje izražanja oreksigenih peptidov). Vse to kaže na pomembno vlogo FAS v zaznavanju in uravnavanju energijskega ravnovesja. Encim ima tudi zelo pomembno vlogo v embrionalnem razvoju, saj pri odstranitvi tega gena mišji zarodki ne preživijo. Poleg tega le 50 % heterozigotov preživi obdobje embrionalnega razvoja. Pri zaviralcih FAS tako obstaja potencialna nevarnost za teratogeno delovanje (20, 4).

Karnitin-palmitoil transferaza (ang. *carnitine palmitoyl transferase* - CPT) Encim katalizira pretvorbo palmitoil-CoA v palmitoilkarnitin, stopnjo, ki omejuje hitrost prehoda dolgih maščobnih kislin iz citosola v mitohondrij, kjer poteka beta oksidacija. Aktivnost encima zavira alosterični zaviralec malonil-CoA, ki nastane iz acetil-CoA z encimom acetil-CoA-karboksilazo (ACC). CPT1 se nahaja pretežno v skeletnih mišicah in srcu, ima pomembno vlogo pri kontroli hitrosti beta oksidacije in je v primerjavi s CPT2 in CPT3 bolj občutljiva na zaviranje z malonil-CoA. Vedno boljše poznavanje zgradbe encima in mest, ki so pomembna za katalitično aktivnost, za vezavo malonil-CoA, karnitina in zaviralca etomoksirja, je pospešilo racionalno načrtovanje aktivatorjev CPT. C75 je do sedaj edina molekula s takšnim delovanjem. Deluje pa tudi kot zaviralec sintaze maščobnih kislin. Pri miših povzroči povečanje oksidacije maščobnih kislin in zmanjšanje telesne mase (21, 22, 23).

Acetil-CoA-karboksilaza (ang. *acetyl-CoA carboxylase* - ACC) ACC pretvarja acetil-CoA v malonil-CoA, ki zavira delovanje CPT1 in s tem beta oksidacijo v skeletnih in srčni mišici. Pri sesalcih sta prisotni dve izoobliki, ACC1 in ACC2. ACC1 je citosolni encim in se nahaja predvsem v lipogenih tkivih, kjer uravnava sintezo maščob. ACC2 je povezan z mitohondrijsko membrano in prevladuje v oksidativnih tkivih (srčni in skeletnih mišicah), kjer preko tvorbe malonil-CoA nadzoruje hitrost lipidne oksidacije. Aktivnost teh encimov uravnava citrat, ki je alosterični aktivator, in AMP-kinaza, ki s fosforiliranjem zavira aktivnost. Miši brez gena za ACC2 imajo normalen fenotip, normalno življenjsko dobo in nobene očitne patofiziološke motnje. Odporne so na visokokalorično prehrano, na diabetes, imajo povečano hitrost beta oksidacije in zmanjšano koncentracijo malonil-CoA v skeletnih mišicah in srcu ter nizko koncentracijo maščobnih kislin v krvi. V maščevju, srcu in mišicah se pojavi povečana količina proteinov UCP, kar še dodatno doprinese k povečani porabi energije. Razvili so nekaj zaviralcev rastlinske ACC, ki jih uporabljamo kot herbicide, in nekaj nespecifičnih zaviralcev sesalskih ACC. Specifičnih zaviralcev ACC2, ki bi ustavili nastajanje malonil-CoA in s tem pospešili oksidacijo maščobnih kislin, še niso odkrili. Predstavljajo pa pomembno možnost intervencije pri debelosti. K razvoju zaviralcev bo pripomoglo poznavanje tridimenzionalne strukture karboksiltransferazne domene ACC kvasovk, ki je verjetno zelo podobna vsem evkariontskim (24, 25, 26, 27, 28, 29).

Stearoil-CoA-desaturaza (ang. *stearoyl-CoA desaturase* - SCD) Encim katalizira najpomembnejšo stopnjo v sintezi enkrat nenasičenih maščobnih kislin (oleata 18:1 in palmitoleata 16:1), ki sodelujejo pri izgradnji membranskih fosfolipidov, holesterolnih estrov, voskov in triacilglicerola. Transgene miši brez SCD1 imajo nizko telesno maso, so hipermetabolne in odporne na visokokalorično prehrano. Vendar pa bi lahko imeli zaviralci SCD1 neželene učinke, ki bi se kakor pri transgenih miših odražali kot atrofične spremembe lojnih žlez na koži in meibonovih žlez v očesu (30, 31).

4.3 Proteini PPAR (ang. peroxisome proliferator activated receptor - PPAR)

Gre za receptorje jedra, ki imajo pomembno vlogo pri metabolizmu lipidov, proliferaciji in diferenciaciji adipocitov, adipogenezi in posredovanju vnetnih signalov. Receptorji PPAR α so v jetrih in so

tarča učinkovin za zniževanje lipidov v krvi (fibratov). PPAR γ se nahajajo pretežno v maščobnem tkivu in so tarča učinkovin za zdravljenje diabetesa tipa 2 (tiazolidindionov). Agonisti PPAR γ zmanjšajo količino prostih maščobnih kislin v krvi, uravnavajo metabolizem glukoze, zmanjšajo vnetni odziv maščobnega tkiva in s tem izboljšajo stanje pri diabetesu tipa 2. So tudi močni induktorji adipogeneze, kar je lahko koristno v smislu nastajanja metabolno zdravega maščobnega tkiva, vendar hkrati povzroči zvečanje telesne mase. Antagonisti PPAR γ bi morda zavrli diferenciacijo in nastajanje maščobnega tkiva in s tem prispevali k zmanjševanju telesne mase, vendar bi obrnili ostale pozitivne učinke na disfunkcionalno maščobno tkivo in pospešili nastanek diabetesa tipa 2.

Pri heterozigotnih miših s pomanjkanjem PPAR γ ali pri polimorfizmu Pro-12-Ala pri človeku se ne pojavi rezistenca na inzulin, hkrati pa se pojavi odpornost na debelost. Pri miših, ki so dobivale antagoniste PPAR γ , je prišlo do zmanjšanja količine trigliceridov v maščobnem tkivu, mišicah in jetrih, odporne so bile na visokokalorično hrano. Nekateri antagonisti in vivo zmanjšajo hipertrofijo adipocitov in tudi rezistenco na inzulin, zato bi bilo kljub temu možno razviti spojino, ki bi bila učinkovita tako pri debelosti kot pri diabetesu tipa 2 (32, 33, 34).

5 Zaključek

Možnosti za farmakološko zdravljenje debelosti so v tem trenutku zelo omejene, kljub temu da je veliko raziskav usmerjenih v raziskovanje mehanizmov delovanja učinkovin in različnih pristopov za intervencijo. Nekateri strokovnjaki menijo, da bo področje zdravljenja debelosti v naslednjih petih do desetih letih doseglo takšne razsežnosti kot zdravljenje kardiovaskularnih bolezni in hipertenzije (1). Zaradi kompleksnosti uravnavanja telesne mase je malo verjetno, da bo za trajno izgubo odvečnih kilogramov dovolj le ena učinkovina. Prihodnost zdravljenja debelosti bo zelo verjetno združevala nekaj različnih, neodvisnih farmakoloških pristopov, ki bodo združeni s kalorično restrikcijo in fizično aktivnostjo.

6 Reference

- Melnikova I, Wages D. Anti-obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(5): 369-70.
- Huggins KW, Boileau AC, Hui DY. Protection against diet-induced obesity and obesity-related insulin resistance in Group 1B PLA2-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283(5): 994-1001.
- Chang TM, Chang CH, Wagner DR et al. Porcine pancreatic phospholipase A2 stimulates secretin release from secretin-producing cells. *J Biol Chem* 1999; 274(16): 10758-64.
- Shi Y, Burn P. Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(8): 695-710.
- Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(3): 248-61.
- Starkov AA. Protein-mediated energy-dissipating pathways in mitochondria. *Chem Biol Interact* 2006; 161(1): 57-68.
- Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Foz M et al. Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs* 2002; 62(6): 915-44.
- Campfield LA, Smith FJ. Leptin and other appetite suppressants. In: Hofbauer KG, Keller U, Boss O. *Pharmacotherapy of obesity*. CRC Press, 2004: 321-344.
- Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22(5): 247-54.
- Grover GJ, Mellstrom K, Ye L et al. Selective thyroid hormone receptor-beta activation: a strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardiovascular liability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(17): 10067-72.
- Vergnes L, Beigneux AP, Davis R et al. Agpat6 deficiency causes subdermal lipodystrophy and resistance to obesity. *J Lipid Res* 2006; 47(4): 745-54.
- Chen HC, Farese RV Jr. Inhibition of triglyceride synthesis as a treatment strategy for obesity: lessons from DGAT1-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3): 482-6.
- Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase knockouts. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 12.
- Tansey JT, Sztalryd C, Hlavin EM et al. The central role of perilipin a in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. *IUBMB Life* 2004; 56(7): 379-85.
- Londos C, Sztalryd C, Tansey JT et al. Role of PAT proteins in lipid metabolism. *Biochimie* 2005; 87(1): 45-9.
- Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J et al. Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(11): 6494-9.
- Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D et al. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr(db/db)* mice. *Nat Genet* 2000; 26(4): 474-9.
- Linden D, William-Olsson L, Ahnmark A et al. Liver-directed overexpression of mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase results in hepatic steatosis, increased triacylglycerol secretion and reduced fatty acid oxidation. *FASEB J* 2006; 20(3): 434-43.
- Thuresson ER. Inhibition of glycerol-3-phosphate acyltransferase as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(4): 411-8.
- Ronnett GV, Kim EK, Landree LE et al. Fatty acid metabolism as a target for obesity treatment. *Physiol Behav* 2005; 85(1): 25-35.
- Jogl G, Hsiao YS, Tong L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 17-29.
- Yang N, Kays JS, Skillman TR et al. C75 [4-methylene-2-octyl-5-oxo-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid] activates carnitine palmitoyltransferase-1 in isolated mitochondria and intact cells without displacement of bound malonyl CoA. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(1): 127-33.
- Thupari JN, Kim EK, Moran TH et al. Chronic C75 treatment of diet-induced obese mice increases fat oxidation and reduces food intake to reduce adipose mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(1): E97-E104.

24. Hardie DG, Pan DA. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(6): 1064-70.
25. Zhang H, Yang Z, Shen Y et al. Crystal structure of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase. *Science* 2003; 299(5615): 2064-7.
26. Ha J, Lee JK, Kim KS et al. Cloning of human acetyl-CoA carboxylase-beta and its unique features. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(21): 11466-70.
27. Seng TW, Skillman TR, Yang N et al. Cyclohexanedione herbicides are inhibitors of rat heart acetyl-CoA carboxylase. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13(19): 3237-42.
28. Weatherly SC, Volrath SL, Elich TD. Expression and characterization of recombinant fungal acetyl-CoA carboxylase and isolation of a soraphen-binding domain. *Biochem J* 2004; 380(1): 105-10.
29. Harwood HJ Jr, Petras SF, Shelly LD et al. Isozyme-nonselective N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals. *J Biol Chem* 2003; 278(39): 37099-111.
30. Ntambi JM, Miyazaki M. Recent insights into stearoyl-CoA desaturase-1. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(3): 255-61.
31. Miyazaki M, Kim YC, Ntambi JM. A lipogenic diet in mice with a disruption of the stearoyl-CoA desaturase 1 gene reveals a stringent requirement of endogenous monounsaturated fatty acids for triglyceride synthesis. *J Lipid Res* 2001; 42(7): 1018-24.
32. Rieusset J, Touri F, Michalik L et al. A new selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma antagonist with antiobesity and antidiabetic activity. *Mol Endocrinol* 2002; 16(11): 2628-44.
33. Kadowaki T. PPAR gamma agonist and antagonist *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118(5): 321-6.
34. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004; 12(8): 1197-211.

