

Acetilcolin-észteráz gátlás és szérumban lévő lipokinek Alzheimer-kórban: barát vagy ellenség?

KOVÁCS JÁNOS¹, PÁKÁSKI MAGDOLNA¹, JUHÁSZ ANNA¹, FEHÉR ÁGNES¹, DRÓTOS GERGELY¹, FAZEKAS ÖRSIKE CSILLA¹, HORVÁTH LÁSZLÓ TAMÁS², JANKA ZOLTÁN¹ ÉS KÁLMÁN JÁNOS¹

¹ Pszichiátriai Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

² Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Az Alzheimer-kór (AK) természetes lefolyása során a testtömeg index (BMI) csökken, melynek hátterében többek között a centrális lipidmetabolizmus zavarát feltételezik, de a pontos mechanizmus még nem ismert. Az adipokinek (adiponektin, leptin) a zsírszövet által termelt hormonok, melyek a glükóz- és lipidmetabolizmusra hatnak, a hypothalamusban pedig az energiafelhasználás növelésén keresztül anorexiagének. Vizsgálatunkban arra a kérdésre szerettünk volna választ kapni, hogy az AK terápiájában jelenleg használt egyik acetilcolin-észteráz (AChE) gátló szer, a donepezil hogyan befolyásolja az AK betegek szérumban lévő adipokinek szintjeit és metabolikus paramétereit. Klinikailag diagnosztizált 26 enyhe és középsúlyos AK beteg önkontrollos vizsgálata során 10 mg/nap donepezil beállítása történt a szakmai protokoll elvárásai szerint. A vizsgálat kezdetén, valamint 3 és 6 hónap múlva szérumban lévő adiponektin, leptin, LDL, HDL, triglicerid szinteket mértünk, valamint BMI indexet és ApoE polimorfizmust határoztunk meg. Az adatokat SPSS 17 statisztikai programmal értékeltük. A donepezil kezelést megelőző kiindulási értékekhez képest a szérumban lévő adiponektin szintek tendenciaszerűen nőttek, a leptin értékek pedig tendenciaszerűen csökkentek a harmadik hónapban. A kezelés hatodik hónapjára az adiponektin szintek szignifikánsan nőttek ($p=0.007$), a leptin értékek pedig csökkentek ($p=0.013$). A BMI ($p<0.001$) és a haskörfogat ($p=0.017$) is szignifikáns mértékben csökkent a hatodik hónapban a kiindulási értékekhez képest. A lipidprofil-értékekben nem találtunk eltérést a két időpontban, és az ApoE 4 allél hordozása sem volt összefüggésben a vizsgált paraméterekkel. Az irodalomban elsőként számolunk be az AChE gátló donepezil kezelés lipokinek szintjét módosító hatásáról, amely jelenlegi ismereteink szerint multiplex hatású, ellentétes, azaz mind patoplasztikus, mind protektív jelleggel befolyásolja az AK jelenleg ismert patomechanizmusát, és protektívnek minősül az AK számos rizikótényezője tekintetében. Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy az AChE gátló kezelés testsúlyt csökkentő hatását figyelembe kell vennünk az AK betegek hosszútávú terápiája során.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2012; 14(1): 19-27; doi: 10.5706/nph201203002)

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, demencia, donepezil, lipokinek, adiponektin, leptin, apolipoprotein E, testsúly, lipid

Az Alzheimer-kór (AK) a demenciák leggyakoribb formája, mely magában foglalja az esetek 70-90%-át (Ritchie & Lovestone, 2002). A Delphi tanulmány szerint 2001-ben 24 millió demens ember élt a világon, mely az előrejelzések szerint 2040-re megtriplázódik (Ferri et al., 2005).

Az inzulinrezisztencia, elhízás, diabetes mellitus, hiperlipidémia, hipertónia, metabolikus szindróma egyaránt fokozza az AK és a vaszkuláris demencia (VD) rizikóját (Whalley et al., 2006). Kevés tanulmány

foglalkozik azonban az elhízás és az AK kapcsolatával, és azok eredményei is ellentmondóak. Emelkedett testtömeg-indexű (BMI) középkorúaknál magasabb a demencia kialakulásának kockázata (Kivipelto et al., 2005; Whitmer et al., 2005). A magasabb BMI a 70-79 éveseknél mind az AK, mind a VD kialakulásának rizikójával összefügg (Gustafson et al., 2003), de vannak olyan megfigyelések is, melyek az alacsony BMI mellett találtak nagyobb esélyt az AK kialakulására (Nourhashemi et al., 2003).

A lipidszintekben bekövetkező változások tekintetében elsősorban a magas szérumból koleszterin szint játszik szerepet AK kockázati tényezőként (Kálmán et al., 2005). Újabb kutatási eredmények szerint a zsírszövet az adipokinek révén aktívan befolyásolja az anyagcserét és a gyulladáshoz vezető folyamatokat a citokinek által, melyek fontos AK patoplasztikus tényezők. Az adipokinek közé számos peptidhormon tartozik (Antal et al., 2010) pl. az adiponektin (Kershaw et al., 2004), a leptin (Zhang et al., 1994) és a rezisztin (Yu és Ginsberg, 2005).

A 7-es kromoszómán található, elhízásért felelős (ob) gén terméke a 16 kDa tömegű leptin, egy 167 aminosavból álló polipeptid hormon 21 aminosavat tartalmazó szignálpeptiddel. A keringő leptint döntően a zsírszövet választja el, de kisebb mértékben más szövetek (gyomorhártya, vázizom, máj, placenta, csontvelő, hypothalamus stb.) is termelik (Frühbeck, 2006; Antal et al., 2010).

A leptin különböző formákban széleskörűen expresszálódik a központi idegrendszerben (KIR) is, a véráramba szekretálódik, majd átjutva a vér-agy gáton a leptinreceptorokhoz fejt ki hatását (Couce et al., 1997). A szérumból a likvorba (CSF) történő leptintranszport aktív folyamat, és ez a transzport fiziológiás leptinértékek mellett is erősen szaturált. Ezzel magyarázható, hogy a szérumban észlelt leptinmennyiség nem követi a CSF-ben hasonló változást (Wong et al., 2004). A leptin a KIR-ben, elsősorban a hypothalamus nucleus arcuatusában hat, de megtalálható a hippocampusban és perifériás idegeken is (Shanley, 2002), valamint a gyurus dentatusban, ahol serkenti az új neuronok képződését (Garza et al., 2008). Serkenti a térbeli tanulást és a memóriefunkciókat (Harvey et al., 2005; Farr et al., 2006; Oomura et al., 2006) és antidepresszáns hatása is van (Lu, 2007), továbbá leírta neuroprotektív hatását is (Pérez-González et al., 2011). A periférián angiogenezist serkenti (Sierra-Honigmann et al., 1998), valamint neuroprotektív hatású (Zhang et al., 2007).

A leptin hatását a leptin-receptorokhoz (obR) keresztül érvényesíti, különböző intracelluláris jelátviteli utak, így a JAK/STAT szignáltranszdukciós kaskád, a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) kaskád és az 5'-AMP aktivált protein kináz (AMPK) aktiválásával (Hegyí et al., 2004; Frühbeck, 2006).

Az adiponektin (Acrp30) – egy zsírszövet által termelt hormon – anti-atherogén, anti-diabetogén és inzulinszenzitiváló hatásokkal (Berg et al., 2002; Tsao et al., 2002; Calvani et al., 2004; Kadowaki & Yamauchi, 2005). A monomer adiponektin 28–30 kDa tömegű protein, 244–247 aminosavból áll, a TNF- α

és a komplement-faktor C1q strukturális homológja, s mint az utóbbi, különböző oligomer formában kering a vérben. Poszttranszlációs módosulás után a kis molekulatömegű trimerek, a közepes molekulatömegű hexamerek és a nagy tömegű, 12–18 egységből álló multimerek, továbbá kis mennyiségben a globuláris fragmentumok is megtalálhatók a keringésben (Kershaw et al., 2004; Kadowaki & Yamauchi, 2005).

Az adipoR-1, a globuláris adiponektin nagy affinitású receptora elsődlegesen a vázizomban expresszálódik. Az adipoR-2 döntően a májban expresszálódik és affinitása nagyobb a nagy tömegű multimer adiponektinhez. Az adipoR-1 és adipoR-2 stimulációja aktiválja az AMPK-t, a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor α -t (PPAR- α) és a MAPK-t. Az adipoR-1-et és adipoR-2-t a zsírszövetben, a pankreasz β -sejtjeiben, a monocitákban, az endotél sejtekben, az oszteoklasztokban és a KIR-ben is kimutatták (Antal et al., 2010).

Humán vizsgálatok szerint az AdipoR-1, AdipoR-2 és az adiponektin is erősen expresszálódik az agyalapi mirigyben és az agyban (Psylopanagioti et al., 2009).

Az AK kezelésében, döntően a kognitív tünetek javítására a különböző AChE gátló gyógyszerek a legelfogadottabbak, és a magyarországi demencia kezelési protokoll is ezeket a molekulákat javasolja az enyhe és közepes súlyos AK esetében. Ezek közül a donepezil hidroklorid szelektív reverzibilis AChE inhibitor, melyet hatékonynak és biztonságosnak találtak az AK hosszútávú tüneti kezelésében. Az irodalmi adatok azonban ellentmondóak a lipid metabolizmusra és anyagcserére kifejtett hatásával kapcsolatban (Mohs et al., 2001; Adunsky et al., 2004).

A PubMed (2011. december) adatai alapján nem tudunk olyan kutatásról, mely vizsgálta volna AK-s betegek adipokin (adiponektin, leptin) szintjeit, valamint a lipid anyagcsere és a metabolikus faktorok közötti összefüggést AChE gátló, illetve donepezilkezelés esetében. Ezért kutatásunkban arra a kérdésre szeretünk volna választ kapni, hogy a donepezil terápia hogyan befolyásolja az AK betegek adipokin szintjeit és metabolikus paramétereit.

MÓDSZEREK

Vizsgálati személyek

Vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikájának Memória Ambulanciáján gondozott AK betegek közreműködésével végeztük. Ön-kontrollos jelleggel a Helsinki Deklaráció útmutatása alapján, írásbeli tájékoztatót és beleegyezést követően

1. táblázat Az Alzheimer betegek testtömeg-index (BMI) változása donepezilkezelés hatására a nemek összehasonlításában

BMI	Férfi (n=8)	Nő (n=18)	t-próba	p
	Átlag (SD)	Átlag (SD)		
Kezelés előtt	27.7 (2.62)	25.85 (4.59)	1.06	0.3
3. hónap	26.57 (2.05)	24.96 (4.13)	1.328	0.197
6. hónap	26.05 (1.62)	24.29 (3.6)	1.715	0.099

2. táblázat Az Alzheimer betegek szérumból adiponektin, leptin, haskörfogat és BMI értékei donepezilkezelés hatására

	Kezelés előtt	3. hónap	6. hónap	Lineáris trend*	
	Átlag (SD)	Átlag (SD)	Átlag (SD)	F	p
Adiponektin (µg/ml)	13.08 (7.09)	13.59 (7.15)	15.08 (7.38)	8.7	0.007
Leptin (ng/ml)	13.76 (15.9)	11.16 (15.43)	8.71 (10.33)	7.14	0.013
Haskörfogat (cm)	96.23 (12.56)	93.15 (11.14)	93.08 (10.05)	6.61	0.017
BMI (kg/m ²)	26.42 (4.12)	25.46 (3.65)	24.83 (3.2)	27.89	p<0.001

*Egyszempontos varianciaanalízis, lineáris trend vizsgálat

26 klinikailag diagnosztizált enyhe illetve közepes súlyos AK-s személyt vontunk be (8 férfi és 18 nő). A résztvevők átlagosan 76 évesek voltak (55-88 év) (1. táblázat). Az AK klinikai valószínűségi diagnosztikáját a BNO-10 és a DSM-IV-R diagnosztikai kritériumai alapján állapítottuk meg. Minden betegnél részletes neurológiai és pszichiátriai, valamint koponya CT vagy MR, és több esetben agyi SPECT vizsgálat is történt az egyéb neurológiai betegségek kizárása érdekében. Az AK klinikai diagnosztika megállapítása során rutin labor és pajzsmirigy-funkció vizsgálatra is sor került.

A vizsgálati személyek közül senki sem dohányzott. A beválasztásnál az anamnesztikus adatok és gyógyszeresedési szokások felvétele után ADAS-Cog (Rosen, 1984), Mini Mentál Teszt (MMT, Folstein et al., 1975; Janka et al., 1988), Beck Depresszió Kérdőív (BDI, Beck, 1961) és Óra Rajzolási Teszt (ORT) (Kálmán et al., 1995) segítségével mértük fel a vizsgálati személyek kognitív státuszát.

A betegeknek a klinikai AK diagnosztika megállapítása után a hazai demencia szakmai protokollnak megfelelően donepezil beállítása történt napi 5 mg kezdő dózisban, melyet tolerancia esetén a 4. hetet követően napi 10 mg dózissá emeltünk.

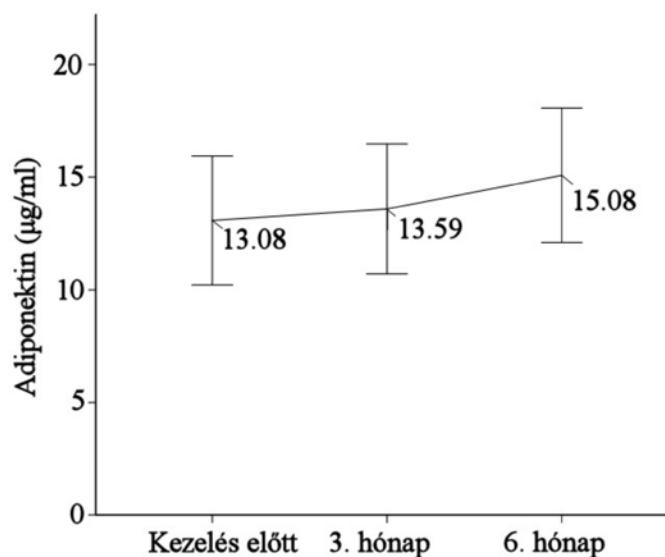
Összesen 3 alkalommal történt vérvétel, mely során szérumból adiponektin, leptin, LDL, HDL, és

triglicerid szinteket mértünk, valamint a BMI-t és a haskörfogatot is meghatároztuk. Az első vérvétel a donepezil terápia indítása előtt, majd továbbiakban a gyógyszeresedés kezdetét követően három és hat hónap elteltével történt, és ekkor megismételtük a kognitív tesztek (ADAS-Cog, MMT, BDI, ORT) is. Az első vérmintákból az ApoE allél polimorfizmusát is meghatároztuk.

Vért a betegektől minden alkalommal délelőtt 9 és 11 óra között vettünk zárt vérvételi rendszerben, az alvadást EDTA-val gátoltuk. A minták 10 perccel belül a feldolgozás helyére kerültek. A szérumból 4 °C-on történő centrifugálással (3000 RPM, 20 perc) különítettük el, aliquotoltuk és -70 °C-on tároltuk a feldolgozásig. A mennyiségi szérumból adiponektin és leptin mérést ELISA módszerrel (Quantiquin) végeztük és minden esetben két párhuzamos mintával dolgoztunk.

Statisztikai módszerek

Az adatokat SPSS 17 statisztikai programmal értékeltük. A mért nem dichotóm értékek közül mindegyik normális eloszlást mutatott, ezért paraméteres próbákat választottunk a hipotéziseink ellenőrzésére. A változók eloszlásáról Kolmogorov-Smirnov próbával bizonyosodtunk meg, és a továbbiakban az el-

1. ábra Szérum adiponektin szintek a kezelést megelőzően, valamint a kezelés harmadik illetve hatodik hónapjában

Az Alzheimer betegek szérum adiponektin-szintjeinek változása a donepezilkezelés hatására.

oszlásnak és a változó folyamatos, illetve kategoriális jellegének megfelelő próbát választottunk. A demográfiai adatok közül a nemek eloszlásának különbségét binomiális próbával vizsgáltuk, az életkori és iskolai végzettségben tapasztalható eltéréseket, a klinikai teszteken és vizsgálatokon elért pontszámokat és mutatókat t-próbával elemeztük.

A kezdeti, valamint a harmadik és a hatodik hónapban történt mérések közötti különbségeket és az ApoE4-es allél hordozók és nem hordozók közötti eltéréseket ismételt mérésekre varianciánálizissel elemeztük Bonferroni-féle páronkénti összehasonlítást szolgáló *post-hoc* próbával kiegészítve.

A kezdeti, harmadik és hatodik hónapban mért szérum adiponektin és leptin értékek, valamint a szérum triglicerid, HDL, LDL értékek közötti kapcsolatot Pearson-féle korrelációval ellenőriztük.

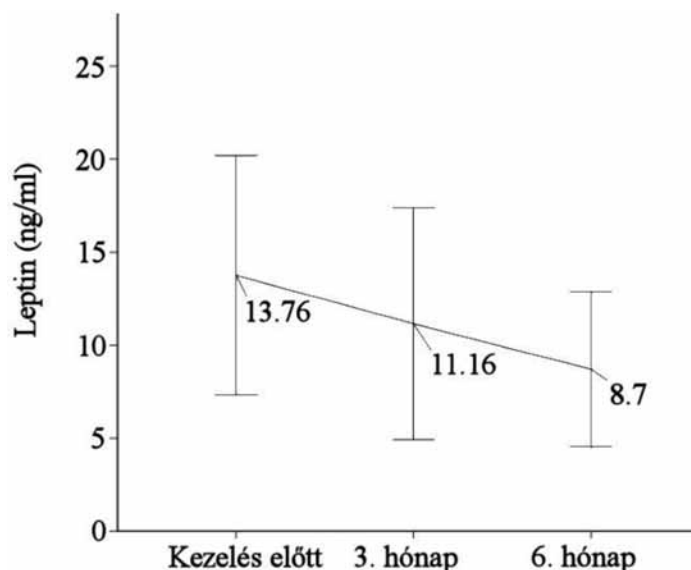
EREDMÉNYEK

A demográfiai változók közül a nemek arányában nem volt különbség. A t-próba eredménye szerint ugyanezt mondhatjuk el az életkori átlagokról is a két nem esetében ($t_{2,24} = -0.416$, $p=0.681$). A klinikai jellemzők, BMI index (1. táblázat), ADAS-Cog, MMT, BDI és az ORT-en elért pontszámok, továbbá a leptin és az adiponektin szintek esetében szintén nem mu-

tatkozott szignifikáns eltérés és szexuális dimorfizmus.

A vizsgálati időpontoknak megfelelően szignifikáns lineáris csökkenést tapasztaltunk az idő függvényében a BMI ($p<0.001$) és a haskőrfogat ($p=0.017$) esetében (2. táblázat). Az egyes mérési időpontokat összehasonlítva a haskőrfogat szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgálat harmadik ($p=0.017$) és hatodik ($p=0.05$) hónapjában a kiindulási értékhez viszonyítva (2. táblázat). A BMI index a harmadik ($p<0.001$) és hatodik hónapban ($p<0.001$) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kezdet előtt mért eredmények (2. táblázat).

Az AChE gátló kezelés hatására a szérum adiponektin szintek lineárisan nőttek ($p=0.007$) és a leptin szintek lineárisan csökkentek ($p=0.013$) a 6 hónapos nyomonkövetés során (2. táblázat, 1. és 2. ábra). Az 1. és a 3. mérési időpont között szignifikáns eltérés volt kimutatható, a szérum adiponektin növekedett ($p=0.021$) a leptin pedig csökkent ($p=0.04$) (2. táblázat, 1. és 2. ábra). A szérum adiponektin és a leptin értékek és a kognitív tesztek (ADAS-Cog, MMT, BDI, ORT), valamint metabolikus paraméterek (BMI, haskőrfogat, triglicerid, HDL, LDL) között kapcsolatot csak egy esetben sikerült statisztikailag értékelhető erősségben kimutatni, a második mérési időpontban (3. hónap). A szérum adiponektin és a szérum HDL koleszterin értékek gyenge, de szignifikáns pozitív korrelációt mutattak ($r=0.397$, $p=0.022$).

2. ábra Szérumban leptin szintek a kezelést megelőzően, valamint a kezelés harmadik illetve hatodik hónapjában

Az Alzheimer betegek szérumban leptin-szintjeinek változása a donepezilkezelés hatására.

A 26 vizsgált személy közül 12-en homo- (2 db) vagy heterozigóta (10 db) ApoE4-es allél hordozók, a fennmaradó 14 személy ApoE 3-as alléllal rendelkező homozigóta (13 db) vagy ApoE 2 és ApoE 3 heterozigóta (1 db). Az ismételt mérések varianciaanalízis alapján a 4-es alléllal rendelkezők mindhárom kognitív teszten (MMT: $F_{1,24}=11.335$, $p<0.001$; ADAS-Cog: $F_{1,24}=7.649$, $p=0.011$; ORT: $F_{1,24}=7.248$, $p=0.013$) szignifikánsan gyengébben teljesítettek a 3-as allél homozigótákhoz képest, viszont a leptin, adiponektin, triglicerid, LDL, HDL, haskőrfogat és BMI index terén ez a két csoport nem tért el egymástól.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk elsőként számol be arról, hogy donepezilkezelés hatására AK betegeknél az adiponektin szint emelkedik, a leptin szint pedig csökken.

Eredményeink szerint a donepezilkezelés előtt a leptin átlagos plazmakoncentrációja 13 ng/ml AK betegeknél. Egy korábbi tanulmány inverz korrelációt talált a leptin szérumszint és a demencia, illetve AK előfordulása között (Lieb et al., 2009). Továbbá a leptin koncentrációjának szignifikáns csökkenését mutatták ki AK-ban (Bigalke et al., 2011). Ez utóbbi vizsgálatba bevont betegek az AChE gátló (donepezil) kezelés szempontjából nem voltak kontrollálva. Eredménye-

ink megerősítik az említett szerzők korábbi adatait, mivel az általuk egészséges kontrollokban meghatározott leptinkoncentrációhoz képest (16 ng/ml) mind a kezelés előtti, mind pedig a donepezilkezelés alatt mért leptinkoncentrációk jelen kísérletünkben is alacsonyabbak voltak.

Nemcsak AK-ban, hanem az életkor előrehaladtával is csökken a leptin szérumszintje: nőkben menopauzát követően átlagban 21%-al, míg férfiakban 50 éves kor felett csökkenő tendenciát mutat (Isidori et al., 2000). A nőkben észlelt nagyobb leptinkoncentráció részben a nemi szteroidok szintjének változásával (Rosenbaum et al., 1996), részben pedig a test zsírtartalmával függhet össze, mely férfiakban 10–20, nőkben 20–30 testtömeg-százalék (Frühbeck, 2008). Jelen vizsgálatunkban a nőbetegek átlagos életkora 76 év volt, ezért feltételezhető, hogy a nemi hormonok által okozott leptinkoncentráció-különbség nem számottevő, tekintettel a posztmenopauzális állapotra.

A leptin az AK pathomechanizmusában is fontos szerepet játszik. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatokkal igazolták, hogy két irányból is befolyásolja a béta-amiloid szintet (Fewlass et al., 2004; Marwarha et al., 2010). Egyrészt csökkenti a béta-szekretáz aktivitást, megváltoztatva a membránlipid-raftok összetételét. Másrészt növeli az apoE-dependens amiloid felvételt (Fewlass et al., 2004). Továbbá a leptin a béta-amiloid szinteket

és a tau-foszforilációt az AMP-aktivált protein kinázra kifejtett serkentő hatása révén is csökkentheti (Greco et al., 2009).

Az irodalomban elsőként számolunk be arról, hogy donepezil adása mellett a leptin szintje csökken a vérben AK betegeknél. Eredményeink szerint a donepezil leptinszintet csökkentő hatása kedvezőtlen lehet az amiloid metabolizmus szempontjából AK-ban. A donepezilkezelés leptinszintet csökkentő hatásának hátterében több mechanizmus is feltételezhető. Lehet, hogy a donepezil anorexigén hatású, és a testsúly csökkenése miatti zsírtömegredukció által mérsékli a vér leptinszintjét. Másrészt a testtömegcsökkenés magyarázható lehet az ACh direkt hatásával is.

A másik legfontosabb megfigyelésünk, hogy az AChE gátló donepezilkezelés növeli a szérum adiponektin szintet AK-betegek vérében. Vizsgálatunk kezdetén az AK betegek AChE gátló kezelés előtti átlagos szérum adiponektin szintje 13 µg/ml volt. Ezen megfigyelésünk megfelel az irodalmi adatoknak, miszerint az adiponektin koncentrációja a plazmában 5–30 µg/ml közötti érték, a teljes plazmafehérje-koncentráció mintegy 0,01%-a (Zou et al., 2008). A leptinhez hasonlóan az adiponektin szintje is diurnális ingadozást mutat, éjjel 30%-kal is csökkenhet (Phillips & Prins, 2008). Vizsgálatunk során a leptinhez hasonlóan kontrolláltuk ezt a tényezőt, mivel a vérvételek azonos időpontban, délelőtt 9-11 óra között történtek.

Eredményeink szerint az AK férfiak átlagos AChE gátló kezelés előtti kezdeti adiponektin szintje alacsonyabb, mint nőkben, de ez a különbség nem szignifikáns mértékű. Korábbi irodalmi adatok szerint a plazma adiponektinszintje férfiakban, dohányosokban kisebb, mint nőkben, illetve nem dohányzóknál (Antal et al., 2010). Az általunk vizsgált személyek nem dohányoztak, így a dohányzás adiponektinszintet befolyásoló hatásától eltekinthettünk.

Az adiponektin koncentrációja elhízottak plazmájában ugyancsak kisebb, ennek egyik oka a vizcerális zsírszövetben fokozottan képződő TNF-α adiponektinszintézist és -szekréciót gátló hatása lehet.

Vizsgálatunk során donepezil hatására a hatodik hónapra szignifikáns növekedés volt megfigyelhető a szérum adiponektin szintekben az AK-betegeknél. Az általunk megfigyelteteket magyarázhatja, hogy a donepezilkezelés kiváltotta acetilkolin (ACh) szint emelkedés gátolta a TNF-α képződést. Ezt a feltételezést támasztja alá az a megfigyelés, miszerint kardiomiopátiában az ACh protektív hatású a hipoxia által kiváltott károsodással szemben, mely hatását a TNF-α szint csökkentése által fejt ki (Li et al., 2011). A szérum

adiponektin szintekben megfigyelhető emelkedés magyarázható lehet a testsúlycsökkenés miatt fellépő adiponektinszint-emelkedéssel is.

Az AK kialakulásának egyik hipotézise szerint AK betegek agyában krónikus gyulladás van, melyet alátámaszt az a megfigyelés, hogy AK-s betegeknél emelkedettebb gyulladásos faktorok, többek között interleukin-6 (IL-6) mutatható ki a KIR-ben (Kálmán et al., 1997), melynek szintje korrelál a demencia súlyosságával. Mivel az adiponektin szignifikánsan képes csökkenteni az IL-6 képződést egerek agyában (Spranger et al., 2006), feltételezhető, hogy a donepezilkezelés az adiponektinszint növelésén keresztül gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik.

Az is ismert, hogy a kor előrehaladtával a szérum adiponektin szintje a kaukázusiaknál nem emelkedik szignifikánsan, csak az afrikai etnikumban (Kruger et al., 2011). Jelen vizsgálatunkban az összes vizsgálati személy kaukázusi volt.

Ezek az eredmények azt engedik feltételezni, hogy az adiponektinnek kedvező hatása van a sporadikus AK olyan rizikótényezővel szemben, mint az inzulinrezisztencia, diabetes mellitus, elhízás, vaszkuláris sérülés, atheroszklerózis, és metabolikus szindróma (Berg et al., 2002; Tsao et al., 2002; Calvani et al., 2004; Kadowaki & Yamauchi, 2005). Eredményeink szerint donepezilkezelés hatására az adiponektin szintje emelkedett a vérben, mely ugyan jelenlegi ismereteink szerint nem jut át a vér-agy gáton (Spranger et al., 2006), de mivel KIR receptorai is vannak, valószínűsíthető lokális képződése. Az adiponektin plazmaszintje korrelál a likvor adiponektin értékével (Une et al., 2011), így feltételezhető, hogy az AChE gátló kezelés hatására növekszik az adiponektinszint az agyban. Ez a növekedés kedvező hatású lehet a lokális gyulladásos folyamatok gátlása révén.

A donepezil szelektív AChE gátló vegyület, melynek hatására csökken az ACh lebontás, és így növekszik az ACh koncentráció a szinapszisokban. Jelen vizsgálatunk adipokinszintekkel kapcsolatos eredményei nem zárják ki annak lehetőségét, hogy a nikotin és muszkarin típusú ACh receptorok stimulációja a KIR-ben és a periférián az adipokin szintek módosítása nélkül is csökkenti az étvágyat, így testsúlyvesztéshez vezethet, mint ahogy azt több vizsgálat igazolta (Grunberg, 1985; Miyata et al., 1999; Jo et al., 2005) és saját eredményünk is megerősíti. Az étkezési szokások vizsgálata során kimutatták, hogy a dohányzás vagy nikotinkezelés csökkenti az egy alkalommal elfogyasztott étel mennyiségét (Blaha et al., 1998; Miyata et al., 2001). Másrészt arra vonatkozóan is rendelkezünk adatokkal, hogy a nikotin a

leptin szintjének emelésével és/vagy a leptinreceptor szignalizációs kaskád egyes elemeinek erősítése által is csökkentheti az étvágyat. (Hodge et al., 1997; Wei et al., 1997; Eliasson és Smith 1999; Nicklas et al., 1999).

Vizsgálatunk limitációjaként értékelhető, hogy önkontrollos megoldást választottunk, hiszen etikai szempontok miatt kontroll személyt nem lehet bevonni AChE gátló gyógyszervizsgálatba.

Másik fontos mérlegelendő szempont, hogy vizsgálatunk során az adipokin szinteket perifériás vérből határoztuk meg, így a KIR-i adiponektin- és leptin-szintekre hatékonyan nem tudunk következtetni, ezek pontos korrelációjára sem állatkísérletes, sem humán adatokat nem találtunk.

Kutatásunk során nem vizsgáltunk más farmakológiai tulajdonságú AChE gátlókat, mint például a rivastigmin, mely butirilkolin-észteráz-gátló hatású is, vagy a galantamin, mely a nikotin típusú receptorokon is hat. A rivastigmin és a galantamin adipokinekre kifejtett hatásáról a PubMed adatbázisa szerint nem áll rendelkezésünkre adat, és ezért további kutatásaink céljából tüztük ki ezen gyógyszerek hatásának feltérképezését.

Összefoglalva, jelen vizsgálatunk időpontjában nincs tudomásunk sem humán, sem állatkísérletes kutatásról, mely az AChE gátló kezelés lipokinekre kifejtett hatását vizsgálta volna AK-ban, illetve modelljeiben. Eredményeink szerint az AChE gátló donepezilkezelés több szempontból is kedvező lehet az AK és VD számos rizikótényezője és jelenleg ismert patomechanizmus vonatkozásában. Másrészt a donepezilkezelés a szérumban leptin szintet csökkenti AK-s betegekben, és mivel a csökkent leptinszint amiloidogén hatású, az AChE gátló kezelés az AK amiloidmetabolizmus patomechanizmusának vonatkozásában közvetlenül vagy közvetve kedvezőtlen hatású lehet. A pontos hatásmechanizmus feltérképezéséhez azonban még további kutatások szükségesek.

Vizsgálatunk továbbá felhívja a figyelmet arra, hogy a krónikus AChE gátló kezelés testsúlycsökkenést okozhat és a kezelésnek ezt a szempontját is figyelembe kell vennünk az AK betegek hosszú távú terápiája során.

Köszönetnyilvánítás. Munkánkat a TÁMOP 4.2.1/B és a Richter Gedeon NyRT kutatási pályázata (2009) támogatták.

Levezető szerző: Dr. Kovács János, 6724 Szeged, Csörlő u. 6/b. I. em. 5.
e-mail: kovacs.janos@med.u-szeged.hu

IRODALOM

- Adunsky, A., Chesnin, V., Ravona, R., Harats, D., Davidson, M. (2004) Plasma lipid levels in Alzheimer's disease patients treated by Donepezil hydrochloride: a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*, 38:61-68.
- Antal, M., Regöly-Mérei, A. (2010) Szemléletváltás a Zsír-szövet megítélésében. *Orv Hetil*, 151:1252-1260.
- Antal, M., Regöly-Mérei, A., Nagy, K., Bíró, L., Péter, Sz., Arató, Gy., Szabó, Cs., Lásztity, N., Martos, É. (2008) Van-e kitüntetett mérőmódszer az elhízás megállapítására? *Orv Hetil*, 149: 1943-1948.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych*, 4:561-571.
- Berg, A.H., Combs, T.P., Scherer, P.E. (2002) ACRP30/adiponektin:an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 13:84-89.
- Bigalke, B., Schreitmüller, B., Sopova, K., Paul, A., Stransky, E., Gawaz, M., Stellos, K., Laske, C. (2011) Adipocytokines and CD34+ progenitor cells in Alzheimer's disease. *Plos One*, Epub.
- Blahe, V., Yang, Z.J., Meguid, M., Chai, J.K., Zadak, Z. (1998) Systemic nicotine administration suppresses food intake via reduced meal sizes in both male and female rats. *Acta Med*, 41:167-173.
- Calvani, M., Scarfone, A., Granato, L., Mora, E.V., Nanni, G., Castagneto, M., Greco, A.V., Manco, M., Mingrone, G. (2004) Restoration of adiponektin pulsatility in severely obese subjects after weight loss. *Diabetes*, 53:939-947.
- Couce, M.E., Burguera, B., Parisi, J.E., Jensen, M.D., Lloyd, R.V. (1997) Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology*, 66:145-150.
- Dötsch, J., Adelman, M., Englaro, P., Dötsch, A., Hänze, J., Blum, W.F., Kiess, W., Rascher, W. (1997) Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* Oct 22, 151(2):185-8.
- Eliasson, B., Smith, U. (1999) Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur J Clin Invest*, 29:145-152.
- Farr, S.A., Banks, W.A., Morley, J.E. (2006) Effects of leptin on memory processing. *Peptides*, 27:1420-1425.
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P.R., Rimmer, E., Sczufca, M., (2005) Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366: 2112-2117.
- Fewlass, D.C., Noboa, K., Pi-Sunyer, F.X., Johnston, J.M., Yan, S.D., Tezapsidis, N. (2004) Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Abeta. *FASEB J*, 18:1870-1878.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. "Mini Mental State". (1975) A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12:189-198.
- Frühbeck, G. (2006) Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J*, 393: 7-20.
- Frühbeck, G. (2008) Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol*, 456:1-22.
- Garza, J.C., Guo, M., Zhang, W., Lu, X.Y. (2008) Leptin increases adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *J Biol Chem*, 283:18238-18247.
- Greco, S.J., Sarkar, S., Johnston, J.M., Tezapsidis, N. (2009) Leptin regulates Tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells *Biochem Biophys Res Commun*, 380: 98-104.
- Grunberg, N.E. (1985) Nicotine, cigarette smoking, and body weight, *Br J Addict*, 80:369-377.
- Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B., Skoog, I. (2003) An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*, 163:1524-1528.

22. Harvey, J., Shanley, L.J., O'Malley, D., Irving, A.J. (2005) Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans*, 33:1029-1032.
23. Hegyi, K., Fülöp, K., Kovács, K., Tóth, S., Falus, A. (2004) Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int*, 28:159–169.
24. Hodge, A.M., Westerman, R.A., de Courten, M.P., Collier, G.R., Zimmet, P.Z., Alberti, K.G. (1997) Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 21:50–53.
25. Isidori, A.M., Strollo, F., More, M., Caprio, M., Aversa, A., Moretti, C., Frajese, G., Riondino, G., Fabbri, A. (2000) Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab*, 85:1954–1962.
26. Jo, Y.H., Wiedl, D., Role, L.W. (2005) Cholinergic modulation of appetite-related synapses in mouse lateral hypothalamic slice. *J Neurosci*, 25:11133–11144.
27. Janka, Z., Somogyi, A., Maglóczky, E., Pákáski, M., Kálmán, J. (1988) Dementia screening by a short cognitive test. *Orv Hetil*, 129:2797–800.
28. Kadowaki, T., Yamauchi, T. (2005) Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, 26:439–451.
29. Kálmán, J., Janka, Z. (2005) Cholesterol and Alzheimer's disease. *Orv Hetil* 146:1903–1911.
30. Kálmán, J., Juhász, A., Laird, G., Dickens, P., Járdánházy, T., Rimanóczy, Á., Boncz, I., Parry-Jones, W.L., Janka, Z. (1997) Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*, 96:236–240.
31. Kálmán, J., Maglóczky, E., Janka, Z. (1995) Disturbed visuospatial orientation in the early stage of Alzheimer's dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 21:27–34.
32. Kershaw, E.E., Flier, J.S. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 89:2548–2556.
33. Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kähreholt, I., Winblad, B., Helkala, E.L., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A. (2005) Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62:1556–1560.
34. Kruger, I.M., Huisman, H.W., Schutte, A.E. (2011) The relationship between adiponectin, ageing and renal function in a bi-ethnic sample. *Regul Pept*, 169:58–63.
35. Li, D.L., Liu, J.J., Liu, B.H., Hu, H., Sun, L., Miao, Y., Xu, H.F., Yu, X.J., Ma, X., Ren, J., Zang, W.J. (2011) Acetylcholine inhibits hypoxia-induced tumor necrosis factor- α production via regulation of MAPKs phosphorylation in cardiomyocytes. *J Cell Physiol* 226:1052–1059.
36. Lieb, W., Beiser, A.S., Vasan, R.S., Tan, Z.S., Au, R., Harris, T.B., Roubenoff, R., Auerbach, S., DeCarli, C., Wolf, P.A., Seshadri, S. (2009) Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA*, 302: 2565–2572.
37. Lu, X.Y. (2007) The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity. *Curr Opin Pharmacol*, 7:648–652.
38. Marwarha, G., Dasari, B., Prasanthi, J.R., Schommer, J., Ghribi, O. (2010) Leptin reduces the accumulation of Abeta and phosphorylated tau induced by 27-hydroxycholesterol in rabbit organotypic slices. *J Alzheimers Dis*, 19:1007–1019.
39. Mohs, R.C., Doody, R.S., Morris, J.C., Ieni, J.R., Rogers, S.L., Perdomo, C.A., Pratt, R.D. (2001) "312" Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology*, 57:481–488.
40. Miyata, G., Meguid, M.M., Fetissov, S.O., Torelli, G.F., Kim, H.J. (1999) Nicotine's effect on hypothalamic neurotransmitters and appetite regulation. *Surgery*, 126:255–263.
41. Miyata, G., Meguid, M.M., Varma, M., Fetissov, S.O., Kim, H.J. (2001) Nicotine alters the usual reciprocity between meal size and meal number in female rat. *Physiol Behav*, 74:169–176.
42. Monllau, A., Pena-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Bohm, P., Sol, J.M., Hernandez, G. (2007 Oct;22) Diagnostic value and functional correlations of the ADAS-Cog scale in Alzheimer's disease: data on NORMACODEM project. *Neurologia*, (8):493–501.
43. Nicklas, B.J., Tomoyasu, N., Muir, J., Goldberg, A.P. (1999) Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism*, 48:804–808.
44. Nourhashemi, F., Deschamps, V., Larrieu, S., Letenneur, L., Dartigues, J.F., Barberger-Gateau, P. (2003) Body mass index and incidence of dementia: The PAQUID study. *Neurology*, 60:117–119.
45. Oomura, Y., Hori, N., Shiraiishi, T., Fukunaga, K., Takeda, H., Tsuji, M., Matsumiya, T., Ishibashi, M., Aou, S., Li, X.L., Kohno, D., Uramura, K., Sougawa, H., Yada, T., Wayner, M.J., Sasaki, K. (2006) Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides*, 27:2738–2749.
46. Pérez-González, R., Antequera, D., Vargas, T., Spuch, C., Bolós, M., Carro, E. (2011) Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 24S:17–25.
47. Phillips, L.K., Prins, J.B. (2008) The link between abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 10:156–164.
48. Psilopanagioti, A., Papadaki, H., Kranioti, E.F., Alexandrides, T.K., Varakis, J.N. (2009) Expression of adiponectin and adiponectin receptor in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology* 89:38–47.
49. Ritchie, K., Lovestone, S. (2002) The dementias. *Lancet*, 360:1759–1766.
50. Rosen, W.G., Mohs, R.C., Davis, K.L. (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141:1356–1364.
51. Rosenbaum, M., Nicolson, M., Hirsch, J., Heymsfield, S.B., Gallagher, D., Chu, F., Leibel, R.L. (1996) Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentration of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:3424–3427.
52. Sanford, A., Charles D.C., Philip A. W., Sudha S. (2009 December 16) Association of Plasma Leptin Levels with Incident Alzheimer's Disease and MRI Measures Of Brain Aging: The Framingham Study *JAMA*, 302(23): 2565–2572.
53. Shanley, L.J., Irving, A.J., Rae, M.G., Ashford, M.L., Harvey, J. (2002) Leptin inhibits rat hippocampal neurons via activation of large conductance calcium-activated K⁺ channels. *Nat Neurosci*, 5:299–300.
54. Sierra-Honigmann, M.R., Nath, A.K., Murakami, C., García-Cardena, G., Papapetropoulos, A., Sessa, W.C., Madge, L.A., Schechner, J.S., Schwabb, M.B., Polverini, P.J., Flores-Riveros, J.R. (1998) Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 281:1683–1686.
55. Spranger, J., Verma, S., Göhring, I., Bobbert, T., Seifert, J., Sindler, A.L., Pfeiffer, A., Hileman, S.M., Tschöp, M., Banks, W.A. (2006) Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes*, 55:141–147.
56. Tsao, T.S., Lodish, H.F., Fruebis, J. (2002) ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol*, 440:213–221.
57. Une, K., Takei, Y.A., Tomita, N., Asamura, T., Ohru, T., Furukawa, K., Arai, H. (2010) Adiponectin in plasma and cer-

- ebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 18:1006-1009.
58. Wei, M., Stern, M.P., Haffner, S.M. (1997) Serum leptin levels in Mexican Americans and non-Hispanic whites: association with body mass index and cigarette smoking. *Ann Epidemiol*, 7:81-86.
 59. Whitmer, R.A., Gunderson, E.P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C.P. Jr., Yaffe, K. (2005) Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*, 330:1360-1365.
 60. Więcek, A., Adamczak, M., Chudek, J. (2007) Adiponectin - an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 981-988.
 61. Wong, M.L., Licinio, J., Yildiz, B.O., Mantzoros, C.S., Prolo, P., Kling, M., Gold, P.W. (2004) Simultaneous and continuous 24-hour plasma and cerebrospinal fluid leptin measurements: dissociation of concentrations in central and peripheral compartments *J Clin Endocrinol Metab*, 89:258-265.
 62. Yu, Y.H., Ginsberg, H.N. (2005) Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*, 96:1042-1052.
 63. Zhang, F., Wang, S., Signore, A.P., Chen, J. (2007) Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke*, 38:2329-2336.
 64. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.L. (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432.
 65. Zou, C., Shao, J. (2008) Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J Nutr Biochem*, 19:277-286.

Achetylcholinesterase (AChE) inhibition and serum lipokines in Alzheimer's disease: friend or foe?

Throughout the natural progression of Alzheimer's disease (AD), the body mass index (BMI) decreases. This is believed to be brought on by the disturbance in the central lipid metabolism, but the exact mechanism is yet unknown. Adipokines (adiponectin, leptin), hormones produced by the adipose tissue, change glucose and lipid metabolism, and have an anorectic effect through increasing energy consumption in the hypothalamus. The goal of our study was to examine donepezil – an acetylcholinesterase inhibitor (AChEI) currently used in AD therapy –, and to what degree it influences the serum adipokine levels and metabolic parameters of AD patients. During the self-evaluation of 26 clinically diagnosed mild to moderate AD patients, therapy with 10 mg/day donepezil was started according to current protocols. We measured serum adiponectin, leptin, LDL, HDL, triglyceride levels, and BMI and ApoE polymorphism at the beginning of our study, and at 3 and 6-months intervals respectively. All data were analyzed with SPSS 17. In comparison with pre-donepezil therapy values, at the third month interval serum adiponectin levels showed an increasing and leptin levels a decreasing tendency. At the six month interval, adiponectin levels significantly increased ($p=0.007$), leptin levels decreased ($p=0.013$), BMI ($p<0.001$) and abdominal circumference ($p=0.017$) was significantly lower at 6 months as compared to control values. We did not observe any changes in the lipid profile, and ApoE4 allele carrying showed no association with the parameters. To our knowledge, we are the first to publish that AChEI therapy with donepezil alters lipokine levels, which positively influences the currently known pathomechanism and numerous risk factors of AD. The AChEI treatment-induced weight loss should be considered in the long-term therapy of AD patients.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, donepezil, lipokine, adiponectin, leptin, apolipoprotein E, bodyweight, lipid