

A SZATIETIN HATÁSA A SZÉNHIDRÁT ANYAGCSERÉRE

GYARMATI ZSUZSA, FÖLDES JÁNOS, az orvostudományok doktora,
KORÁNYI LÁSZLÓ, az orvostudományok kandidátusa,
KNOLL BERTA, a biológiai tudományok kandidátusa
és KNOLL JÓZSEF, az MTA rendes tagja

Közlésre érkezett: 1982. XI. 22.

A szatietin humán vérben felfedezett anorexiás hatással rendelkező anyag, melyről rendkívüli hatékonysága, jelentős vérkoncentrációja és egyedülálló szelektivitása alapján feltételezhető, hogy a táplálékfelvétel szabályozásában a negatív visszacsatolást meghatározó módon biztosító kémiai jelző anyag (Knoll J. 1978, 1979, 1980). Szatietin számos emlős és szárnyas vérében, illetve májából is izolálható, 65–70 000 dalton molekula súlyú glikopeptidnek bizonyult (Knoll 1981, 1982, 1982a, 1982b, Nagy J. és *mt* 1982, 1982a) és a részletes analizisek megerősítették anorexiás hatásának rendkívüli szelektivitását. Nem befolyásolja a kísérleti állatok vízfelvételét, alapanyagcseréjét, vérnyomását. Nem hat patkányok akvizíciós és retenciós képességére egyirányú és kétirányú elhárító feltételes reflexes teszteken és hatástalan a patkányok szexuális aktivitására (Sándor G. és *mt* 1982, 1982a, Timár J. és *mt* 1982, Knoll B. és *mt* 1980, 1982, Yen és *mt* 1982, 1982a).

A táplálékfelvétel szabályozásában a jóllakottsági állapot kialakulásában és fenntartásában a szénhidrát anyagcserének kulcs szerepet tulajdonítanak (Strubbe és *mt* 1977). Igen precíz laboratóriumi technika, mely lehetővé teszi a vércukor folyamatos regisztrálását igazolta, hogy a szabadon etetett állatok spontán táplálékfelvételét megelőzi a vércukor kismértékű csökkenése (6 mg%) (Le Magnen J. 1981).

Joggal merült fel az igény annak a kérdésnek a tisztázására, hogy vajon milyen hatása van a szatietinnek a szénhidrát anyagcserére. Kísérleteinkben a szatietin mellett az (\pm)amfetamint, mint ismert hatásmódú anorexigént alkalmaztuk. Vizsgálatainkat jóllakott és éheztetett patkányokon végeztük.

Anyagok és módszerek

Kísérleteinkhez mindkét nemű CFY törzsű 200–250 g súlyú patkányokat használtunk fel. Az állatokat egyszemélyes ketrecekben helyeztük el. 12 órás világos periódus váltakozott 12 órás sötétséggel. Az átlagos hőmérséklet $+22 \pm 1$ °C volt. Az állatokat két csoportra osztottuk. Az egyik csoport vizet

és tápdugót korlátlanul fogyaszthatott, a másik a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt 96 órát éhezett, ez idő alatt vizet ad libitum kapott. A gyógyszeres kezelésre a 96. órában került sor.

Kezelésre felhasznált vegyületek:

(±) Amfetamin foszfát (Chinoín, Budapest) 500 µg/állat, i.c.v.

Humán szatietin 20 µg/állat, i.c.v.

Pentobarbital 40 mg/kg i.p. (Serva NSZK)

Meghatározáshoz szükséges vegyszerek:

Gordox (Kőbányai Gyógyszerárugyár, Budapest)

EDTA (Reanal, Budapest)

Gluco God/Pod teszt (Galenopharm, Svájc)

Rat Insulin RIA kit (Novo, Dánia)

I-125 Glucagon (Novo, Dánia)

Az amfetamin kezelés után 30 perccel a szatietin kezelés után 5 órával az állatokat 40 mg/kg Pentobarbitállal elaltattuk, és hasi aorta punkcióval nyertük a meghatározáshoz szükséges vért. A glukagon méréséhez felhasznált vérmintákhoz előzetesen 500 E/ml vér Gordox és 1,2 mg/ml vér EDTA elegyet mértünk be a kémcsövekbe, a mintákat a vérvétel alatt is erősen hűtöttük (*Eisentraut és mt 1966*). A mintákat 2000 g-on 10 percig centrifugáltuk és a felülúszót -20°C -on a felhasználásig tároltuk.

A vércukor tartalmat enzimatisikus úton Gluco God/Pod teszttel (*Trinder 1969*), az inzulin és glucagon szinteket RIA módszerrel határoztuk meg (*Korányi L. és mt 1977*). A kísérleti adatok matematikai értékelése Student t teszt 2 mintás próbával történt.

Eredmények

Munkánk során meghatároztuk mind a jóllakott, mind az éheztetett állatok gyógyszeres kezelésre bekövetkezett vércukor, inzulin és glucagon szint változását. Eredményeinket táblázatokban foglaltuk össze.

I. táblázat

500 µg amfetamin i.c.v. kezelés hatása jóllakott állatokon a szénhidrát anyagcserére
(*n*=az egy csoportban levő állatok száma)

	Kontroll 500 µg fiziológias só/állat (<i>n</i> =10)	Amfetamin 500 µg/állat i.c.v. (<i>n</i> =10)
Vércukor, mmol/l	7,18 ± 0,14	7,78 ± 0,22
Inzulin, µU/l	30,5 ± 3,10	28,5 ± 2,11
Glucagon, pmol/l	118,44 ± 8,13	106,13 ± 10,10

2. táblázat

500 µg/i.c.v. amfetamin kezelés hatása a szénhidrát anyagcserére 96 órát éhezett állatokon

	Kontroll 500 µg fiziológias só/állat i.c.v. (n=10)	Amfetamin 500 µg/állat i.c.v. (n=10)
Vércukor, mmol/l	7,59 ± 0,27	8,05 ± 0,40
Inzulin, µU/l	1,44 ± 0,55	9,30 ± 1,05***
Glukagon, pmol/l	108,44 ± 12,01	90,61 ± 9,04

*** = p < 0,001 — Student t teszt, 2 mintás

3. táblázat

20 µg/állat szatietin hatása a vércukorra, inzulinra és glukagonra jóllakott állatokon

	Kontroll 20 µg fiziológias só/állat i.c.v. (n=10)	Szatietin 20 µg/állat i.c.v. (n=10)
Vércukor, mmol/l	7,76 ± 0,22	7,37 ± 0,20
Inzulin, µU/l	28,5 ± 3,02	35,92 ± 6,69
Glukagon, pmol/l	112,05 ± 12,31	131,52 ± 11,83

4. táblázat

20 µg/állat szatietin i.c.v. kezelés hatása a szénhidrát anyagcsere egyes összetevőire (96 órát éhezett állatok)

	Kontroll 20 µg fiziológias só/állat i.c.v. (n=10)	Szatietin 20 µg/állat i.c.v. (n=10)
Vércukor, mmol/l	7,44 ± 0,47	7,44 ± 0,43
Inzulin, µU/l	1,73 ± 0,12	2,26 ± 0,18
Glukagon, pmol/l	115,14 ± 16,8	93,81 ± 9,54

A fenti két táblázatban összefoglalt adatokból kitűnik, hogy az amfetamin 500 µg/állat dózisban a jóllakott állatokon nem befolyásolta a szénhidrát anyagcserét. Ugyanakkor az éheztetett állatokban a kezelés hatására jelentősen megemelkedett az éhezés miatti alacsony inzulin szint, melyet nem követett a vércukor, illetve glukagon szint változása.

A továbbiakban a szatietin hatását vizsgáltuk ugyanilyen kísérleti körülmények között.

A 3. és 4. táblázat adatai egyértelműen bizonyítják, hogy a szatietin kezelés nem hat a szénhidrát anyagcserére sem jóllakott, sem éheztetett állatokon.

Megbeszélés

Kísérleti eredményeinkből a következőket állapíthatjuk meg:

1. A tartós éhezés önmagában nem befolyásolta a kísérleti állatok vércukor szintjét. Az agy működéséhez szükséges cukor szükségletet a glikogén raktárakból fehérjéből, illetve zsírból a glukagon biztosítja, míg az inzulin szintje az éhezés alatt igen alacsony.
2. A 96 órát éhezett állatokon az amfetamin kezelés jelentős inzulin emelkedést eredményezett, ugyanakkor jóllakott állatokon nem befolyásolta a szénhidrát anyagcserét. Tartós éhezés alatt az inzulin szint jelentősen lecsökken. A hasnyálmirigy inzulin elválasztása β típusú adrenerg receptorokhoz kötött (Porte 1979). Az amfetamin kezelés hatására felszabaduló, és a neuronális raktárakba vissza nem jutó noradrenalin a β -receptorok izgatása révén az éhezés előidézte inzulinhiányos állapotban szekréciós fokozódást eredményezett. Jóllakott állatokon normális inzulin szint mellett ez a hatás nem érvényesül.
3. Kísérleteink tovább bizonyítják a szatietin hatás szelektivitását. A szatietin anorexiás hatásában a szénhidrát anyagcserét jelentősen befolyásoló tényezők nem játszanak szerepet. Kísérleteink tovább bizonyítják a szatietin hatás szelektivitását, és jó összhangban állnak azzal a koncepcióval, hogy a ventromediális hipotalamusz „jóllakottsági központ”-jában szatietin receptorok helyezkednek el, és ennek működése révén biztosítja a szatietin a táplálékfelvétel szabályozásában meghatározó szerepet játszó negatív visszacsatolást (Knoll J. 1982).

Összefoglalás

A szatietin szénhidrát anyagcsere hatásait vizsgáltuk jóllakott és 96 órát éhezett patkányokon. Referens anyagként az (\pm)amfetamint használtuk. Adataink arra utalnak, hogy a szatietin nem befolyásolja a vércukor, az inzulin és a glukagon plazma szinteket sem éhezett, sem jóllakott állatokon. Az amfetamin kezelés éhezett állatokon szignifikáns inzulin szint emelkedést eredményezett, jóllakott állatokon nem változtatta meg a szénhidrát anyagcsere vizsgált összetevőit. Eredményeink szerint a szatietin hatásmódjában a szénhidrát anyagcsere nem játszik szerepet.

IRODALOM

- Eisentrant, A. M., Whissen, N. és Unger, R. H.: Amer. J. Med. Sci. **255**, 137 (1966).
 Knoll B.: Neuroscience Letters Suppl. **5**, 317 (1980).
 Knoll B. és Knoll J.: Polish J. Pharmacol. Pharm. **34**, 17 (1982).
 Knoll J.: Neuroscience Letters, Suppl. **1**, 55 (1978).

- Knoll, J.*: Physiology and Behavior **2**, 497 (1979).
- Knoll J.*: Korányi Sándor Társaság Tudományos ülései, XIV. 29 (1979).
- Knoll J.*: Orvostudomány **30–31**, 351 (1979–1980).
- Knoll, J.*: Highly selective peptide chalone in human serum. In: Modulation of Neurochemical Transmission (Ed.: Vízi, E. S.) Akadémiai Kiadó–Pergamon Press, 97–125 (1980).
- Knoll, J.*: Anorectic agents and satietin, an endogenous inhibitor of food intake. In: CNS Pharmacology Neuropeptides. (Eds: Yoshida, H., Hagihari Y., Ebashi S.) Pergamon Press, Oxford 147–162 (1982a).
- Knoll, J.*: Polish J. Pharmacol. Pharm. **34**, 1 (1982a).
- Knoll, J.*: Satietin: endogenous regulation of food intake. In: Advances in Biochemical Psychopharmacology, vol. 33 (Eds: E. Costa és M. Trabucchi), Raven Press, New York, 501–509 (1982).
- Korányi, L., Péterffy, F., Paksy, A. és Vargha, P.*: Hormone and Metabolic Research **9**, 434 (1977).
- Nagy, J., Kalász, H. és Knoll, J.*: Polish J. Pharmacol. Pharm. **34** (1982) (in press).
- Nagy, J., Kalász, H. és Knoll, J.*: Orvostudomány **33**, 71 (1982a).
- LeMagnen J.*: The Behavioral and Brain Science **4**, 561 (1981).
- Porte D. jr., Girardier L., Seydoux J., Kanazowa Y. és Posternak J.*: J. Clin. Invest. **52**, Suppl. 210 (1973).
- Sándor, G. és Knoll, J.*: Polish J. Pharmacol. Pharm. **34**, (1982) in press.
- Strubbe, J. H. és Steffens, A. B.*: Physiology and Behavior **13**, 81 (1977).
- Timár, J. és Knoll, J.*: Polish. J. Pharmacol. Pharm. **34** (1982) in press.
- Trinder, P.*: J. Clin. Path. **22**, 246 (1969).
- Yen T. T., Dalló J. és Knoll J.*: Orvostudomány **33**, 85 (1982).
- Yen T. T., Dalló, J. és Knoll, J.*: Polish J. Pharmacol. Pharm. **34**, (1982) in press.