

BLOKÁDA ENDOKANABINOIDOVÝCH EC1-RECEPTOROV A OVPLYVNIENIE KARDIOMETABOLICKÉHO RIZIKA

Ivan Tkáč

IV. interná klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteuera, Košice

Inzulínová rezistencia a abdominálna obezita sú základnými patogenetickými mechanizmami pri rozvoji metabolického syndrómu, ktorého ďalšími prejavmi sú hraničná glykémia až diabetes, dyslipidémia a zvýšenie krvného tlaku. Okrem toho je metabolický syndróm spojený so subklinickým zápalom, endotelovou dysfunkciou a prokoagulačným stavom. Jedinci s metabolickým syndrómom majú minimálne dvojnásobne zvýšené riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení. Vzťah medzi inzulínovou rezistenciou a obezitou je komplexný. Geneticky podmienená inzulínová rezistencia vedie pri nadmernom kalorickom príjme a nedostatku fyzickej aktivity k rozvoju intraabdominálnej adipozity a obezity. Na druhej strane, tukové tkanivo uvoľňovaním voľných mastných kyselín a rozličných adipocytokínov, obvláď interleukínu 6 a TNF- α prispieva k zhoršeniu inzulínovej rezistencie. Endokanabinoidový (EC) systém zasahuje do príjmu potravy a metabolizmu na rozličných úrovniach. Stimulácia EC1-receptorov v centrálnom nervovom systéme vedie k zvýšenému príjmu potravy. Predpokladá sa tiež, že sa podieľa aj na signalizácii sýtosti z gastrointestinálneho traktu. Jeho aktivácia vedie k rozvoju inzulínovej rezistencie v tukovom tkanive, pečeni a kostrovom svalstve. Štúdie s rimonabantom, selektívnym blokátorom endokanabinoidových EC1-receptorov, ukázali jeho priaznivý efekt na redukciu telesnej hmotnosti, zmenšenie obvodu pásu, zlepšenie glykemickej kompenzácie u diabetikov, zlepšenie aterogénnej dyslipidémie, ako aj mierne zníženie krvného tlaku. Tento efekt bol len čiastočne závislý na redukcii hmotnosti a pravdepodobne bol sprostredkovaný aj priamym ovplyvnením inzulínovej rezistencie, čo bolo potvrdené zvýšením inzulínovej senzitivity meranej metódou HOMA a hladiny adiponektínu. Taktiež bolo pozorované zníženie hladiny parametra subklinického zápalu – CRP. Z uvedených dôvodov sa blokáda endokanabinoidových EC1-receptorov javí ako nádejný terapeutický prístup v liečbe pacientov s diabetes 2. typu alebo metabolickým syndrómom, ktorý môže viesť k zníženiu celkového kardiometabolického rizika.

Kľúčové slová: inzulínová rezistencia, abdominálna obezita, metabolický syndróm, diabetes mellitus 2. typu, endokanabinoidový systém, rimonabant.

BLOCKADE OF ENDOCANNABINOID EC1-RECEPTORS AND ITS EFFECT ON THE CARDIOMETABOLIC RISK

Insulin resistance and abdominal obesity are basic pathogenetic mechanism in the development of the metabolic syndrome whose further features are impaired glycemia or diabetes, dyslipidemia and increased blood pressure. In addition, the metabolic syndrome is associated with proinflammatory and procoagulation states, as well as with endothelial dysfunction. The subjects with metabolic syndrome have at least twice increased risk for the development of cardiovascular disease. The relationship between insulin resistance and obesity is complex. Genetically determined insulin resistance leads with abnormal caloric intake to the development of intraabdominal adiposity and obesity. On the other hand, the adipose tissue contributes to the impairment of insulin resistance by release of free fatty acids and different adipocytokines, mainly interleukin 6 and TNF- α . The endocannabinoid system (ECS) plays an important role on the different levels in the food intake and metabolism. The stimulation of this system in the central nervous system leads to an increased food intake. It is also suspected that ECS plays a role in signalling of satiety from the gastrointestinal tract. Its activation leads to the development of insulin resistance in fat tissue, liver and muscle. The studies with rimonabant, a selective EC1-receptor blocker, have shown its beneficial effect on body weight and waist circumference reduction, improvement of glycemic control in diabetic patients, improvement of atherogenic dyslipidemia, as well as a slight decrease of blood pressure. These effects were only partially dependent on weight reduction and were probably also dependent on direct improvement of insulin resistance, which was confirmed by increased insulin sensitivity assessed by HOMA method and adiponectin level. Reduction of the parameter of subclinical inflammation – CRP – was also observed. Based on the above-mentioned reasons the blockade of endocannabinoid EC1-receptors seems to be a promising therapeutic approach in the treatment of patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome, which might lead to a total cardiometabolic risk reduction.

Key words: insulin resistance, abdominal obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, endocannabinoid system, rimonabant.

Via pract., 2007, roč. 4 (S4): 31–34

„Klasické“ a „nové“ rizikové faktory aterosklerózy

Uznávané rizikové faktory aterosklerózy, ktorými sú zvýšená hladina LDL-cholesterolu, fajčenie, hypertenzia a diabetes boli identifikované vo Framinghamskej štúdii. Neskôr k nim bola pridaná znížená hladina HDL cholesterolu (1). Túto tradičnú predstavu na sebe nezávislých rizikových faktorov nabúrara koncepcia syndrómu X, prvýkrát definovaná Reavenom v r. 1988. Neskôr sa namiesto termínu

syndróm X začal používať viac názov Syndróm inzulínovej rezistencie, ktorý bol v posledných rokoch v praxi nahradený prakticky ľahšie definovateľným metabolickým syndrómom (2).

Metabolický syndróm, ktorý možno zjednodušene charakterizovať ako nenáhodnú kombináciu abdominálnej obezity, inzulínovej rezistencie spojenej s prediabetickými dysglykémiami až diabetes 2. typu, aterogénnej dyslipidémie (zvýšená hladina triacylglycerolov, znížená hladina HDL cholesterolu

a dominancia malých denzných častíc LDL), hypertenzie, ako aj niektorých ďalších prejavov, ako sú prokoagulačný stav, subklinický zápal a endotelová dysfunkcia. Metabolický syndróm je spojený s minimálne dvojnásobne zvýšeným rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení. Riziko rozvoja diabetu u pacientov s metabolickým syndrómom je zvýšené približne 7-násobne (3, 4). Po stanovení diagnózy diabetu 2. typu kardiovaskulárne riziko ďalej narastá, keďže hladina glykovaného hemoglobínu (HbA1c) je

nezávislým rizikovým faktorom aterosklerózy (5) a aj hodnoty ďalších rizikových faktorov – súčastí metabolického syndrómu – majú tendenciu sa v priebehu trvania diabetu zhoršovať.

Ako je zrejmé, niektoré „klasické“ rizikové faktory sa čiastočne prekrývajú s prejavmi metabolického syndrómu, a to hlavne hypertenzia, znížená hladina HDL cholesterolu a diabetes. Iné rizikové faktory, ako abdominálna obezita, sú špecifické pre metabolický syndróm. Dlhú dobu nebolo jednoznačne dokázané, že obezita je nezávislým rizikovým faktorom od ochorení, ktoré sú s ňou združené. Veľká epidemiologická štúdia INTERHEART zahrňujúca takmer 30 000 jedincov z 52 krajín ukázala, že prítomnosť abdominálnej obezity zvyšuje riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení minimálne dvojnásobne, pričom toto riziko je nezávislé od prítomnosti diabetu, hypertenzie a aterogénnej dyslipidémie, ktorá bola v tejto štúdii vyjadrená pomerom apoB / apoA1. Prítomnosť abdominálnej obezity vysvetľovala približne jednu tretinu populačného rizika (6).

Pri rozvoji metabolického syndrómu hrajú ústrednú úlohu dva základné faktory, a to inzulínová rezistencia a intraabdominálna adipozita. Vzťah medzi nimi je komplexný. Inzulínová rezistencia je podmienená geneticky a s rozvojom obezity a vyšším vekom sa zhoršuje (2, 3). Identifikácia genetického pozadia diabetu metódou celogenómového skenovania potvrdila význam polymorfizmu génu kódujúceho peroxizómovým proliferátorom aktivovaný receptor γ (PPARG), ktorý predisponuje k diabetu prostredníctvom zníženej inzulínovej senzitivity (inzulínovej rezistencie). Okrem toho bol identifikovaný nový kandidátsky gén diabetu označený *FTO* (*Fat mass and Obesity*), ktorý predisponuje k rozvoju diabetu prostredníctvom predispozície k obezite (7).

Vzťah medzi viscerálnou obezitou a inzulínovou rezistenciou

Voľné masné kyseliny (VMK) hrajú zrejme dôležitú úlohu pri rozvoji inzulínovej rezistencie. Cirkulujúce VMK pochádzajú prevažne zo štiepenia triacylglycerolov (TAG) z tukových depozít prostredníctvom enzýmov tuková triacylglycerolová lipáza a hormón-senzitívna lipáza. Pri stavoch spojených s inzulínovou rezistenciou, napríklad pri diabete 2. typu, ale aj u inzulínrezistentných nediabetikov, bolo pozorované zníženie oxidácie voľných masných kyselín v mitochondriách. Táto abnormalita bola tiež dokázaná aj u mladých, chudých potomkov diabetikov 2. typu. Oxidácia VMK sa tiež znižuje s vekom, keďže znížená oxidácia VMK bola pozorovaná u starších, chudých ľudí (8).

VMK, ktoré sa uvoľnením prevažne z intraabdominálneho tukového tkaniva dostávajú do cirkulácie, sa podieľajú v rozličných orgánoch na rozvoji preja-

vov inzulínovej rezistencie. V pečeni vedie nadbytok VMK k stimulácii glukoneogenézy a výdaja glukózy pečenoňou, čo prispieva k rozvoju hranične zvýšenej glykémie nalačno, až diabetu 2. typu. V hepatocytoch sa rozvíja steatóza, následkom ktorej dochádza k zvýšenej produkcii TAG, ktoré sú secernované vo forme veľkých častíc VLDL, a následnému rozvoju aterogénnej dyslipidémie (2, 8).

V priečne pruhovanom svale vedie nadbytok VMK k útlmu funkcie glukózového transportéra GLUT 4. Následkom toho dochádza k zníženému vychytávaniu glukózy v svale, čo sa prejaví postprandiálnou hyperglykémiou typu poruchy glukózovej tolerancie, prípadne až ako diabetes 2. typu. Podobne ako v pečeni dochádza k rozvoju intramyocelulárnej steatózy. Predpokladá sa tiež, že zvýšený influx VMK do B-buniek pankreasu prispieva mechanizmom lipotoxicity k úbytku sekrečnej kapacity B-buniek a k definitívnej manifestácii diabetu 2. typu (9). Novo rozpoznanou abnormalitou metabolizmu tukov pri inzulínovej rezistencii je zvýšená tvorba lipoproteínov bohatých na TAG obsahujúcich apoB-48 intestinálnymi bunkami, ktoré tak prispievajú k prísunu TAG do pečene portálnym obehom (9).

Na tukové tkanivo sa dlho nazeralo len ako na „sklad“ energie. Až objav leptínu v roku 1995 ukázal, že tukové bunky popri uvoľňovaní masných kyselín tvoria mnohé pôsobky, ktoré majú endokrinné a parakrinné účinky. Tieto produkty (adipocytokíny) jednak pôsobia ako signály sýtosti v hypotalame, ovplyvňujú inzulínovú senzitivitu, sprostredkujú zápalovú odpoveď, podieľajú sa aj na regulácii krvného tlaku, ako aj na rozvoji trombózy (10, 11).

Viacere adipocytokíny znižujú inzulínovú senzitivitu, a tak prispievajú k rozvoju inzulínovej rezistencie. Takýto účinok majú hlavne *tumor-necrosis factor α* (TNF- α) a *interleukín 6* (IL-6), ktoré sú mediátormi zápalovej odpovede. Z ďalších faktorov vedie k zvýšeniu inzulínovej rezistencie *rezistín*, *adipsín/acyláciu stimulujúci proteín*, *retinol-binding protein 4* (RBP-4), *inhibitor aktivátora plazminogénu 1* (PAI-1) a *angiotenzinogén* (11).

Opačný efekt, čiže zvyšovanie inzulínovej senzitivity, majú leptín, adiponektín a visfatín. Obézni ľudia sú však nielen inzulínrezistentní, ale aj leptínrezistentní. Predpokladá sa, že pri obezite dochádza k zníženému vnímaniu signalizácie hyperinzulinémie a hyperleptinémie do centra sýtosti v hypotalame, čo umožňuje dominanciu neuropeptidom Y sprostredkovanej hyperfágie (12).

Znížená hladina adiponektínu je pravdepodobne najlepším markerom zníženej inzulínovej senzitivity zo všetkých adipocytokínov. Adiponektín vedie jednak k zvyšovaniu inzulínovej senzitivity a pravdepodobne má aj priamy antiaterogénny účinok. Jeho fyziologické koncentrácie silne inhibujú

expresiu adhezívnych molekúl, čo zabraňuje adhézii monocytov na endotelové bunky. Adiponektín tiež inhibuje vychytávanie oxidovaných LDL makrofágmí cez blokádu expresie scavenger-receptoru triedy A-1 (SR-A). Ďalším významným antiaterogénnym efektom adiponektínu by mohla byť kompetitívna inhibícia doštičkového rastového faktoru (PDGF), čo vedie k inhibícii proliferácie a migrácie buniek hladkej svaloviny cievnej steny (13).

Dôsledky blokády endokanabinoidového systému

Termín endokanabinoidový systém začal byť užívaný v polovici 90-tych rokov po objavení membránových receptorov pre $\Delta 9$ -tetrahydrokanabiol (THC) a ich endogénnych ligandov. Endokanabinoidy anandamid a 2-arachidonylglycerol (2-AG) sú metabolity polynenasýtených masných kyselín, obzvlášť kyseliny arachidónovej. Hladiny 2-AG signifikantne korelovali s obvodom pásu, plazmatickými hladinami TAG a inzulínu a negatívne korelujú s hladinami HDL cholesterolu a adiponektínu (14).

Existujú dva typy receptorov pre kanabinoidy označované ako CB₁ a CB₂ receptory (14). Centrálné efekty endokanabinoidov súvisia s expresiou CB₁-receptorov v hypotalame a iných oblastiach mozgu ako napr. limbický systém, ktoré regulujú príjem potravy. Potrava s výraznou chuťou (sacharóza alebo pivo) dokáže aktivovať CB₁-receptory aj u nasýtených zvierat. Pri blokáde antagonistami CB₁-receptorov dochádza k zníženiu túžby po potravinách s intenzívnou chuťou a následne aj k zníženému príjmu potravy (14).

Endokanabinoidy sa nachádzajú aj v gastrointestinálnom trakte, pričom ich hladiny sú modulovateľné príjmom potravy. Pri hladovaní dochádza k 7-násobnému zvýšeniu hladiny orexigénneho endokanabinoidu anandamidu a k poklesu anorexigénneho oleyletanolamínu. Tiež dochádza k dramatickému zvýšeniu expresie CB₁-receptorov vo vágových neurónoch inervujúcich bázu žalúdka a duodenum. Endokanabinoidy modulujú vyprázdňovanie žalúdka a intestinálnu motilitu (14).

V tukovom tkanive vedie endokanabinoidová aktivácia k zvýšenému uvoľňovaniu VMK a k zníženej produkcii adiponektínu. To následne vedie k zvýšenému prísunu VMK do pečene a s tým spojenými prejavmi inzulínovej rezistencie v pečeni, ktorými sú zvýšená tvorba glukózy (glukoneogenéza), ako aj zvýšená tvorba VLDL pečenoňou. Dôsledkom je zníženie hladiny TAG, zvýšenie hladiny HDL cholesterolu a zníženie denzity častíc LDL. V kostrovom svale vedie aktivácia EC₁-receptorov k zvýšenému vstupu VMK, čo je spojené so zníženým vychytávaním glukózy (14).

Uvedené efekty môžu byť zvrátené podávaním blokátorov (antagonistov) CB₁-receptorov. Ich

Tabuľka 1. Efekt blokády EC1-receptorov na úrovni rôznych orgánov.

Miesto účinku	Mechanizmy	Ovplyvnenie
Hypotalamus/ Nucleus accumbens	↓ Prijem potravy	Telesná hmotnosť Intraabdominálna adipozita
Tukové tkanivo	↑ Adiponektín ↓ Lipogenéza	Dyslipidémia Inzulínová rezistencia
Sval	↑ Vychytávanie glukózy	Inzulínová rezistencia
Pečeň	↓ Lipogenéza ↓ Výdaj glukózy	Dyslipidémia Inzulínová rezistencia
Gastrointestinálny trakt	↑ Signály sýtosti	Telesná hmotnosť Intraabdominálna adipozita

podanie viedlo k zvýšenej expresii adiponektínu v adipocytoch, zvýšilo senzitivitu voči inzulínu a oxidáciu VMK, čo viedlo k zníženiu telesnej hmotnosti a prejavov subklinického vaskulárneho zápalu (14). Prehľad efektov endokanabinoidej blokády EC1-receptorov je v tabuľke 1.

Účinok antagonistu CB₁-receptorov rimonabantu v klinických štúdiách

Rimonabant je zatiaľ jediným antagonistom CB1-receptorov, ktorý prešiel klinickými štúdiami III. fázy. Tieto štúdie boli primárne zamerané na liečbu obezity pacientov, preto majú spoločnú skratku RIO – *Rimonabant In Obesity*.

Do štúdie **RIO-Europe** bolo zaradených 1 507 pacientov s body mass indexom (BMI) ≥ 30 kg/m² alebo BMI > 27 kg/m² a dyslipidémiou. Pacienti boli randomizovaní na podávanie placebo alebo liečbu 5 mg resp. 20 mg rimonabantu. Jedinci užívajúci 20 mg rimonabantu schudli v priebehu 1 roka v priemere o 6,6 kg, pri 5 mg rimonabantu bola priemerná redukcia hmotnosti 3,4 kg, zatiaľ čo pri placebe došlo k zníženiu hmotnosti v priemere o 1,8 kg. V obidvoch

aktívne liečených skupinách bol pokles hmotnosti významný v porovnaní s placebom. Podobne došlo v skupine liečenej 20 mg rimonabantu k významnej vyššej redukcii triacylglycerolov (TAG) o 15 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Na druhej strane u pacientov liečených rimonabantom bolo pozorované zvýšenie hladiny HDL cholesterolu (HDLc) o 9 % v porovnaní s placebom liečenou skupinou. Napriek tomu, že nešlo o diabetikov, v skupine liečenej rimonabantom v dávke 20 mg došlo k významnému zníženiu glykémie nalačno, inzulínémie, ako aj indexu inzulínovej rezistencie HOMA-IR. Analýzou kovariancie sa zistilo, že iba približne polovica efektu rimonabantu je vysvetliteľná redukciami telesnej hmotnosti. Zvyšok efektu súvisel pravdepodobne s priamym ovplyvnením inzulínovej rezistencie (15).

V štúdiu **RIO-North America** bolo zaradených spolu 3 045 pacientov s obezitou alebo nadváhou na základe podobných kritérií ako v štúdiu RIO-Europe. Štúdia trvala 2 roky. Rimonabant v dávke 20 mg mal v porovnaní s placebom porovnateľne vyšší efekt aj pri tomto trvaní štúdie – 6,3 kg vs. 1,6 kg priemer-

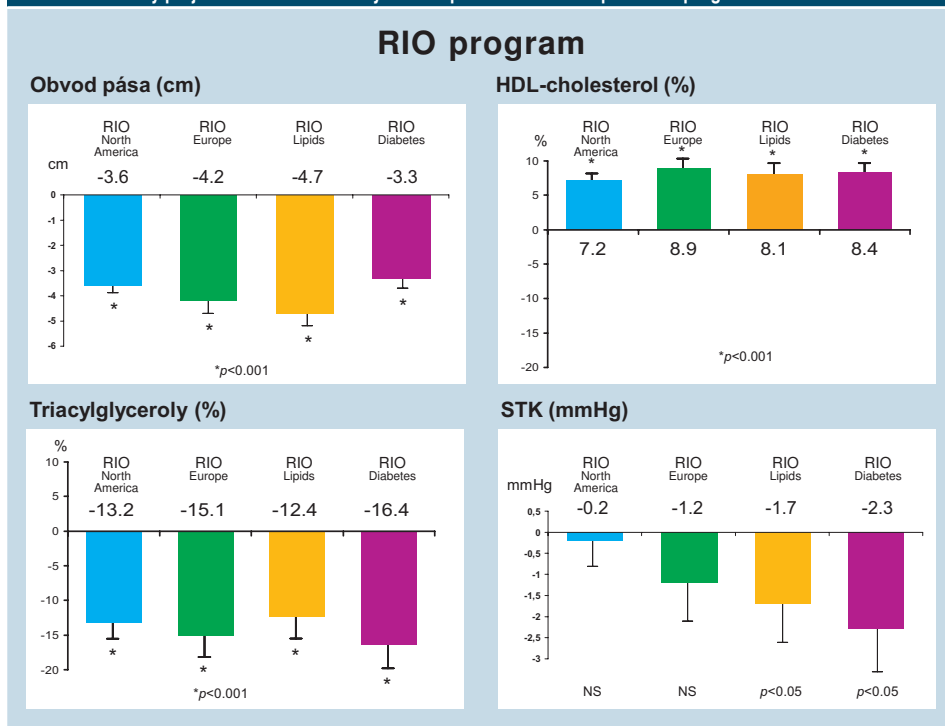
ná redukcia hmotnosti. Podobný ako v štúdiu RIO-Europe bol aj efekt na hladiny TAG a HDLC, ako aj na inzulínovú rezistenciu meranú metódou HOMA-IR. Analogicky ako vo vyššie uvedenej štúdiu, len približne polovicu efektu rimonabantu bolo možné vysvetliť redukciami telesnej hmotnosti (16).

Do štúdie **RIO-Lipids** bolo zaradených 1 036 pacientov s obezitou alebo nadváhou a súčasne dyslipidémiou, ktorí užívali rimonabant alebo placebo počas 1 roka. Na rozdiel od predchádzajúcich dvoch štúdií mali pacienti zaradení do štúdie RIO-Lipids vyššie priemerné hladiny TAG (2,4 mmol/l) a nižšie hladiny HDLC (1,1 mmol/l) typické pre dyslipidémiu pri metabolickom syndróme. V porovnaní s placebom viedol rimonabant v dávke 20 mg k zníženiu telesnej hmotnosti o v priemere viac ako 5,4 kg. Hladina HDLC bola v skupine v skupine pacientov liečenej rimonabantom zvýšená o 8,1 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Podobne bolo v tejto skupine pozorované významne vyššie zníženie hladiny TAG o 12,4 % v porovnaní s placebom. Rimonabant zvýšil hladinu adiponektínu v plazme o 46 %, čo pravdepodobne vysvetľuje jeho efekt nezávislý na redukcii telesnej hmotnosti (17).

Do štúdie **RIO-Diabetes** bolo zaradených 1 047 pacientov s diabetom 2. typu liečených metformínom alebo derivátom sulfonylmočoviny, ktorým bol podávaný rimonabant alebo placebo počas 1 roka. Okrem efektu na telesnú hmotnosť a hladiny lipidov, ktorý bol podobný ako vo vyššie uvedených troch štúdiách bol pozorovaný významný efekt na glykemickú kompenzáciu. V skupine liečenej rimonabantom 20 mg denne bol pokles hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA1c) väčší o 0,7 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Pri pomerne nízkych bazálnych hladinách HbA1c na začiatku štúdie (približne 7,3 %) je tento efekt porovnateľný s inými v súčasnosti užívanými antidiabetikami. Efekt prídavnej liečby na glykemickú kompenzáciu bol podobný u diabetikov liečených metformínom a u diabetikov liečených derivátom sulfonylurey. Analogicky iným parametrom, znížením telesnej hmotnosti bolo možné vysvetliť iba približne polovicu efektu rimonabantu na hladinu HbA1c (18).

Na rozdiel od štúdie RIO-Diabetes bol rimonabant v štúdiu **SERENADE** (*Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Treatment Naive Diabetic Patients*) podávaný diabetikom, ktorí neboli v minulosti liečení žiadnou farmakologickou liečbou. Do tejto pilotnej štúdie bolo zaradených spolu 278 diabetikov. Po 6 mesiacoch liečby bola v skupine liečenej rimonabantom znížená hladina HbA1c o 0,8 % oproti bazálnym hodnotám (o 0,5 % oproti placebu). V podskupine diabetikov s bazálnymi hladinami HbA1c > 8,5 % došlo k redukcii o 1,9 % oproti bazálnym hodnotám a o 1,2 % v porovnaní s placebom (19).

Obrázok 1. Zmeny prejavov metabolického syndrómu po odčítaní efektu placebo v programe RIO.



Prehľad efektu rimonabantu podávaného v dávke 20 mg v programe RIO na jednotlivé prejavy metabolického syndrómu je uvedený na obrázku 1. V týchto štyroch štúdiách došlo **v porovnaní s placebom v priemere k zníženiu telesnej hmotnosti o 5 kg, zmenšeniu obvodu pása o 4 cm, zníženiu hladiny TAG o 15 % a k zvýšeniu hladiny HDL cholesterolu o 8 %** (15–18). Bolo pozorované aj mierne zníženie systolického tlaku krvi v priemere o 1,5 mmHg. Okrem týchto parametrov používaných na praktickú diagnostiku metabolického syndrómu boli zlepšené aj iné parametre odrážajúce inzulínovú rezistenciu a abdominálnu obezitu. Pri liečbe rimonabantom bolo pozorované signifikantné zvýšenie inzulínovej senzitivity stanovenej metódou HOMA a signifikantné zvýšenie hladiny adiponektínu. Z parametrov subklinického zápalu bolo zníženie koncentrácie CRP. Aj tieto zmeny boli pri štatistickej analýze len približne z 50 % vysvetliteľné redukciami telesnej hmotnosti.

Rimonabant a kardiometabolické riziko

Doterajšia liečba u pacientov s metabolickým syndrómom sa zameriavala na jednotlivé jeho prejavy – obezitu, dyslipidémiu, hypertenziu a diabetes. Kým nebola koncepcia metabolického syndrómu akceptovaná prevažnou časťou odbornej verejnosti, bežne sa používali a často aj dnes používajú lieky, ktoré priaznivo ovplyvnia jeden z prejavov inzulínovej rezistencie napr. hypertenziu, ale zhoršia iný prejav ako napr. glukózovú intoleranciu alebo dyslipidémiu (betablokátory, tiazidy).

V štúdií *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) viedol metformín ako iniciálna liečba v podskupine obéznych diabetikov k signifikantnému zníženiu výskytu infarktu myokardu, ale aj celkovej mortality. Tento efekt nebol pozorovaný pri iniciálnej liečbe sulfonylureou alebo inzulínom. To viedlo k domnienke, že existoval určitý prídavný efekt metformínu, ktorý nesúvisel iba so zlepšením glykemickej kompenzácie (20). Nepriamo to viedlo k predpokladu, že tento efekt súvisel s priaznivým ovplyvnením prejavov inzulínovej rezistencie, ktorá je asociovaná so zvýšeným rizikom rozvoja aterosklerózy.

Ďalší vývoj antidiabetickej liečby bol v znamení snahy o komplexné ovplyvnenie inzulínovej rezistencie. Liekmi, ktoré ovplyvňujú viaceré prejavy inzulínovej rezistencie sú agonisty jadrových receptorov PPAR γ – glitazóny. V štúdií PROactive viedla prídavná liečba pioglitazónom k signifikantnému zníženiu sekundárneho ukazovateľa, ktorý zahrňoval celkovú mortalitu a incidenciu infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (21). Na druhej strane boli tohto roku publikované viaceré metaanalýzy, ktoré naznačujú, že rosiglitazón zvyšuje incidenciu infarktu myo-

kardu (22). Efekt rimonabantu na glykemicкую kompenzáciu v dvoch doteraz publikovaných štúdiách bol porovnateľný s účinkom glitazónov. Diabetickú dyslipidémiu ovplyvňuje rimonabant podobne ako pioglitazón – znižuje TAG približne o 15 % a zvyšuje HDLC približne o 8 %. Na rozdiel od glitazónov, ktoré vedú k zvýšeniu telesnej hmotnosti približne o 2–3 kg, znižuje rimonabant hmotnosť v priemere o 5 kg v porovnaní s placebom (15–18).

Zaujímavé je porovnanie účinkov rimonabantu s dvomi v súčasnosti užívanými liekmi na liečbu obezity. Orlistat, ktorý je inhibítorom pankreatickej lipázy, nevedie pri podobnom poklese hmotnosti ako pri rimonabante k ovplyvneniu dyslipidémie a glykemickej kompenzácie (23). Sibutramín, inhibítor serotonínových a noradrenalinových receptorov v CNS, síce mierne pozitívne ovplyvňuje glykemicкую kompenzáciu aj dyslipidémiu, ale v priemere zvyšuje mierne krvný tlak, čo nie je žiaduci efekt u pacientov s diabetom, z ktorých približne 80 % má prehypertenziu až hypertenziu (23). Rimonabant v doteraz vykonaných klinických štúdiách viedol k miernemu poklesu krvného tlaku o 1–2 mmHg (15–18).

Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby sú gastrointestinálne vedľajšie efekty (nauzea, hnačky, zvracanie) a o niečo vyšší výskyt depresívnych

a anxiózných porúch, ktorý však neprevyšoval 6 % (15–18). Z tohto dôvodu sa rimonabant nemá podávať jedincom, ktorí sú alebo boli liečení pre depresívne poruchy.

V súhrne možno konštatovať, že blokáda endokannabinoidových EC1-receptorov sa javí ako sľubný farmakologický prístup v liečbe pacientov s diabetom 2. typu a metabolickým syndrómom. Okrem výraznej redukcie telesnej hmotnosti vedie aj k signifikantnému zlepšeniu glykemickej kompenzácie u diabetikov a priaznivému ovplyvneniu prejavov dyslipidémie pri metabolickom syndróme, a to k zvýšeniu hladiny HDL cholesterolu a zníženiu hladiny triacylglycerolov. Efekt na glykemicкую kompenzáciu a dyslipidémiu je iba čiastočne závislý od redukcie telesnej hmotnosti a pravdepodobne súvisí aj s priamym ovplyvnením inzulínovej rezistencie prostredníctvom zvýšenia hladiny adiponektínu a pravdepodobne aj ďalších doteraz neprebádaných mechanizmov. Či sa tieto metabolické efekty rimonabantu pretavia do zníženia kardiovaskulárnej morbidity, ukážu v budúcnosti klinické randomizované morbi-mortalitné štúdie.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

IV. interná klinika LF UPJŠ a FN L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: ivantkac@lf.upjs.sk

Literatúra

- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of arteriosclerotic disease. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85–91.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
- Tkáč I. Metabolic syndrome in relationship to type 2 diabetes and atherosclerosis. *Diab Res Clin Pract* 2005; 68 (Suppl 1): S2–S9.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066–3072.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413–420.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316: 1336–1341.
- Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006; 119 (Suppl 5A): 10S–16S.
- Lazar MA. How obesity causes diabetes: Not a tall tale. *Science* 2005; 307: 373–375.
- Tataranni PA, Ortega E. A burning question. Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917–927.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355–365.
- Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005; 307: 375–379.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 29–33.
- Gelfand EV, Cannon CH P. Rimonabant: A cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1919–1926.
- van Gaal L, Rissanen A, Scheen A, et al. For the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1397.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. For the RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 761–775.
- Després JP, Golay A, Sjöström L. For the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121–2134.
- Scheen AJ, Finet N, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1660–1672.
- Rosenstock J et al. SERENADE: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, fixed-dose (rimonabant 20 mg) multicenter study of long-term glycemic control with rimonabant in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1): A49–50.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, et al. Of behalf of the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2007; 298: 1189–1195.
- Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003; 27: 1437–1446.