
Možnosti ovplyvnenia metabolického syndrómu a diabetes mellitus 2. typu blokádou endokanabinoidných receptorov

IVAN TKÁČ
Košice, Slovenská republika

TKÁČ I. **Možnosti ovplyvnenia metabolického syndrómu a diabetes mellitus 2. typu blokádou endokanabinoidných receptorov.** *Cardiol* 2006;15(6):304–310

Inzulínová rezistencia a obezita sú základnými patogenetickými mechanizmami pri rozvoji metabolického syndrómu, ktorého ďalšími prejavmi sú hraničná glykémia až diabetes, dyslipidémia a zvýšenie krvného tlaku. Okrem toho sa metabolický syndróm spája so subklinickým zápalom, endotelovou dysfunkciou a prokoagulačným stavom. Vzťah medzi inzulínovou rezistenciou a obezitou je komplexný. Geneticky podmienená inzulínová rezistencia vedie pri nadmernom kalorickom príjme k rozvoju intraabdominálnej adipozity a obezity. Na druhej strane tukové tkanivo uvoľňovaním voľných mastných kyselín a rozličných adipocytokínov prispieva k zhoršeniu inzulínovej rezistencie.

Endokanabinoidný systém zasahuje do príjmu potravy a metabolizmu na rozličných úrovniach. Jeho stimulácia v centrálnom nervovom systéme vyvoláva zvýšený príjem potravy. Predpokladá sa tiež, že ovplyvňuje aj na signalizáciu sýtosti z gastrointestinálneho traktu. Jeho aktivácia ovplyvňuje rozvoj inzulínovej rezistencie v pečeni a kostrovom svalstve. Štúdie s rimonabantom, selektívnym blokátorom endokanabinoidných EC₁-receptorov dokázali priaznivý efekt na redukcii telesnej hmotnosti, zlepšenie glykemickkej kompenzácie u diabetikov, zlepšenie aterogénnej dyslipidémie, ako aj mierne zníženie krvného tlaku. Tento efekt len čiastočne závisel od redukcie hmotnosti a pravdepodobne súvisel aj s priamym ovplyvnením inzulínovej rezistencie.

Z uvedených dôvodov sa blokáda endokanabinoidných EC₁-receptorov javí ako nádejný terapeutický prístup pri liečbe pacientov s diabetes 2. typu alebo metabolickým syndrómom.

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

TKAC I. **The possibilities of influencing metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus by the blockade of the endocannabinoid receptors.** *Cardiol* 2006;15(6):304–310

Insulin resistance and obesity are basic pathogenetic mechanisms 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 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. Additionally, the adipose tissue contributes to the impairment of insulin resistance by release of free fatty acids and different adipocytokines.

The endocannabinoid system plays an important role in the different levels in 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 endocannabinoid system plays a role in the signalling of satiety from the gastrointestinal tract. Its activation leads to the development of liver and muscle insulin resistance. The studies with rimonabant, a selective EC₁-receptor blocker, have shown its beneficial effect on body weight reduction, improvement of glycemic control in diabetic patients, improvement of atherogenic dyslipidemia, as well as a slight decrease in blood pressure. These effects were only partially dependent on weight reduction, and were probably also dependent on direct improvement of insulin resistance.

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.

Key words: Insulin resistance – Abdominal obesity – Metabolic syndrome – Endocannabinoid system – Rimonabant – Type 2 diabetes mellitus

Metabolický syndróm a „úsporný“ genotyp

Diabetes mellitus 2. typu postihuje vyše 5 % a metabolický syndróm postihuje vyše štvrtiny populácie priemyselne rozvinutých krajín. Ich výskyt naďalej narastá, a to dokonca aj v krajinách ako India a Čína (1). Vzhľadom na niekoľkonásobne zvýšené riziko rozvoja kardiovaskulárnych ochorení a u diabetikov aj mikrovaskulárnych komplikácií, tieto stavy už dnes vyčerpávajú významnú časť zdravotníckych, ale aj ekonomických kapacít systémov zdravotnej starostlivosti.

Ako ukázali klinické štúdie, režimové opatrenia sú účinné, ale dlhodobá adherencia k týmto opatreniam je u väčšiny postihnutých jedincov nízka. Preto sa v klinickom výskume venujú nemalé zdroje na vývoj liekov, ktoré sú špecificky účinné u jedincov s metabolickým syndrómom a diabetes 2. typu.

Metabolický syndróm možno zjednodušene charakterizovať ako nenáhodnú kombináciu abdominálnej obezity, inzulínovej rezistencie, aterogénnej dyslipidémie, hypertenzie, ako aj niektorých ďalších prejavov, ako sú prokoagulačný stav, subklinický zápal a endotelová dysfunkcia. Metabolický syndróm sa spája s minimálne dvojnásobne zvýšeným rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení (1 – 3). Riziko rozvoja diabetu u pacientov s metabolickým syndrómom je zvýšené približne sedem-

Zo IV. internej kliniky LF UPJŠ FN LP v Košiciach, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 12. júna 2006; prijaté dňa 17. októbra 2006
Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD., IV. interná klinika FN LP, Rastislavova 43, 04190 Košice, e-mail: IvanTkac@medic.upjs.sk

násobne (3). Po stanovení diagnózy diabetu 2. typu kardiovaskulárne riziko ďalej narastá, keďže hladina glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) je nezávislým rizikovým faktorom aterosklerózy (4) a aj hodnoty ďalších rizikových faktorov – súčastí metabolického syndrómu – majú tendenciu sa v priebehu trvania diabetu zhoršovať.

Dva základné faktory majú ústrednú úlohu pri rozvoji metabolického syndrómu, a to inzulínová rezistencia a intraabdominálna adipozita (1, 2). Vzťah medzi nimi je komplexný. V súčasnosti mnohí experti akceptujú teóriu „úsporného genotypu“. Táto teória predpokladá, že väčšina v súčasnosti žijúcich ľudí sú nosičmi tzv. úsporných génov. Tieto gény (respektíve polymorfizmy) sa vyseletovali pred desiatkami tisícov rokov v časoch lovcov a zberačov. Prítomnosť týchto génov umožnila v časoch relatívneho nadbytku potravy uskladňovanie energie vo forme intraabdominálneho tuku. Takto uskladnená energia bola výhodou vzhľadom na prežívanie v obdobiach hladu. Navyše tukové tkanivo tvorí látky, ktoré majú význam pri nešpecifickej imunitnej odpovedi voči infekciám, čo mohlo byť ďalšou selekčnou výhodou úsporného genotypu (5, 6). V podmienkach moderného spôsobu života, charakterizovaných nízkou pohybovou aktivitou a nadmerným kalorickým príjmom, tento genotyp predisponuje k rozvoju intraabdominálnej adipozity a s ňou spojenej abdominálnej obezity (7).

Patogenéza inzulínovej rezistencie

Voľné mastné kyseliny (VMK) majú zrejme dôležitú úlohu pri rozvoji inzulínovej rezistencie. Cirkulujúce VMK pochádzajú prevažne zo štiepenia triacylglycerolov (TAG) z tukových depozít prostredníctvom enzýmov tuková triacylglycerolová lipáza a hormónsensitívna lipáza. Pri stavoch spojených s inzulínovou rezistenciou, napríklad pri diabete 2. typu, ale aj u inzulínrezistentných nediabetikov, sa pozorovalo zníženie oxidácie voľných mastných kyselín v mitochondriách. Táto abnormalita sa tiež dokázala aj u mladých, chudých potomkov diabetikov 2. typu. Oxidácia VMK sa tiež znižuje s vekom, keďže

že znížená oxidácia VMK sa pozorovala u starších, chudých ľudí (8).

VMK, ktoré sa uvoľnením prevažne z intraabdominálneho tukového tkaniva dostávajú do cirkulácie, sa podieľajú v rozličných orgánoch na rozvoji prejavov inzulínovej rezistencie. V pečeni vedie nadbytok VMK k stimulácii glukoneogenézy a výtaja glukózy pečeno, čo prispieva k rozvoju hranične zvýšenej glykémie nalačno, až diabetu 2. typu. V hepatocytoch sa rozvíja steatóza a tiež dochádza k zvýšenej produkcii TAG, ktoré sú secernované vo forme veľkých častíc VLDL a následnému rozvoju aterogénnej dyslipidémie (2, 8).

V priečne pruhovanom svale nadbytok VMK utlmuje funkciu glukózového transportéra GLUT 4. V dôsledku toho sa znižuje vychytávanie 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 definitívnemu prejavu manifestácii diabetu 2. typu (8). 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).

Vzťah abdominálnej obezity k patogenéze inzulínovej rezistencie

Na tukové tkanivo sa dlho nazeralo len ako na „sklad“ energie. Až objav leptínu v roku 1995 ukázal, že tukové bunky popri uvoľňovaní mastných 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, zúčastňujú sa aj na regulácii krvného tlaku, ako aj na rozvoji trombózy (6, 7). Podrobný prehľad najdôležitejších adipocytokínov a ich účinkov je uvedený v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1 Adipocytokíny a ich účinky. Modifikované podľa 6
Table 1 Adipocytokines and their effects. Modified according to 6

Adipocytokín (Adipocytokine)	Efekt na inzulínovú senzitivitu (Effect on insulin sensitivity)	Iné účinky (Other effects)
Adiponektín (Adiponectin)	zvýšenie (Increase)	antiaterogénny (Antiatherogenic)
Leptín (Leptin)	zvýšenie (Increase)	signál sýtosti (Signal of satiety)
Adipsín (Adipsin)	zníženie (Decrease)	imunitná odpoveď (Immune response)
Rezistín (Resistin)	zníženie (Decrease)	zápal (Inflammation)
TNF- α	zníženie (Decrease)	zápal (Inflammation)
IL-6	zníženie (Decrease)	zápal (Inflammation)
Visfatín (Visfatin)	zvýšenie (Increase)	
PAI-1	zníženie (Decrease)	trombóza (Thrombosis)
Angiotenzinogén (Angiotensinogen)	zníženie (Decrease)	vaskulárna funkcia (Vascular function)

TNF- α – tumor necrosis factor α , IL-6 – interleukín 6 (Interleukin 6); PAI-1 – inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (Plasminogen activator inhibitor 1)

Viacere adipocytokíny znižujú inzulínovú senzitivitu a tak podporujú rozvoj inzulínovej rezistencie. Takýto účinok majú najmä tumor-necrosis factor α (TNF- α) a interleukín 6 (IL-6), ktoré sú mediátormi zápalovej odpovede. Z ďalších faktorov, ktoré zvyšujú inzulínovú rezistenciu, sú rezistín, adiposín/acyláciú stimulujúci proteín, inhibítor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1) a angiotenzinogén (7).

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 sa znižuje vnímanie signalizácie hyperinzulinémiou a hyperleptinémiou do centra sýtosti v hypotalame, čo umožňuje dominanciu neuropeptidom Y sprostredkovanej hyperfágie (10).

Znížená hladina adiponektínu je pravdepodobne najlepším markerom zníženej inzulínovej senzitivity zo všetkých adipocytokínov. K jej zníženiu dochádza pri obezite, ale boli opísané aj viaceré polymorfizmy adiponektínového génu (*APMI*), ktorých prítomnosť takisto znižovala hladiny adiponektínu. Prítomnosť týchto polymorfizmov súvisela so zvýšenou incidenciou diabetu 2. typu alebo aj so zvýšenou incidenciou kardiovaskulárnych ochorení (11). Adiponektín má popri zvyšovaní inzulínovej senzitivity pravdepodobne aj priamy antiaterogénny účinok. Jeho fyziologické koncentrácie silno inhibujú expresiu adhezívnych molekúl, čo zabraňuje adhézii monocytov na endotelové bunky. Adiponektín tiež inhibuje vychytávanie oxidovaných LDL makrofágmi cez blokádu expresie scavenger-receptoru triedy A-1 (SR-A). Ďalším významným antiaterogénnym efektom adiponektínu by mohla byť kompetitívna inhibícia doštičkového rastového faktora (PDGF), čo spôsobuje inhibíciu proliferácie a migrácie buniek hladkej svaloviny cievnej steny (12).

Blokáda endokanabinoidného systému a inzulínová rezistencia

Termín endokanabinoidný systém sa začal používať v polovici 90. rokov po objavení membránových receptorov pre Δ^9 -tetrahydrokanabiol (THC) a ich endogénnych ligandov. Endokanabinoidy sú v podstate metabolity polynenasýtených mastných kyselín, osobitne kyseliny arachidónovej. Existujú dva typy receptorov pre kanabinoidy, označované ako CB_1 a CB_2 receptory. Obidva receptory sú asociované s G proteínmi, pričom inhibujú aktivitu adenylát cyklázy a stimulujú aktivitu mitogénmi aktivovanej proteínkinázy (13).

Centrálne efekty endokanabinoidov súvisia s expresiou CB_1 -receptorov v hypotalame a iných oblas-

tiach mozgu, ako napríklad limbický systém, ktoré regulujú príjem potravy. Potrava s výraznou chuťou (sacharóza alebo pivo) dokáže aktivovať CB_1 -receptory aj u nasýtených zvierat. Pri blokáde antagonistami CB_1 -receptorov sa znižuje túžba po potravinách s intenzívnou chuťou a následne aj príjem potravy (13).

Endokanabinoidy sa nachádzajú aj v gastrointestinálnom trakte, pričom ich hladiny závisia od príjmu potravy. Pri hladovaní sa sedemnásobne zvyšuje hladina orexigénneho endokanabinoidu anandamidu a znižuje hladina anorexigénneho oleyletanolamínu. Dramaticky sa zvyšuje aj expresia CB_1 -receptorov vo vágových neurónoch inervujúcich bázu žalúdka a duodenum. Endokanabinoidy modulujú vyprázdňovanie žalúdka a intestinálnu motilitu. Takže centrálna a periférna efekty endokanabinoidov sú v mnohom komplementárne. Uvedené efekty možno zvrátiť podávaním blokátorov antagonistov CB_1 -receptorov. Ich podanie zvýšilo expresiu adiponektínu v adipocytoch, zvýšilo senzitivitu voči inzulínu a oxidáciu VMK, čo spôsobilo zníženie telesnej hmotnosti a prejavov subklinického vaskulárneho zápalu (13).

Účinok antagonistu CB_1 -receptorov rimonabantu v klinických štúdiách

Rimonabant je zatiaľ jediným antagonistom CB_1 -receptorov, ktorý prešiel klinickými štúdiami III. fázy. Tieto štúdie sa primárne zameriavali na liečbu obéznych 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. Pacientov randomizovali na podávanie placebo alebo liečbu 5 mg, respektíve 20 mg rimonabantu. Jediní užívatelia 20 mg rimonabantu schudli v priebehu jedného roka v priemere o 6,6 kg, pri 5 mg rimonabantu bola priemerná redukcia hmotnosti 3,4 kg, kým pri placebe sa hmotnosť znížila v priemere o 1,8 kg. V obidvoch aktívne liečených skupinách bol pokles hmotnosti signifikantný v porovnaní s placebom. Podobne sa v skupine liečenej 20 mg rimonabantu zistila redukcia triacylglycerolov (TAG) o 15 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Na druhej strane u pacientov liečených rimonabantom sa pozorovalo signifikantné zvýšenie hladiny HDL cholesterolu (HDL-C) o 9 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Napriek tomu, že nešlo o diabetikov, v skupine liečenej rimonabantom v dávke 20 mg sa signifikantne znížila glykémia nalačno, inzulínemia, ako aj index inzulínovej rezistencie HOMA-IR. Analýzou

kovariancie sa zistilo, že iba približne polovicu efektu rimonabantu možno vysvetliť redukciou telesnej hmotnosti. Zvyšok efektu súvisel pravdepodobne s priamym ovplyvnením inzulínovej rezistencie (14).

V štúdií RIO-North America bolo zaradených spolu 3 045 pacientov s obezitou alebo nadhmotnosťou na základe podobných kritérií ako v štúdií RIO-Europe. Štúdia trvala dva roky. Rimonabant v dávke 20 mg mal v porovnaní s placebom porovnateľne vyšší efekt aj pri tomto trvaní štúdie – priemerná redukcia hmotnosti 6,3 kg vs. 1,6 kg. Podobný ako v štúdií RIO-Europe bol aj efekt na hladiny TAG a HDLC, ako aj na inzulínovú rezistenciu meranú metódou HOMA-IR. Analogicky ako v uvedenej štúdií, len približne polovicu efektu rimonabantu bolo možné vysvetliť redukciou telesnej hmotnosti (15).

Do štúdie RIO-Lipids bolo zaradených 1 036 pacientov s obezitou alebo nadhmotnosťou a súčasou dyslipidémiou, ktorí užívali rimonabant alebo placebo počas jedného 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 HDL-C (1,1 mmol/l), typické pre dyslipidémiu pri metabolickom syndróme. V porovnaní s placebom rimonabant v dávke 20 mg znížil telesnú hmotnosť v priemere viac ako 5,4 kg. Hladina HDL-C sa v skupine pacientov liečenej rimonabantom zvýšila o 8,1 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Podobne sa v tejto skupine pozorovalo signifikantne väčšie zníženie hladiny TAG o 12,4 % v porovnaní s placebom. Rimonabant zvýšil hladinu adiponektínu v plazme o 46 %, čo pravdepodobne vysvetľuje jeho efekt nezávislý od redukcie telesnej hmotnosti (16).

Výsledky štúdie u diabetikov RIO-Diabetes boli prezentované na zjazde Americkéj diabetologickej spoločnosti (ADA) v roku 2005. Do štúdie bolo zaradených 962 pacientov s diabetom 2. typu, ktorým podávali rimonabant alebo placebo počas jedného roka. Okrem efektu na telesnú hmotnosť a hladiny lipidov, ktorý bol obdobný ako v uvedených troch štúdiách, sa pozoroval signifikantný efekt na glykemickú kompenzáciu. V skupine liečenej rimonabantom, 20 mg denne, bol pokles hladiny glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) väčší o 0,7 % v porovnaní so skupinou liečenou placebom. Pri pomerne nízkych bazálnych hladinách HbA_{1c} na začiatku štúdie (približne 7,3 %) je tento efekt porovnateľný s inými v súčasnosti užívanými antidiabetikami. Analogicky iným parametrom, znížením telesnej hmotnosti bolo možné vysvetliť iba približne polovicu efektu rimonabantu na hladinu HbA_{1c} (17).

Najvýznamnejším vedľajším účinkom liečby rimonabantom bol o málo vyšší výskyt anxiózných a depresívnych reakcií, ktorý však neprevyšoval 5 % (14 – 16).

Rimonabant v kontexte súčasnej liečby metabolického syndrómu a diabetu

Doterajšia liečba u pacientov s metabolickým syndrómom sa zameriavala na jednotlivé jeho prejavy – obezitu, dyslipidémiu, hypertenziu a diabetes. Kým koncepciu metabolického syndrómu neakceptovala prevažná časť odbornej verejnosti, bežne sa používali a často aj dnes používajú lieky, ktoré priaznivo ovplyvnia jeden z prejavov inzulínovej rezistencie, napríklad hypertenziu, ale zhoršia iný prejav, ako napríklad glukózovú intoleranciu alebo dyslipidémiu (betablokátory, tiazidy). Určitým myšlienkovým pokrokom bolo odporúčanie ACE inhibítorov alebo sartanov ako antihypertenzív prvej voľby u pacientov s diabetom (zatiaľ nie aj u pacientov s metabolickým syndrómom) na základe ich preventívneho efektu na rozvoj diabetu 2. typu, ako aj lepšieho efektu u diabetikov na prevenciu makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií v niektorých klinických štúdiách (18).

V štúdií UKPDS metformín ako iniciálna liečba v podskupine obéznych diabetikov signifikantne znížil výskyt infarktu myokardu, ale aj celkovej mortality. Tento efekt sa nepozoroval pri iniciálnej liečbe sulfonylureou alebo inzulínom. To viedlo k domnienke, že existoval určitý prídavný efekt metformínu, ktorý nesúvisel iba so zlepšením glykemickej kompenzácie (19). Logicky možno predpokladať, že tento efekt súvisel s priaznivým ovplyvnením prejavov inzulínovej rezistencie, ktorá sa spája 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 prídavná liečba pioglitazónom signifikantne znížila sekundárny endpoint, ktorý zahŕňal celkovú mortalitu a incidenciu infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (20). V súčasnosti v klinickej praxi používané pioglitazón a rosiglitazón ovplyvňujú okrem glykemickej kompenzácie aj lipidový metabolizmus. Pioglitazón pôsobí ako čiastočný agonista PPAR α -receptorov a teda jeho efekt na dyslipidémiu je podobný ako u fibrátov, i keď menej vyjadrený. Rosiglitazón pôsobí najmä na zníženie hladiny VMK a obdobne zvyšuje HDL cholesterol ako pioglitazón (21). Efekt rimonabantu na glykemickú kompenzáciu je o málo nižší ako u glitazónov, ale diabetickú dyslipidémiu ovplyvňuje podobne ako pioglitazón – znižuje TAG približne o 15 % a zvyšuje HDL-C približne o 8 %. Na rozdiel od glitazónov, ktoré zvyšujú telesnú hmotnosť približne o 2 – 3 kg, rimonabant znižuje hmotnosť v priemere o 5 kg v porovnaní s placebom.

Teoreticky nádejnou skupinou liekov, ktoré ovplyvňujú glykemickú kompenzáciu ako glitazóny a diabetickú dyslipidémiu ako fibráty, by mali byť duálne agonisty PPAR α - a PPAR γ -receptorov – glitazary. Prvý z týchto preparátov, ktorý odobrila k použitiu v USA Expertná komisia pre endokrinologické a metabolické lieky FDA, je muraglitazar (22). Po schválení v tejto komisii bola publikovaná metaanalýza štúdií II. a III. fázy klinického skúšania, ktoré boli na základe zákona o slobodnom prístupe k informáciám zverejnené pri žiadosti o registráciu. Táto analýza ukázala, že pacienti liečení muraglitazarom mali prekvapujúco vyšší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií ako pacienti v kontrolných skupinách, ktorých liečili pioglitazónom alebo placebo (23). Spoločným problémom glitazónov a glitazarov je priberanie na hmotnosti, ktoré je čiastočne spôsobené zvýšením množstva subkutánneho tuku a čiastočne retenciou tekutín, ktorá zapríčiňuje vznik edémov na dolných končatinách a môže vyvolať zhoršenie existujúceho zlyhania srdca.

Zaujímavé je porovnanie účinkov rimonabantu s dvoma v súčasnosti užívanými liekmi na liečbu obezity. Orlistat, ktorý je inhibítorom pankreatickej lipázy, neovplyvňuje pri podobnom poklese hmotnosti ako pri rimonabante dyslipidémiu a glykemickú kompenzáciu (24). Sibutramín, inhibítor sérotonínových a noradrenálnových receptorov v CNS, síce mierne pozitívne ovplyvňuje glykemickú kompenzáciu aj dyslipidémiu, ale v priemere mierne zvyšuje krvný tlak, čo nie je žiaduci efekt u pacientov s diabetom, z ktorých približne 80 % má prehypertenziu až hypertenziu (24). Rimonabant v doteraz vykonaných klinických štúdiách viedol k miernemu poklesu krvného tlaku o 1 – 2 mmHg (13 – 17).

Záver

Blokáda endokannabinoidných EC₁-receptorov sa javí ako vhodný farmakologický prístup pri liečbe pacientov s diabetom 2. typu a metabolickým syndrómom. Okrem výraznej redukcie telesnej hmotnosti aj signifikantne zlep-

šuje glykemickú kompenzáciu u diabetikov a priaznivo ovplyvňuje prejavy dyslipidémie pri metabolickom syndrómom, a to zvýšenie hladiny HDL-C a zníženie hladiny TAG (**tabuľka 2**). Efekt na glykemickú kompenzáciu a dyslipidémiu iba čiastočne závisí od redukcie telesnej hmotnosti a pravdepodobne súvisí aj s priamym ovplyvnením inzulínovej rezistencie prostredníctvom zvýšenia hladiny adiponektínu a ďalších doteraz neprebádaných mechanizmov. Či tieto metabolické efekty rimonabantu ovplyvnia zníženie kardiovaskulárnej morbidity, ukážu v budúcnosti klinické randomizované morbiditálne štúdie.

Literatúra

1. Tkáč I. Metabolic syndrome in relationship to type 2 diabetes and atherosclerosis. *Diab Res Clin Pract* 2005;68(Suppl. 1):S2–S9.
2. 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.
3. Wilson PW, 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.
4. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413–420.
5. 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.
6. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006;64:355–365.
7. Lazar MA. How obesity causes diabetes: Not a tall tale. *Science* 2005;307:373–375.
8. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006;119(Suppl. 5A):10S–16S.
9. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, et al. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1357–1363.
10. Schwartz MW, Porte D, Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005;307:375–379.
11. Qi L, Doria A, Manson JAE, et al. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1512–1516.
12. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:29–33.
13. Bramlage P, Mühlen I, Randevo H, et al. Cardiovascular risk management by blocking the endocannabinoid system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:75–81.

Tabuľka 2 Priemerný efekt rimonabantu na zložky metabolického syndrómu v štúdiách RIO (Rimonabant In Obesity) bez efektu v placebovej skupine

Table 2 The mean effect of rimonabant on the features of metabolic syndrome in the RIO (Rimonabant In Obesity) studies after deduction of the effect in the placebo group

Telesná hmotnosť (<i>Body weight</i>)	– 5 kg
Obvod pása (<i>Waist circumference</i>)	– 4 cm
Triacylglyceroly (<i>Triglycerides</i>)	– 15 %
HDL cholesterol	+ 8 %
Systolický tlak krvi (<i>Systolic blood pressure</i>)	– 1,5 mmHg
HbA _{1c}	– 0,7 %

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobín (*HbA_{1c} – Glycated haemoglobin*)

-
14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Goldberg RB, Tan MH, Kendall DM, et al, for the GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547–1554.
 22. Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen P, et al. Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (α/β) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2006;29:1016–1023.
 23. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2005;294:2581–2586.
 24. 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.