

Perifer cannabinoidreseptor hemmer smerte

Cannabinoid i marijuana virker smertestillende, sannsynligvis gjennom å påvirke en cannabinoidreseptor utenfor sentralnervesystemet.

Cannabinoid virker agonistisk på to reseptorer. I sentralnervesystemet finnes reseptoren CB1 som tilskrives de fleste av marijuanaens effekter. Perifert finnes reseptoren CB2, som hittil har vært lite studert.

I en studie fra USA ble CB2-reseptoren undersøkt i rotte- og musmodeller (1). I rottemodellen ble dyrene utsatt for termisk smerte og behandlet med en CB2-agonist eller placebo. Rottene i behandlingsgruppen oppholdt seg i området med høy temperatur lenger enn de som ikke var behandlet med CB2-agonist. Videre studier viste at rottene aktiverte CB2-reseptorer på keratinocytter i huden. Keratinocytene skilte deretter ut betaendorfin. Dette molekylet bindes til mu-reseptor på perifere nerver og fører til en analgetisk effekt. I en transgen musmodell uten CB2-reseptor, ble ikke betaendorfin utskilt etter CB2-stimulering.

– Man har lenge visst at cannabinoider virker smertestillende, men medisinsk bruk har vært begrenset pga. en rekke uheldige sentraleffekter. Identifisering av perifere

CB2-reseptorer har imidlertid ført til økt interesse for om mulig å kunne utvikle agonister som virker utelukkende utenfor sentralnervesystemet. For eksempel er det vist at CB2-spesifikke agonister kan hemme inflammatorisk hyperalgesi i rotter, uten nevneverdige sentraleffekter, sier førsteamanuensis Frank Skorpen ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, NTNU.

– Denne studien viser at også keratinocytter uttrykker CB2-reseptorer, og at stimulering fører til økt frigjøring av betaendorfin. Mekanismen åpner således for lokal smertelindring, begrenset til områder hvor CB2-reseptoren er uttrykt. Selv om resultatene er lovende, gjenstår det å se hvorvidt nye spesifikke CB2-agonister vil innfri forventningene om perifer smertelindring uten uheldige sentraleffekter, sier Skorpen.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J et al. CB₂ cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3093–8.

Nytt medikament mot overvekt

Et medikament som blokkerer endogene cannabinoide CB1-reseptorer kan bli et nyttig behandlingsalternativ hos pasienter med overvekt.

Rimonabant modulerer kroppens endocannabinoid system, som har betydning for kroppens energibalanse. Blokade av den ene typen endocannabinoidreseptorer, CB1, har vist seg gunstig i dyreforsøk. Reseptoren finnes bl.a. i sentralnervesystemet, fettvev og tarm.

Over 1 500 fete eller overvektige personer med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom har deltatt i den første kliniske studien av rimonabant (1). Etter ett år hadde deltakerne som ble randomisert til den høyeste dosen (20 mg daglig), tapt i gjennomsnitt 6,6 kg mot 1,8 kg i placebogruppen. Behandlingen gav også signifikant redusert midjemål, bedring i lipidprofil og redusert forekomst av metabolsk syndrom.

Overlege Serena Tonstad ved Ullevål universitetssykehus mener at medikamentet kan vise seg nyttig for grupper med metabolsk betingede risikofaktorer. – I dag har vi to valg i medikamentell behandling av

overvekt. Orlistat hemmer opptaket av fett i tarmen, mens sibutramin påvirker neurotransmittere i hjernen som er involvert i matinntak og energiforbruk. Men begge midlene har noe begrensede anvendelsesområde: sibutramin pga. kontraindikasjoner og behovet for oppfølging av blodtrykket, og orlistat fordi behandlingen krever konsekvente endringer i kosten, sier Tonstad.

– Nær 40 % av deltakerne trakk seg fra studien av rimonabant, også i placebogruppen. Dette er typisk for studier av overvekt. Selv om ulike typer intervensjoner har god effekt på kort sikt, er de fleste personene raskt tilbake til sin gamle vekt. Foreløpige resultater antyder at rimonabant har god effekt også inntil to år, men bare hos utvalgte grupper, sier Tonstad.

Ragnhild Ørstavik

ragnhild.orstavik@thi.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. 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: 1389–97.

Lav dødelighet blant leger

Dødelighet blant leger i USA har ikke vært studert på mange år. Nå har en gruppe forskere undersøkt en gruppe leger som var utdannet ved universitetet Johns Hopkins i perioden 1948–64 og fulgt dem opp til 1998 (*Suicide Life Threat Behav* 2005; 35: 146–53).

Det viste seg at dødeligheten var 56 % lavere enn forventet blant mannlige leger og 26 % lavere blant kvinnelige leger sammenliknet med den generelle befolkning. Standardisert dødelighetsratio (SMR) var betydelig lavere for sykdommer forbundet med røyking, bl.a. lungekreft. Selvmord var den eneste dødsårsaken der risikoen var høyere enn i befolkningen for øvrig.

Migrane gir ikke kognitiv svikt

Livslang migrane er ikke forbundet med kognitiv funksjonsnedsettelse. Det viser en dansk-amerikansk undersøkelse (*Neurology* 2005; 64: 600–7). En tidligere studie har vist at migrenepasienter har høyere forekomst av subkliniske infarkter i lillehjernen, noe som kan føre til reduserte kognitive funksjoner (*Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 903).

Forskerne undersøkte en kohort av ca. 1 400 tvillinger i alderen 45–67 år. De ble telefonintervjuet av nevrologer som stilte migrenediagnose på 536 personer, hvorav 157 hadde migrane med aura. De øvrige tvillingene ble brukt som kontrollpersoner.

Pasientenes kognitive funksjon ble vurdert i intervjuet, og det var ingen forskjell i gjennomsnittsskåre mellom personer med og uten migrane.

Fedme øker risiko for demens

Fedme i 40-årsalderen øker risikoen for demens i alderdommen. Det er konklusjonen i en studie fra California (*BMJ* doi: 10.1136/bmj.38446.466238.E0).

Forskerne inkluderte over 10 000 menn og kvinner i alderen 40–45 år som gjennomgikk grundige helseundersøkelser i årene 1964–73 og fremdeles var medlemmer av Kaiser Permanente i 1994.

Demens ble påvist i perioden 1994–2003 hos 713 pasienter (6,9 %). Fete personer hadde 74 % økt risiko for demens (hasardratio 1,74; 95 % KI 1,34–2,26), mens de overvektige hadde 35 % økt risiko (1,35; 95 % KI 1,14–1,60) sammenliknet med normalvektige. Resultatene var justert for sosiodemografiske karakteristika og vanlig komorbiditet. Det vil si at adipositas er en selvstendig risikofaktor uavhengig av hjerte- og karsykdom og diabetes, som er kjente risikofaktorer for demens. Forfatterne spekulerer derfor på om adipositas har en direkte effekt på nevroneal degradering.