

Il sistema degli endocannabinoidi e dell'obesità addominale

UBERTO PAGOTTO, CRISTINA CERVINO, LUIGI BELLOCCHIO,
VALENTINA VICENNATI, RENATO PASQUALI

Unità Operativa di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia e Centro di Ricerca Biomedica Applicata (C.R.B.A.), Ospedale S. Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna

SOMMARIO

Il sistema degli endocannabinoidi si è recentemente proposto all'attenzione della classe medica perché è stato clinicamente dimostrato come l'impiego di farmaci ad azione antagonista il recettore di tipo 1 dei cannabinoidi possa essere di importante supporto nella terapia farmacologica per fronteggiare l'obesità e le sue comorbidità associate. Tuttavia, l'attenzione su tale sistema ha radici lontane. Infatti, l'identificazione degli endocannabinoidi ha tratto origine dallo studio dei metaboliti attivi della *Cannabis sativa* nei primi anni '60 ed ha avuto piena legittimità scientifica quando nei primi anni '90 si sono identificati i recettori in grado di legare cannabinoidi esogeni e endogeni. In ogni caso, fino a pochi anni fa l'interesse sul sistema si è concentrato unicamente nel settore delle neuroscienze.

Pertanto, se l'acquisizione del rimonabant, primo farmaco ad azione antagonista il recettore di tipo 1 dei cannabinoidi ad essere sintetizzato e ad essere impiegato nell'uomo per contrastare l'obesità, rappresenta un indubbio passo in avanti nella lotta a tale patologia, d'altro canto con tale farmaco anche la conoscenza

del sistema endocannabinoide esce dal ristretto novero di specialisti ed entra nel bagaglio culturale di un più largo numero di medici.

INTRODUZIONE

L'obesità è ormai divenuta un problema socio-sanitario su scala mondiale. Tale rilevanza su scala epidemiologica ha fatto sì che in questi ultimi anni si siano moltiplicati rispetto al passato gli studi sui meccanismi patogenetici che presiedono allo sviluppo e al mantenimento dell'obesità. Se volessimo trovare un *incipit* in questo vorticoso aumento di ricerche sul determinismo di tale patologia dobbiamo assolutamente guardare al 1994, anno in cui venne identificato un nuovo ormone: la leptina, prodotta principalmente, anche se non esclusivamente, dall'adipocita. Da tale scoperta si è venuta a generare nuova luce sui meccanismi deputati al controllo dell'introito alimentare e dell'omeostasi energetica. L'ipotalamo infatti è prepotentemente emerso come centralina di segnali circa lo stato nutrizionale percepito in periferia che qui vengono integrati e quindi nuovamente direzionati verso gli organi periferici deputati al controllo energetico. Tra i molteplici attori di questa comunicazione centro-periferia il sistema cannabinoide endogeno si è posto recentemente in luce per l'insolita capacità d'azione di interagire a livello di bilancio energetico sia a livello centrale che pe-

Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Uberto PAGOTTO

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia
Università di Bologna
Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna
E mail: uberto.pagotto@unibo.it

riferico. In questo articolo verrà considerato il coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi nella regolazione delle proprietà gratificanti del cibo, nella modulazione dei circuiti ipotalamici interessati all'assunzione di cibo e nel controllo dei processi fondamentali del metabolismo periferico. Inoltre si illustrerà una recente teoria che propone una permanente, e quindi patologica, stimolazione del sistema endocannabinoide tra le cause che determinano lo sviluppo di obesità addominale delle alterazioni metaboliche associate (Tabella 1).

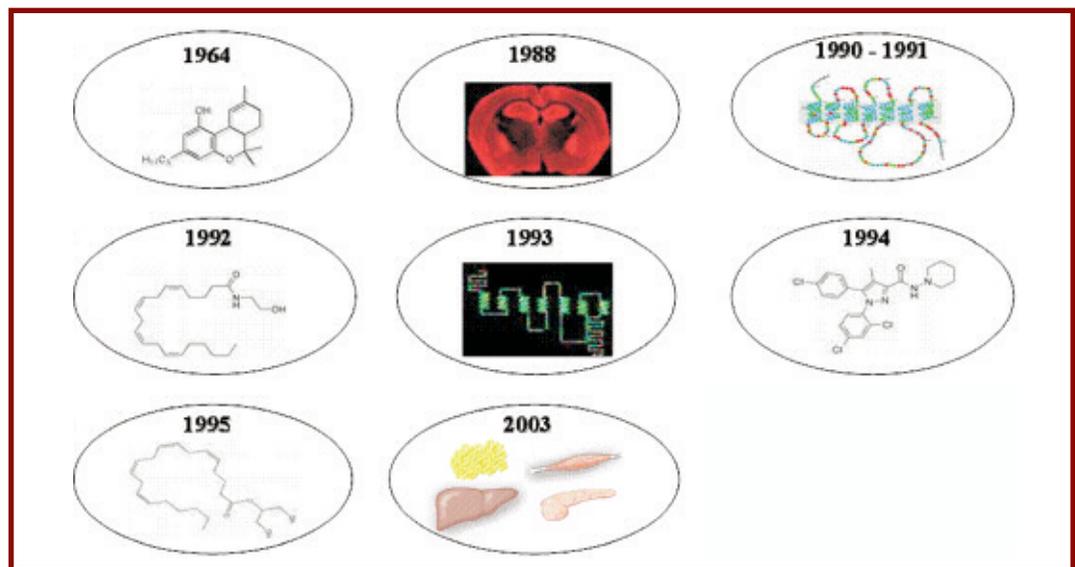
PRATICHE MILLENARIE E CANNABINOIDI: STORIE DI SCIAMANI, POETI E SCIENZIATI

L'impiego della *Cannabis Sativa*, come droga a scopo ricreazionale non conosce interruzione da millenni, ed è legato essenzialmente

alla capacità di questo stupefacente di alterare la percezione sensoriale e di causare esaltazione ed euforia, come descritto nel diciannovesimo secolo dal poeta francese Baudelaire nel libro "I paradisi artificiali". Tuttavia, gli estratti derivati dalla *Cannabis Sativa* sono stati proposti anche a fini terapeutici, come rinvenuto in antichi testi cinesi che ne descrivevano l'utilità nel sollievo dal dolore e dai crampi. Pure nell'antica India sono stati descritti effetti di riduzione dell'ansia successivi all'assunzione di "bhang" (termine indiano che indica la marijuana ingerita sotto forma di cibo). È comunque solo con la cultura araba che l'impiego della *Cannabis* o dell'hashish sia a fini psicoattivi che medicamentosi raggiunge l'Europa e le Americhe nel diciannovesimo secolo. Tuttavia, negli Stati Uniti negli anni '30, la consapevolezza dei pericoli connessi all'abuso di queste sostanze portò alla loro completa messa al bando. La turbolenta storia della *Cannabis Sativa* non ha

TABELLA 1 Tappe significative nella storia del sistema endocannabinoide.

1964	Identificazione del Δ^9 tetraidrocannabinolo, il principale componente attivo della Cannabis sativa
1988	Identificazione dei primi siti di legame ad elevata affinità per i cannabinoidi
1990	Clonazione del recettore 1 per i cannabinoidi nel ratto
1991	Clonazione del recettore 1 per i cannabinoidi nell'uomo
1992	Identificazione dell'anandamide, primo endocannabinoide
1993	Clonazione del recettore 2 per i cannabinoidi
1994	Caratterizzazione del primo antagonista selettivo del recettore 1, Rimonabant
1995	Identificazione del secondo endocannabinoide: 2-arachidonoil-glicerolo
2003	Individuazione dell'effetto periferico del sistema endocannabinoide sul metabolismo energetico



però impedito negli ultimi anni un risveglio dell'interesse verso le sue proprietà farmacologiche. Se volessimo rinvenire un momento chiave nella storia degli studi su questo vegetale sicuramente va ricordato il 1964, quando venne identificato il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC), il più importante principio attivo della *Cannabis Sativa*. Studi successivi hanno dimostrato che il THC è responsabile non solo delle azioni psico-attive ma anche delle proprietà oressizzanti che erano state attribuite fin dall'antichità alla pianta. A tal proposito va ricordato che il THC è a tutt'oggi impiegato in alcune nazioni per stimolare l'appetito in pazienti con cachessia indotta da terapie chemioterapiche o da patologie neoplastiche.

Tuttavia, il vero avanzamento nella conoscenza del ruolo dei cannabinoidi si è ottenuto quando si è scoperto che tutti gli organismi viventi sono in grado di esprimere recettori in grado di essere attivati dai cannabinoidi e di produrre per via endogena sostanze capaci di reagire con gli stessi recettori attivati dalla *Cannabis Sativa*: queste sostanze sono di natura lipidica e sono state denominate endocannabinoidi.

IL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI

Nelle scienze di base, qualora si voglia identificare se una sostanza è in grado di attivare specifici recettori, si impiega generalmente la tecnica di *binding*. Anche nel caso dei cannabinoidi, la definitiva evidenza di specifici recettori fu presto rivelata dalla dimostrazione dell'esistenza di siti ad alta affinità per cannabinoido-agonisti sintetici in membrane di cervello di topo. Si è così arrivati a produrre una prima mappatura dei siti di legame nel cervello attraverso autoradiografia con conseguente successiva identificazione della sequenza dei recettori per i cannabinoidi, denominati rispettivamente di tipo 1 (CB1) e di tipo 2 (CB2). Sono recettori a sette domini transmembrana accoppiati a proteina G. Il CB1 è, a tutt'oggi, il rappresentante maggiormente espresso nel sistema nervoso centrale dei mammiferi appartenente a questa famiglia recettoriale, che comprende, tra gli altri, anche i recettori per la dopamina, per la somatostatina e per gli oppioidi. Il recettore CB2

è invece espresso prevalentemente nelle cellule del sistema immunitario ed ematopoietico. Fu ben presto chiaro che l'esistenza di questi sottotipi recettoriali in grado di riconoscere sostanze derivate da una pianta sottintendeva la presenza di ligandi endogeni, rinnovando in ciò i principi che portarono 15 anni prima alla scoperta del sistema oppioidergico che prese avvio dagli studi con oppioidi esogeni. La conferma fu raggiunta ben presto quando un lipide arachidonoil-etanolamide, denominato poi anandamide (AEA), fu identificato nel dal cervello di suino. L'AEA attiva nel cervello il recettore CB1 con alta affinità e possiede un'azione simile anche se non uguale a quella proposta dal THC in vari modelli sperimentali. Poco tempo dopo fu identificato anche un secondo endocannabinoide denominato 2-arachidonoilglicerolo (2-AG). Negli anni, la famiglia degli endocannabinoidi si è allargata poiché altri lipidi endogeni ad attività endocannabinoide-simile sono stati identificati, tuttavia i capostipiti quali AEA e 2-AG rimangono, ancor oggi, gli endocannabinoidi più importanti, anche perché sono stati quelli maggiormente studiati. In questi ultimi anni, si è poi cercato di far luce sui meccanismi che regolano la produzione e la degradazione degli endocannabinoidi e si è visto che la formazione di tali sostanze, il loro trasporto e la loro inattivazione è controllata da un raffinato sistema enzimatico non ancora completamente rivelato.

Pertanto, in sintesi, il sistema endocannabinoide è formato dagli endocannabinoidi, dall'apparato enzimatico deputato alla loro biosintesi e degradazione e dai due specifici recettori fino ad ora clonati.

Se si volessero riassumere in poche righe gli ultimi quindici anni di ricerche si può affermare che gli endocannabinoidi, in analogia ai prostanoïdi, non vengono stoccati all'interno delle cellule, quanto sono prodotti "su richiesta" generalmente in risposta a depolarizzazioni di membrana. Gli endocannabinoidi, pertanto, vengono prodotti al fine di riportare ad equilibrio una condizione perturbata, quale quella rappresentata dalla depolarizzazione di un neurone. In termini generali, pertanto, il sistema si attiva al fine di generare una risposta volta a riequilibrare una condizione perturbata da uno stress. Tuttavia, al raggiungimento di un nuovo stato di equilibrio, il sistema deve essere prontamente disattivato mediante degradazione degli endo-

cannabinoidi ad opera di specifici enzimi preposti a tale azione. Il digiuno costituisce un valido esempio per rappresentare il ruolo fisiologico degli endocannabinoidi. Infatti, è noto che il digiuno è una condizione percepita nel mondo animale come ad elevata valenza stressogena, pertanto è conseguente che il sistema degli endocannabinoidi si attivi rapidamente in corso di digiuno al fine di stimolare l'appetito.

È comunque fisiologico che il sistema si dissatti non appena venga introdotto il cibo. Va sottolineato che queste fluttuazioni fisiologiche di endocannabinoidi si localizzano non in modo indiscriminato a livello cerebrale ma solo in alcune aree ipotalamiche coinvolte nel controllo del comportamento alimentare. Pertanto, da queste evidenze si evince che il sistema degli endocannabinoidi venga ad attivarsi non solo *quando* richiesto ma anche *laddove* sia richiesto.

Tuttavia, il sistema non esaurisce le proprie funzioni nell'incrementare lo stimolo della fame ma anche aiuta a ridurre la percezione dell'ansia, induce sedazione, diminuisce l'eccitabilità neuronale, modula la produzione ormonale e alcune risposte immunitarie, vasodilata ed ha capacità isotrope negative regolando in tal modo la pressione arteriosa.

Pur essendo quindi, il sistema degli endocannabinoidi in grado di interagire con una vasta serie di apparati, curiosamente, la maggior parte degli studi fino a pochi anni fa ha principalmente concentrato l'interesse sulle azioni degli endocannabinoidi a livello cerebrale, trascurando l'azione degli stessi sugli organi periferici.

Paradigmatici in tal senso sono stati gli studi sul ruolo del sistema nel controllo del metabolismo energetico. Infatti, in tale campo per molti anni si è ritenuto che gli endocannabinoidi potessero modulare solo l'appetito agendo unicamente su alcune ben definite aree cerebrali.

Solo recentemente, una serie di pubblicazioni scientifiche ha completamente modificato questo punto di vista, dimostrando come il tono endocannabinoide possa potentemente controllare anche le funzioni metaboliche in diversi distretti periferici: nel tessuto adiposo, nel tratto gastroenterico, nel fegato, nel pancreas endocrino e nel muscolo scheletrico, modulando quindi importanti funzioni del metabolismo dei glucidi e dei lipidi.

EFFETTO GRATIFICANTE DEL CIBO: RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Key point:

- **il sistema endocannabinoide stimola la gratificazione data dai cibi appetitosi, nonché da altre sostanze quali alcool e nicotina;**
- **il blocco del sistema mediante antagonisti dei recettori CB1 riduce la tendenza ad assumere cibi particolarmente appetitosi.**

Da tempo era noto che l'utilizzo di *Cannabis Sativa* era in grado di produrre un intenso desiderio di ingerire alimenti particolarmente gustosi, quali snacks e dolci, in grado di placare la spinta emotiva verso il cibo. Anche gli endocannabinoidi, e non solo i cannabinoidi vegetali, sembrano capaci di produrre questo effetto dato che il sistema degli endocannabinoidi svolge un ruolo decisivo nella modulazione del circuito di rinforzo/gratificazione agendo a livello del sistema limbico, l'area cerebrale preposta al controllo di tali funzioni. Quest'area non controlla solo la gratificazione data dal cibo ma anche modula il piacere derivato da alcool, nicotina e alcune sostanze stupefacenti. A tale livello cerebrale il sistema endocannabinoide tende a rinforzare il senso del piacere derivato da queste sostanze, stimolandone la continua acquisizione.

Pertanto, non fu sorprendente rinvenire, in letteratura, studi che mostravano come l'auto-somministrazione di cibi gustosi (quali lo zucchero) o di nicotina era fortemente stimolata dall'iniezione intracerebrale di endocannabinoidi e come tale stimolo potesse essere bloccato dalla contemporanea somministrazione di antagonisti del CB1.

Queste furono le basi che permisero, a metà degli anni '90, di ipotizzare l'impiego di farmaci ad azione antagonizzante il CB1 per contrastare l'accesso al cibo particolarmente appetitoso e quindi per limitare l'obesità. Come si può ben intuire, un approccio di questo tipo era ancora ben lontano dalle attuali conoscenze che evidenziano come non solo il sistema esplica un ruolo a livello cerebrale nel controllo dello stimolo all'assunzione di cibi appetitosi ma che abbia anche capacità di azione periferica

interagendo con gli organi preposti al controllo del metabolismo.

ENDOCANNABINOIDI E STIMOLO DEL SENSO DELLA FAME

Key points:

- **il sistema cannabinoide interagisce mediante il recettore CB1 con vari nuclei ipotalamici nel controllo dell'appetito;**
- **il sistema degli endocannabinoidi ha capacità oressizzanti;**
- **gli antagonisti degli endocannabinoidi invece sono anoressizzanti, perciò riducono l'appetito.**

A livello ipotalamico specifiche popolazioni neuronali modulano il controllo dell'appetito. A questo network ipotalamico partecipano neuropeptidi stimolatori ed inibitori in grado di esercitare un raffinato controllo sul comportamento alimentare; le variazioni di questi neuropeptidi, infatti, costituiscono la risposta a stimoli derivanti dagli organi periferici e dalle regioni cerebrali superiori, conferendo al sistema un alto grado di adattabilità alla molteplicità di segnali provenienti dai vari organi periferici, quali fegato, tratto gastroenterico e tessuto adiposo. In tal modo il cervello è costantemente informato circa lo stato nutrizionale corrente.

Gli endocannabinoidi sono attori importanti in questo teatro rappresentato nell'ipotalamo. In questa area ci sono recettori CB1 ad alta efficienza, cioè recettori ai quali sono sufficienti minime quote di endocannabinoidi per essere attivati. Iniettando direttamente endocannabinoidi nell'ipotalamo di roditori da esperimento si riesce ad aumentare la quantità di cibo che l'animale riesce a mangiare e tale effetto oressizzante è bloccato quando gli animali siano pre-trattati con un farmaco ad azione CB1 antagonista.

Nel reticolo ipotalamico che controlla l'appetito il recettore CB1 attua sinapsi con una serie di neuroni produttori di neuropeptidi tra i quali il corticotropin-releasing hormone, il cocaine-amphetamine related peptide e l'orexina-A. Modulando l'azione di questi ormoni, gli endocannabinoidi sono pertanto in grado di determinare un effetto oressizzante, ed è evidente che, di converso, il blocco del sistema me-

dante gli antagonisti del CB1 è in grado di ridurre lo stimolo della fame.

LA NOVITÀ DEGLI ULTIMI ANNI; IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE È IN GRADO DI CONTROLLARE IL METABOLISMO PERIFERICO (Fig. 1)

Key points:

- **il sistema cannabinoide è in grado di regolare la *de novo* lipogenesi nel tessuto adiposo e nel fegato;**
- **il sistema degli endocannabinoidi regola direttamente alcune funzioni del pancreas endocrino e del muscolo scheletrico;**
- **gli antagonisti degli endocannabinoidi stimolano a livello di roditori l'espressione di geni coinvolti nella spesa energetica.**

La prima indicazione indiretta dell'influenza dei cannabinoidi sull'omeostasi energetica periferica attraverso meccanismi indipendenti dallo stimolo dell'appetito, deriva da un datato studio eseguito su fumatori di marijuana, in cui si dimostrò che l'effetto oressizzante indotto dalla *Cannabis* scompariva entro pochi giorni, mentre l'aumento di peso si protraeva per tutto il resto del periodo osservazionale. Grazie alla disponibilità del rimonabant, primo antagonista del CB1 ad essere sintetizzato, e grazie alla contemporanea generazione mediante ingegneria genetica di topi senza recettore del CB1 si è cominciato a fare luce sui meccanismi periferici attuati dagli endocannabinoidi su alcuni organi-chiave. Infatti, circa tre anni fa, sono stati pubblicati i primi studi che evidenziavano come l'effetto anoressizzante dato dal blocco del CB1, o per via farmacologica o per inattivazione genetica del recettore, produceva un effetto che da solo non bastava a spiegare l'importante riduzione del peso corporeo evidenziata negli animali da esperimento. Infatti, nell'animale da esperimento dopo circa una settimana di trattamento, si registrava lo sviluppo di tolleranza all'effetto anoressizzante dato dall'antagonizzazione del recettore CB1, tuttavia la riduzione del peso corporeo permaneva significativa per tempi molto più lunghi. L'insieme di questi dati ha contribuito a conferma-

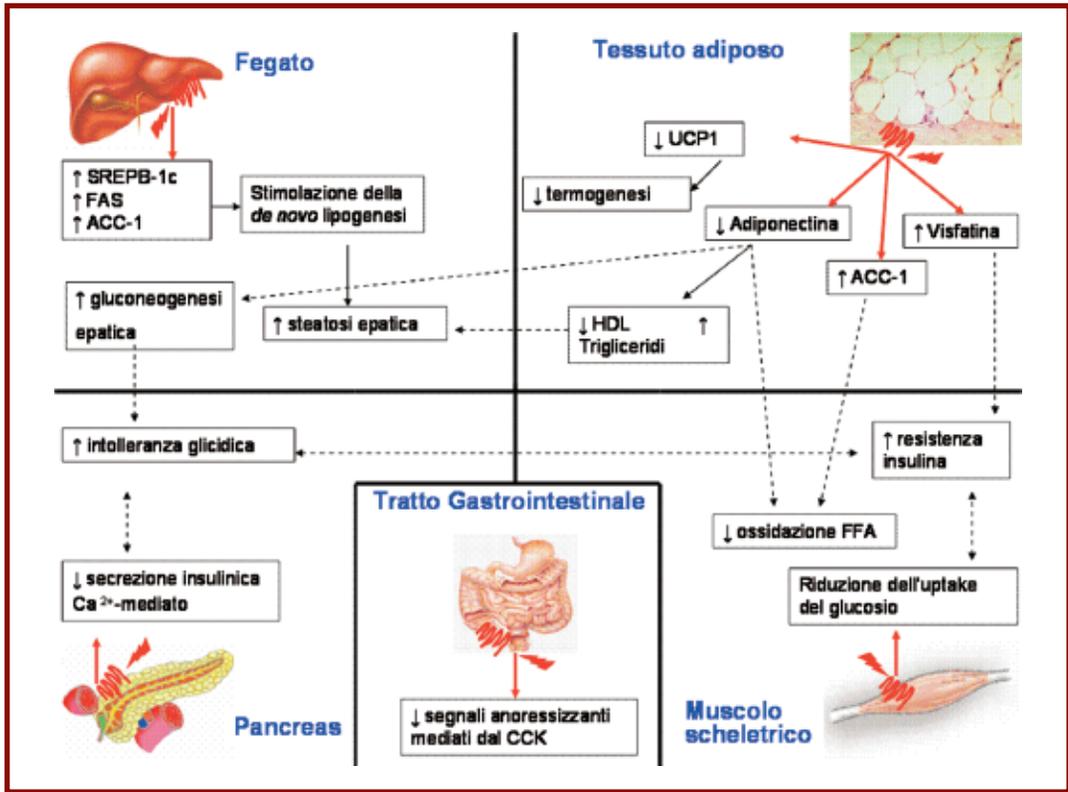


FIGURA 1 Effetti dell'attivazione del recettore di tipo 1 per i cannabinoidi (CB1) negli organi periferici. Le frecce rosse indicano effetti direttamente mediati dalla stimolazione del CB1, le frecce tratteggiate indicano possibili interazioni tra diversi organi. SHREBP-1c: proteina legante l'elemento di regolazione dello sterolo 1c; FAS: acido grasso sintasi; ACC-1: acetil-coA carbossilasi 1; FFA: acidi grassi liberi; CCK: colecistochinina.

re definitivamente l'ipotesi che meccanismi periferici indipendenti dall'apporto alimentare, possono contribuire all'effetto farmacologico anti-obesità dei farmaci ad azione cannabinoide-antagonista ed ha spinto la ricerca verso l'interpretazione dei possibili meccanismi d'azione in organi periferici.

Studi in vitro hanno evidenziato che il recettore CB1 è funzionalmente attivo negli adipociti bianchi dove stimola la lipogenesi. Inoltre, l'attivazione del recettore CB1 sembra essere responsabile dello sviluppo di insulino-resistenza tramite modulazione di due importanti prodotti dell'attività endocrina degli adipociti: quali l'adiponectina e la visfatina. L'adiponectina è un'adipochina circolante che svolge un ruolo cruciale nel mantenimento di un corretto metabolismo lipidico e glucidico dato che ridotti livelli di adiponectina nei tessuti e nel sangue caratterizzano condizioni patologiche quali l'obe-

sità e il diabete di tipo 2. La visfatina è invece un fattore di crescita insulino-mimetico, i cui livelli sono aumentati nell'obesità e nel diabete di tipo 2. È stato dimostrato che gli agonisti dei cannabinoidi sarebbero in grado di ridurre i livelli di espressione di adiponectina e di aumentare quelli di visfatina in adipociti in coltura, mentre gli antagonisti del CB1 sono capaci di aumentare l'espressione ed il rilascio di adiponectina nelle colture adipocitarie con un conseguente positivo risultato in termini di miglioramento del quadro metabolico.

La capacità del rimonabant di migliorare il profilo lipidico e glicidico non è limitata però al solo effetto sull'adiponectina. Infatti come dimostrato dall'analisi sul profilo di espressione genica di topi resi obesi dalla dieta a cui sia stato somministrato il rimonabant, un'ampia gamma di geni che comprendono geni coinvolti nel differenziamento degli adipociti, nella lipolisi e

nella generazione di cicli futili vengono ad essere modificati dal farmaco producendo come effetto finale un aumento del dispendio energetico con ridotto accumulo delle riserve caloriche.

Una recente analisi ha mostrato la presenza di espressione del recettore CB1 nel muscolo soleo e proprio nel soleo di topi *ob/ob* si è provato che il trattamento con rimonabant è in grado di generare una aumentata captazione di glucosio, fornendo una possibile spiegazione del miglioramento dell'iperglicemia dei topi resi obesi dalla dieta, in seguito al blocco farmacologico del recettore CB1.

Il recettore CB1 è stato identificato anche nel fegato di ratto, inoltre si è dimostrato che quando stimolato da endocannabinoidi il recettore epatico stimola la *de novo* lipogenesi epatica. Pertanto, un patologico ipertono cannabinoide potrebbe portare allo sviluppo di steatosi, mentre il blocco del recettore CB1 potrebbe produrre resistenza alla formazione della stessa.

Un ulteriore sito periferico di espressione del CB1 e di produzione degli endocannabinoidi è il tratto gastrointestinale e, in particolare, i neuroni dei sensori terminali. Nel piccolo intestino, il digiuno induce un considerevole aumento dei livelli di AEA e questo effetto può essere completamente invertito dalla introduzione di cibo. La colecistochinina (CCK) è un importante ormone che segnala la sazietà: il recettore CB1 è espresso negli stessi neuroni vagali afferenti che ne esprimono anche il recettore di tipo 1 e che proiettano allo stomaco e al duodeno. Il sistema endocannabinoide potrebbe quindi essere coinvolto nella via di segnale della CCK, contribuendo a modificare il segnale di sazietà.

Infine, si è evidenziata la capacità da parte del sistema endocannabinoide di influenzare anche la secrezione endocrino-pancreatica. Gli endocannabinoidi, infatti, sembrerebbero in grado di modificare la via di segnale promossa dal Ca^{2+} e di qui la secrezione dell'insulina, mentre i due recettori sarebbero diversamente distribuiti con il CB1 maggiormente presente nelle cellule α ed il CB2 rinvenuto sia nelle cellule α che β .

È pertanto ormai chiaro che il sistema endocannabinoide presiede il metabolismo periferico a diversi livelli, tuttavia restano da chiarire i singoli contributi da parte di ciascun organo nonché le reciproche interazione tra di essi.

OBESITÀ: INDIZI A CARICO DELL'IPERATTIVAZIONE DEL SISTEMA ENDOCANNABI NOIDE

Key point:

- **l'obesità è associata ad un ipertono cannabinoide;**
- **l'ipertono cannabinoide si manifesta con un'aumentata presenza di endocannabinoidi e probabilmente di recettori CB1 nei siti di azione centrale e periferica coinvolti nel metabolismo;**
- **alcune mutazioni geniche sono associate all'ipertono cannabinoide.**

Recentemente è stata proposta dal Dr. Di Marzo e dai suoi collaboratori un'interessante teoria che comincia ad essere suffragata da un gran numero di riscontri nell'animale e nell'uomo. Tale ipotesi prevede che esista una stretta associazione tra l'iperattivazione del sistema degli endocannabinoidi e l'insorgenza e/o il mantenimento di uno stato di obesità.

I primi studi nei roditori con obesità indotta dalla dieta o geneticamente obesi indicano che i CB1 antagonisti sono molto più efficaci nel ridurre l'introito calorico ed il peso corporeo in animali obesi quando la loro azione venga comparata a quella ottenuta in topi magri. Recenti indagini, inoltre, mostrano come gli endocannabinoidi e/o i recettori CB1 siano aumentati, quando misurati in tessuti quali ipotalamo, fegato, tessuto adiposo e muscolo scheletrico allorché tali tessuti siano derivati da animali obesi. Anche nel tessuto adiposo dell'uomo, quando obeso, gli endocannabinoidi sembrerebbero essere maggiormente presenti rispetto ai livelli riscontrati nel soggetto magro.

Va anche ricordato che nei soggetti obesi e diabetici anche i livelli circolanti ematici di endocannabinoidi sarebbero aumentati, tuttavia il significato di tale elevazione ematica resta ancora enigmatico soprattutto per ciò che riguarda il tessuto di provenienza, pertanto tali dati non permettono ancora di affermare che la valutazione degli endocannabinoidi circolanti nei soggetti obesi possa rappresentare un nuovo marcatore di obesità.

Non ancora completamente chiarite, inoltre, sono le cause che portano alla iperattivazione del sistema endocannabinoide associata all'o-

l'introduzione del cibo sia agire in periferia bloccando la lipogenesi e promuovendo processi metabolici in grado di eliminare l'eccesso energetico accumulato.

LETTURE CONSIGLIATE

- Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Soubriè P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increased Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908-914.
- Burdyga G, Lal S, Varro A. Expression of cannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. *J Neurosci* 2004; 24: 2708-2715.
- Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Gessa GL. Appetite suppression and weight gain loss after the cannabinoid antagonist SR141716. *Life Sci* 1998; 63: PL113-PL117.
- Cota D, Marsicano G, Tschoep M, Gruebler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003; 112: 423-431.
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-825.
- Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585-589.
- Engeli S, Bohnke J, Batkai S, Pacher P, Luft FC, Sharma AM, Jordan J: Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 2838-2843.
- Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337-350.
- Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Casellas P: The CB1 receptor antagonist rimonabant reverse the diet induced obesity phenotype through regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J* 2005; 19: 1567-1569.
- Juan-Picò P, Fuentes E, Javier Bermudez-Silva F: Cannabinoid receptor regulates Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic beta-cells. *Cell Calcium* 2006; 39: 155-162.
- Kogan NM, Mechoulam R: The chemistry of endocannabinoids. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (Suppl. to n.3): 3-14.
- Lyu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ: Effects of CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in lep(ob)/lep(ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 183-187.
- Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, Petrosino P, Pasquali R, Maj M, Pagotto U, Di Marzo V. Regulation, function and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and β -pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrin Metab* 2006, 91:3171-3180.
- Osei-Hyaman D, Pacher P, Wang L, Kunos G: Endocannabinoids activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-1305.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006; 27: 73-100.
- Perwitz N, Fasshauer M, Klein J. Cannabinoid receptor signalling directly inhibits thermogenesis and alters expression of adiponectin and visfatin. *Horm Metab Res* 2006; 38: 356-358.
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873-884.
- Ravinet-Trillou C, Delgorge C, Arnone M, Soubriè P. CB1 cannabinoid receptor knock out in mice leads to leanness, resistance to diet induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes* 2004; 24: 640-648.
- Rigamonti A, Giordani C, Bonomo SM, Cella SG, Muller EE. Early tolerance to the hypophagic effect of the cannabinoid receptor antagonist SR141716 does not impede blockade of an orexigenic stimulus. *Eur J Pharmacol* 2006, 542: 116-120.
- Sipe JC, Waalen J, Gerber AL, Beutler E: Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes* 2005; 29: 755-759.



Tipografia Viscontea
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120