

**Fytokanabinoidy: Užitočné lieky na liečbu obezity?
Špeciálne zameranie na kanabidiol
(Voľný preklad)**

Autori:

Patrycja Bielawiec, Ewa Harasim-Symbor, Adrian Chabowski

Publikované:

Online 4.3.2020

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064444/>

Fytokanabinoidy: Užitočné lieky na liečbu obezity?

Špeciálne zameranie na kanabidiol

Abstrakt

V súčasnosti je celosvetovo alarmujúcim problémom rastúci počet ochorení súvisiacich s inzulínovou rezistenciou a obezitou. Je dobre známe, že vyššie uvedené stavy môžu viesť k rozvoju cukrovky 2. typu, hypertenzie a kardiovaskulárnych ochorení. Nadmerné množstvo triacylglycerolov (TAG) v strave tiež vyvoláva hyperpláziu adipocytov a následné hromadenie lipidov v periférnych orgánoch (pečeň, srdcový sval). Preto sa neustále hľadajú nové terapeutické metódy na prevenciu, liečbu a zmiernenie symptómov vyššie uvedených ochorení. V súčasnosti sa veľká pozornosť venuje derivátom kanabisu – fytokanabinoidom, ktoré interagujú so zložkami endokanabinoidného systému (ECS). Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC) a kanabidiol (CBD) sú najrozšírenejšími zlúčeninami rastlín kanabisu a navrhli sa ich terapeutické aplikácie. CBD sa považuje za potenciálne terapeutické činidlo vďaka svojim protizápalovým, antioxidantným, protinádorovým, neuroprotektívnym a potenciálnym vlastnostiam proti obezite. Preto v tomto prehľade zdôrazňujeme najmä farmakologické vlastnosti CBD, ako aj jeho vplyv na obezitu v rôznych tkanivách.

Kľúčové slová: kanabidiol, diabetes, lieky, metabolizmus glukózy, obezita, fytokanabinoidy

Úvod

Známa prastará rastlina *Cannabis sativa* je predmetom vedeckého záujmu už viac ako 50 rokov (1). Okrem toho sa už tisíce rokov používa na rekreačné a liečebné účely. Rastlina obsahuje asi 100 fytokanabinoidov, čo sú C₂₁ terpenofenolové zložky (2). V súčasnosti sú najviac študované fytokanabinoidy: Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC), Δ^9 -tetrahydrokanabivarín (Δ^9 -THCV), kanabinol (CBN), kanabidiol (CBD), kanabidivarín (CBDV), kanabigerol (CBDV) a kanabichromen (CBC) (1). Doteraz mnohé štúdie preukázali terapeutické vlastnosti vyššie uvedeného konopného zlúčeniny. Preto je cieľom súčasného prehľadu zamerať sa na vznikajúci potenciál CBD a iných fytokanabinoidov, ktoré pôsobia ako nové terapeutické činidlá pri liečbe obezity.

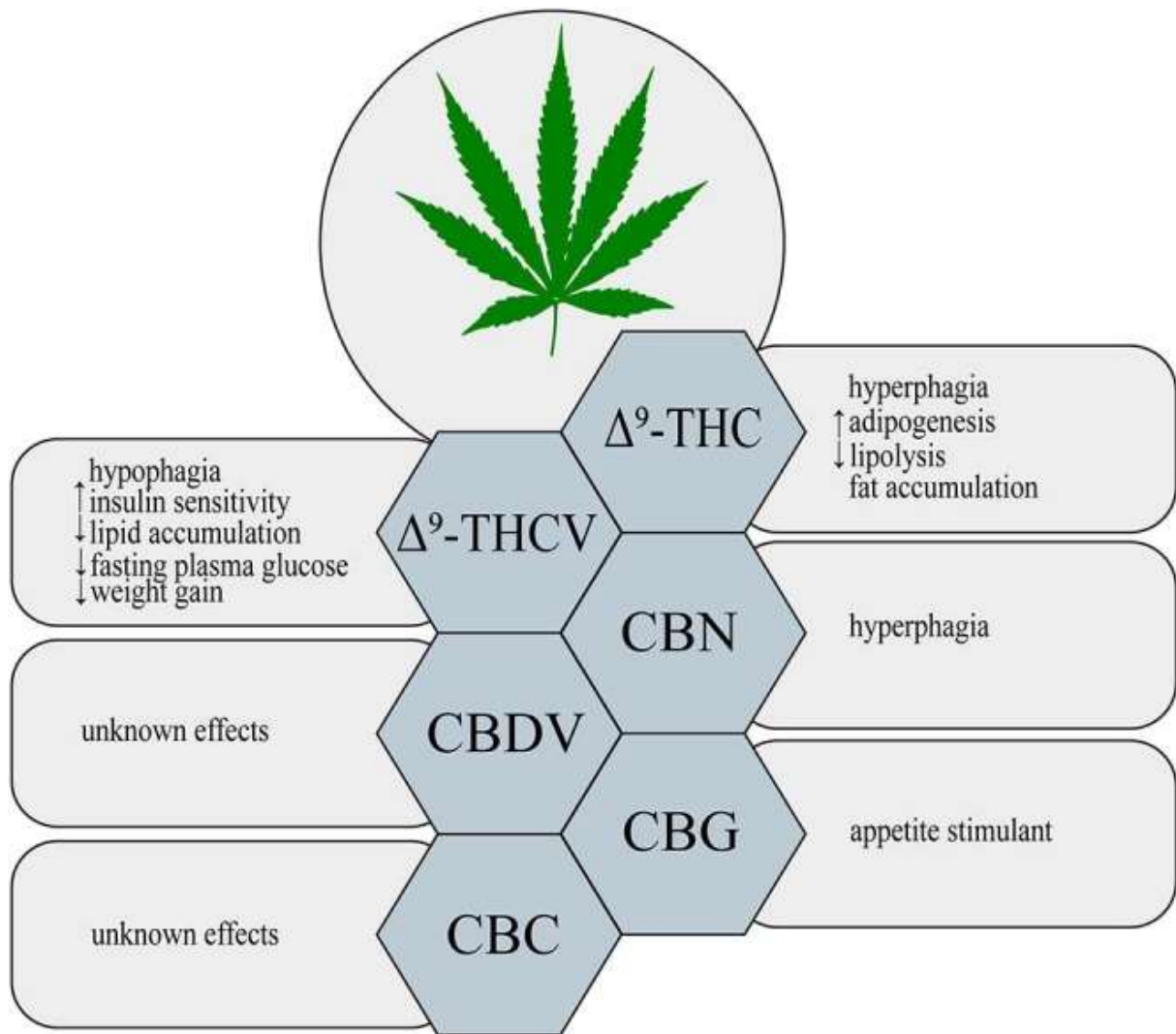
Rozšírený endokanabinoidný systém (ECs)

Kanonický endokanabinoidný systém pozostáva z endokanabinoidov (EC), enzýmov zodpovedných za ich produkciu a metabolizmus, ako aj špecifických receptorov (3). Najviac študované EC, tj anandamid (AEA) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG), sú bioaktívne lipidové mediátory odvodené od polynenasýtených mastných kyselín s dlhým reťazcom (4 , 5). Je známe, že sa uvoľňujú na požiadanie a pôsobia prostredníctvom kanabinoidných CB₁ a CB₂ receptorov, čo sú receptory spojené s G-proteínom (GPCR) (4 – 7). Je zaujímavé, že v minulosti sa predpokladalo, že CB₁ receptor je prítomný iba v mozgových štruktúrach, zatiaľ čo CB₂ expresia receptora bola obmedzená na imunitné bunky (8). Nedávny výskum však odhalil, že CB₁ aj CB₂ receptory sú exprimované v mozgu a periférnych tkanivách, vrátane pečene, kostrového svalstva, srdca, čriev, kostí a tukového tkaniva (9 – 13). Mediátory ECS, AEA a 2-AG, sú degradované dvoma enzýmami: amidhydrolázou mastných kyselín (FAAH) a monoacylglycerollipázou (MAGL), v tomto poradí (14). Okrem toho existencia mnohých mediátorov odvodených od mastných kyselín, ako je N-palmitoyl-, N-oleoyl-etanolamín (PEA, OEA), 2-oleoyl-, 2-linoleoyl-glycerol (2-OG, 2-LG) a 2-arachidonoylglyceryléter (2-AGE, noladin éter), bol objavený nedávno (viac ako 100) (15 , 16). Týchto niekoľko kongenéro

často zdieľa spoločné molekulárne ciele a sú inaktivované rovnakými enzýmami ako EC. Medzi tieto nové ciele zaraďujeme niektoré osirelé GPCR, ako je GPR55, kanály termosenzitívneho prechodného receptorového potenciálu (TRP) a receptory α a γ aktivované peroxizómovým proliferátorom (PPAR α a PPAR γ) (17). Vyššie uvedené objavy rozšírili koncept tohto vnútorného signalizačného systému zo samotného ECS na rozšírený ECS alebo endokanabinoidom (eCBome). Rozšírené ECS sa podieľa na riadení rôznych procesov, vrátane chuti do jedla, energetickej rovnováhy, metabolizmu, termogenézy, zápalu, nocicepcie ako aj regulácie stresu a emócií (18). Nedávne údaje ukázali, že rôzne fytoKANABINOIDY interagujú s niekoľkými zložkami endokanabinoidomu tým, že ovplyvňujú buď kanabinoidné receptory (v menšej miere), nekanabinoidné receptorové ciele a/alebo enzýmy zapojené do metabolizmu endogénnych ligandov (11 , 15). Preto sa v posledných rokoch výrazne zvýšil záujem o ich regulačné mechanizmy a silný terapeutický účinok.

Δ 9 -Tetrahydrokanabinol (A 9 -THC)

Δ 9 -THC je hlavnou psychoaktívnou zložkou Cannabis sativa (1). Ukázalo sa, že A 9 -THC pôsobí ako čiastočný agonista CB 1 aj CB 2 receptorov (19). Počas takejto aktivácie je A9 -THC schopné spustiť mnoho rôznych fyziologických procesov, tj reguláciu gastrointestinálnych, pečeneových a kardiovaskulárnych funkcií, vnímanie bolesti spolu s moduláciou uvoľňovania neurotransmiterov v nervovom systéme (20 , 21). Teraz je jasne preukázané, že A 9 -THC má dobre známy psychoaktívny účinok, ktorý je sprostredkovaný aktiváciou CB 1receptor v centrálnom nervovom systéme (CNS) (22). Okrem toho A 9 - THC aktiváciou CB 1 receptorov, ktoré sa nachádzajú v limbických (zlepšenie motivačných vlastností potravy) a hypotalame (zvyšuje chuť do jedla), spôsobuje orexogénne účinky (postava 1) (23). Okrem vyššie uvedených dôsledkov má Δ 9 - THC tiež schopnosť viazať sa na eCBome receptory vrátane GPR55 (G proteín-coupled receptor 55), 5-HT 3A (podjednotka serotonínového receptora), TRPV2, 3, 4 receptory (prechodný receptorový potenciál kanály vaniloidného typu 2, 3, 4), ktoré vyvolávajú niektoré jeho farmakologické účinky (22). Lauckner a spol. odhalili, že A 9 -THC aktivuje receptor GPR55 v bunkách HEK293 a CHO, čo viedlo k zvýšeniu intracelulárnej hladiny vápnika (24). Ďalšia štúdia vykonaná na bunkách HEK293 ukázala, že A 9 -THC pôsobí ako antagonist 5-HT 3A receptora, zatiaľ čo viaceré správy ukázali, že A 9-THC má agonistické účinky na TRPV2, 3, 4 kanály (25 – 28). Okrem toho sa uvádza, že A9 -THC vykazuje priaznivý vplyv na reguláciu citlivosti na inzulín v adipocytoch rezistentných na inzulín. Autori preukázali, že prírodný extrakt obsahujúci A 9 -THC znížil obsah TAG a zlepšil vychytávanie glukózy v bunkách 3T3-L1 rezistentných na inzulín v závislosti od koncentrácie (29). V tej istej štúdii sa ukázalo, že hladina tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α) v bunkách 3T3-L1 bola podstatne znížená v prítomnosti A9 - THC, čo tiež zlepšilo citlivosť buniek na inzulín (29). Vyššie uvedené štúdie tiež odhalili, že pri liečbe diferencovanými 3T3-L1 bunkami A9 - THC došlo k zvýšeniu génovej expresie transportéra glukózy typu 4 (GLUT4) a substrátu inzulínového receptora 1 a 2 (IRS-2), ktoré hrajú kľúčovú úlohu v inzulínovej signalizácii. cesta (29). Treba však mať na pamäti, že vo vyššie uvedených experimentálnych modeloch boli použité prírodné extrakty a neboli poskytnuté žiadne informácie o ich čistote, preto to možno považovať za obmedzenie takýchto štúdií vzhľadom na uvádzanie farmakologických vlastností skúmaných látok.



Nedávny výskum sa navyše zameril na terapeutické vlastnosti CBD, vrátane protizápalových, antioxidačných, protinádorových, antikonvulzívnych a neuroprotektívnych účinkov (62 , 63). Vo svetle vyššie uvedených vlastností sa CBD ukazuje ako potenciálna terapeutická látka, ktorú možno použiť pri liečbe cukrovky a jej komplikácií, obezity, ischémie, neurodegeneratívnych ochorení, ako aj pri úľave od bolesti a depresii. Hoci protizápalové a neuroprotektívne vlastnosti CBD sú dobre potvrdené, existuje len málo štúdií, ktoré skúmali účinky tejto zlúčeniny proti obezite. Wierucka-Rybak a kol. skúmali vplyv CBD na príjem potravy, potravinové preferencie a prírastok hmotnosti u potkanov (64). Autori podávali CBD (3 mg/kg) počas 3 dní potkanom udržiavaným na štandardnej diéte (SD), diéte s vysokým obsahom tukov (HFD) alebo diéte s voľným výberom (FC; vysoký obsah sacharózy). Autori odhalili, že injekcie CBD v prípade potkanov na HFD viedli k zvýšeniu telesnej hmotnosti napriek výrazne zníženému príjmu potravy. Na druhej strane u potkanov kŕmených FC diétou CBD nespôsobilo významné zmeny v spotrebe potravy a telesnej hmotnosti (64).

Predchádzajúce štúdie skúmajúce vplyv CBD na príjem potravy ukázali rozporuplné výsledky. Jedna štúdia preukázala zníženie prírastku telesnej hmotnosti vyvolané CBD (2,5 a 5 mg/kg) u potkanov (54), zatiaľ čo iné štúdie nepreukázali žiadny významný vplyv na príjem potravy a telesnú hmotnosť u myší a potkanov (65 , 66). Dôležité je, že sa uskutočnili pilotné štúdie, ktoré skúmali vplyv CBD na glykemické a lipidové parametre u pacientov s diabetom 2. typu (37). Zistenia z týchto štúdií preukázali, že CBD neprinieslo žiadne zlepšenie kontroly glykémie a lipidov napriek tomu, že spôsobilo zmeny v koncentráciách hormónov čreva (GIP – inzulínotropný peptid závislý od glukózy) a adipokínov (rezistínu) (37). Pravdepodobne dôvodom nedostatku terapeutických účinkov

pozorovaných počas podávania CBD mohla byť príliš nízka dávka použitá v štúdií. Antiepileptické vlastnosti CBD boli skúmané v mnohých predklinických štúdiách a v randomizovaných štúdiách (67 – 71). Údaje získané z týchto štúdií potvrdili vlastnosti CBD proti záchvatom spolu s dobrým profilom tolerancie. V súčasnosti bol v mnohých krajinách vrátane Austrálie, Kanady, Nového Zélandu a vo väčšine krajín Európskej únie schválený prvý liek na báze kanabису obsahujúci kombináciu CBD/A 9 - THC na liečbu spasticity súvisiacej so sklerózou multiplex (Sativex/Nabiximols; GW Pharmaceuticals). (72). Okrem toho liek zložený výlučne z CBD (Epidiolex; GW Pharmaceuticals) bol schválený v júni 2018 v Spojených štátoch na liečbu syndrómu Dravet a Lennox-Gastaut u detí (52 , 73 , 74).

Nadmerná aktivácia ECS pri obezite

Obezita a koexistujúce poruchy ako inzulínová rezistencia, hypertenzia a hypertriglyceridémia vedú k rozvoju metabolického syndrómu a diabetu 2. typu (75). Vždy, keď dôjde k nadmernej spotrebe mastných kyselín (MK), súčasne môžeme pozorovať zvýšenú diferenciaciu preadipocytov na zrelé adipocyty s následnou stimuláciou aj ich rastu (76 , 77). Postupom času, v neskoršom štádiu vývoja obezity, dochádza k preťaženiu adipocytov, čo má za následok akumuláciu lipidov v iných tkanivách, ako sú pečeň, kostrové a srdcové svaly (60 , 78). Paralelne nadmernú akumuláciu tuku možno pozorovať v pečeni alebo srdcovom svale, čo prispieva k rozvoju steatózy pečene, respektíve kardiomyopatie (78). Mnoho vedcov hľadá nové terapeutické stratégie, vrátane rozšírenej ECS, ktorá môže byť užitočným nástrojom pri prevencii a liečbe vyššie uvedených ochorení. Preto sa zložky eCBome objavujú ako silné terapeutické ciele vďaka ich dobre zavedenej úlohe pri regulácii spotreby potravy a energetickej bilancie, ako aj metabolizmu lipidov a glukózy (79 , 80). Literárne údaje naznačujú, že ECS je upregulovaná počas obezity a pridružených chorôb (81 – 84). Je dobre potvrdené, že hladina endogénnych kanabinooidov je pri vyššie uvedených stavoch zvýšená, teda v CNS, tukovom tkanive, pankrease, kostrovom svalstve, obličkách, pečeni a krvi obéznych hlodavcov a ľudí (76 , 84 – 87). . Príčinou takejto nadmernej aktivácie ECS môže byť zvýšená syntéza EC alebo ich znížená degradácia, ako aj nadmerná expresia kanabinooidných receptorov (88 , 89). Rôzne štúdie ukázali zvýšenú reguláciu hladín 2-AG v rôznych orgánoch a sére počas obezity a hyperglykémie, čo korelovalo s obsahom telesného tuku, hmotou viscerálneho tuku a plazmatickými koncentraciami triacylglyceridov a inzulínu nalačno (84 , 86 , 87 , 90). Na druhej strane bola opačná situácia opísaná pre EC v pečeni DIO myší, kde boli hladiny AEA v pečeni zvýšené u zvierat kŕmených HFD, zatiaľ čo nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v hladinách 2-AG v pečeni (91). V súlade s tým Kimberly a kol. odhalili podstatnú súvislosť medzi úrovňou AEA a hodnotou indexu telesnej hmotnosti (BMI), čo bol argument pre to, aby sa z neho stal biomarker NASH (nealkoholická steatohepatitída) (92). Na rozdiel od vyššie uvedených výsledkov iné štúdie ukázali, že pacienti s NAFLD (nealkoholické stukovatenie pečene) mali významne zvýšené hladiny 2-AG bez akejkoľvek zmeny hladín AEA (93). Preto bolo navrhnuté zmierniť nadmernú aktiváciu ECS ako nový prístup k liečbe obezity a jej koexistujúcich porúch. Takýto mechanizmus použili výskumníci na vytvorenie lieku proti obezite (rimonabant; SR141716A), ktorý bol prvým selektívnym antagonistom receptorov CB 1 exprimovaných v mozgu a rôznych periférnych orgánoch/tkanivách kontrolujúcich energetickú homeostázu tela (pečeň, svaly, tukové tkanivo atď.) (94 – 96). Niekoľko štúdií potvrdilo priaznivý účinok rimonabantu na markery kardiometabolického rizika, telesnú hmotnosť, ako aj parametre lipidov a glukózy (97 – 99). Ukázalo sa však, že liečba rimonabantom (Acomplia® Sanofi-Aventis) je škodlivá, takže v roku 2009 bola zakázaná pre jeho nepriaznivé psychotropné vedľajšie účinky (100). To prispelo k vynálezu periférne obmedzených antagonistov receptora CBi s obmedzenou penetráciou do mozgu. Mnohé štúdie skúmajúce účinky týchto antagonistov (inverzných agonistov), ako AM6545, JD5037, preukázali ich pozitívne účinky proti obezite v predklinických štúdiách (101 – 103). Napríklad liečba AM6545 (10 mg/kg za deň) u myší s DIO a geneticky obéznych (ob/ob) myší

zmiernila intoleranciu glukózy spojenú s obezitou, inzulínovú rezistenciu, dyslipidémiu a reverznú steatózu pečene (104). V súlade s tým Tam a kol. preukázali hypofagické účinky a účinky na zníženie hmotnosti JD5037 (3 mg/kg za deň, 7 dní) u myší DIO, ale nie u myší ob/ob a db/db , čo naznačuje účinok závislý od leptínu (102). Dôležité je, že liečba JD5037 viedla k zmierneniu hyperglykémie, hyperinzulinémie, inzulínovej rezistencie a zníženiu pečenej triacylglycerolov u všetkých vyššie uvedených kmeňov (102). Môžeme dospieť k záveru, že periférne obmedzené antagonisty receptora CB1 majú veľký terapeutický potenciál pri liečbe obezity.

Špecifické stránky akcií CBD súvisiacich s obezitou

Pečeň

Vzhľadom na narastajúcu prevalenciu obezity, cukrovky 2. typu a metabolického syndrómu dochádza častejšie k rozvoju ochorení pečene. Vyššie uvedené ochorenia sú spojené s nadmernou akumuláciou tuku v dôsledku upregulovaného prílevu FA a de novo syntézy lipidov v rôznych bunkách, napr. hepatocytoch (105). Zmeny v oxidácii mastných kyselín v pečeni sú vysoko spojené s vyššie uvedenými metabolickými poruchami, ktoré sa ukázali v mnohých experimentálnych modeloch spolu s nezrovnalosťami v tejto oblasti. Štúdie vykonané na pacientoch s NASH a steatózou pečene ukázali zvýšenie (106 , 107), zníženie (108) alebo žiadnu zmenu (109) v stave oxidácie mastných kyselín. Na druhej strane očakávaným dôsledkom akumulácie lipidov v pečeni by bolo súčasné zvýšenie hepatálnej oxidácie mastných kyselín, takže sa zdá, že aj tento proces môžu ovplyvniť určité faktory.

V predchádzajúcich štúdiách sa ukázalo, že hepatocyty produkujú endokanabinoidy, AEA a 2-AG, a majú CB1 a CB2 receptory (80 , 91). Štúdia uskutočnená Liu a kol. odhalili, že myši s knockoutom CB1 receptora špecifického pre pečeň boli chránené pred rozvojom inzulínovej rezistencie aj hepatosteatózy, ale nie pred obezitou (55). Silvestri a kol. odhalili pozitívny vplyv CBD na pečeň, konkrétne zníženie obsahu intracelulárnych lipidov v modeli hepatosteatózy in vitro , pravdepodobne zvýšením lipolýzy a mitochondriálnej aktivity prostredníctvom zvýšenej oxidácie mastných kyselín (36). Autori ukázali, že CBD zvyšuje expresiu vybraných proteínov zapojených do upregulácie metabolizmu lipidov, tj katalytickej podjednotky 5'AMP-aktivovanej proteínkinázy (AMPK α 2), extracelulárnej signálom regulovanej kinázy (ERK1/2) spolu so signálnymi prevodníkmi a transkripciou aktivátory (STAT) v hepatocytoch (Obrázok 2, stôl 1) (36). Súčasne autori pozorovali, že CBD zvyšuje hladinu glutatiónu (GSH), adenozíntrifosfátu (ATP) a nikotínamidadenínindukleotidu (NAD), čo podporuje predpoklad, že CBD zvyšuje intracelulárnu lipolýzu a mitochondriálnu aktivitu (36). Okrem toho štúdia, ktorú vykonala Wangova výskumná skupina (119) na myšacom modeli naznačili vplyv CBD na poškodenie pečene spôsobené alkoholom. Získané výsledky ukázali, že CBD zmiernuje steatózu pečene (znížená akumulácia triacylglyceridov a tukových kvapôčok), zápalovú reakciu [znižuje mRNA expresie interleukínu 1beta (IL1 β), TNF- α a monocytového chemoatraktantu proteínu 1 (MCP1)], oxidačné /nitračný stres (znížená peroxidácia lipidov, expresia enzýmu generujúceho reaktívne formy kyslíka – NADPH oxidáza 2 (NOX2) a produkcia 3-nitrotyrozinu) a infiltrácia neutrofilov v pečeni (stôl 1). To tiež potvrdilo dobre známe, celotelové protizápalové a antioxidačné vlastnosti CBD (119).

Tukové tkanivo

Obezita je spojená s chronickým zápalovým stavom nízkeho stupňa a nadmerným hromadením tuku (120). Vo viscerálnom a subkutánnom tukovom tkanive bola zistená expresia receptorov CB 1 a CB 2 , iných molekulárnych cieľov eCBome (tj TRPV1, GPR55) a enzýmov ECs (121 , 122). Tieto dodatočné receptory sú najsľubnejším cieľom pre hlavnú nepsychogénnu zložku rastliny Cannabis , ktorá má

dobre preukázané protizápalové účinky a potenciálne vlastnosti proti obezite (123). Silvestri a kol. (36) poukázal na to, že CBD v závislosti od času a dávky znížilo akumuláciu triacylglycerolov v adipocytoch 3T3-L1 ošetrovaných kyselinou olejovou (OA). Tieto výsledky zdôrazňujú potenciálnu úlohu CBD pri indukcii lipolýzy (stôl 1). Na preskúmanie presného mechanizmu tohto javu je však potrebný ďalší výskum (36). Podobne Ramlugon a kol. (124) odhalili, že liečba CBD v závislosti od času vyvolala mitochondriálnu aktiváciu a zvýšenú spotrebu kyslíka, čo môže byť vysvetlením zníženej akumulácie tuku v adipocytoch napriek zvýšenému príjmu glukózy (124). Obrázok 2 (124). Okrem toho nedávny výskum ukázal, že CBD inhibovalo priberanie na váhe u potkanov podrobovaných diéte s vysokým obsahom tukov (HFD) počas 14 dní a tento účinok bol pravdepodobne sprostredkovaný CB 2 receptorom (54). Autori potvrdili vyššie uvedený efekt použitím selektívneho antagonistu CB 2 - AM630, ktorý zabránil zníženiu prírastku hmotnosti v dôsledku liečby CBD (54). Na odhalenie mechanizmov, ktorými CBD indukuje vyššie uvedené metabolické zmeny v adipocytoch, sú však potrebné ďalšie štúdie.

Endokrinný pankreas

Pankreas hrá kľúčovú úlohu v homeostáze glukózy v krvi a metabolizme celého tela prostredníctvom sekrécie inzulínu a glukagónu (125). Pri obezite je sekrécia vyššie uvedených hormónov dysregulovaná. Doteraz bola preukázaná expresia kanabinoidných receptorov v endokrinnom pankrease (114 , 121). Boli však získané nekonzistentné údaje týkajúce sa expresie receptorov CB1 a CB2 v bunkách ostrovčekov pankreasu. Starowicz a kol. (121) preukázali expresiu CB 1 receptora v glukagón secernujúcich α -bunkách myší, zatiaľ čo CB 2 vo vnútri myších α -buniek a β -buniek vylučujúcich inzulín. Podobne sa v štúdiu vykonanej na ľudských vzorkách zistilo, že CB1 receptor bol prítomný v α - bunkách vylučujúcich glukagón a v menšom rozsahu v β -bunkách vylučujúcich inzulín, zatiaľ čo CB 2 sa nachádzal len v delta bunkách vylučujúcich somatostatín (114). Na druhej strane iné štúdie ukázali, že β -bunky vykazovali expresiu oboch kanabinoidných receptorov alebo len CB 2 receptora (84 , 115). Je zaujímavé, že Levendal a spol. (126) skúmali vplyv CBD na funkciu β -buniek u obéznych potkanov. Autori zistili, že v modeli obezity vyvolanej diétou (DIO) na potkanoch, kanabisošetrenie extraktom znížilo prírastok hmotnosti (hlavne tukové zásoby) a zvýšilo energetický výdaj prostredníctvom upregulácie proteínkinázy B (PKB), expresie mitochondriálneho uncoupling proteínu 2 (UCP2) a glukózového transportéra 2 (GLUT2) v pankreatických β -bunkách (potkany boli injekčne podané subkutánne každý druhý deň počas 28 dní, prvých päť ošetrovaných obsahovalo ekvivalent 5 mg THC/kg telesnej hmotnosti a zvyšné ošetrovanie ekvivalent 2,5 mg THC/kg telesnej hmotnosti) (126). Okrem toho štúdie uskutočnené Weissom a kol. preukázali, že liečba CBD (myšiam bolo podaných 10–20 intraperitoneálnych injekcií v dávke 5 mg/kg CBD) znížila frekvenciu výskytu a rozvoja diabetu 1. typu na modeli neobéznych diabetických (NOD) myší (116). Okrem toho autori uviedli, že CBD znížilo plazmatickú hladinu prozápalových cytokínov, tj TNF- α a interferónu gama (IFN- γ) spolu s mediátormi zápalu, ako je oxid dusnatý (NO), cyklooxygenáza (COX) a prostaglandín E2 (PGE2). Zatiaľ čo hladiny protizápalových cytokínov – interleukínov IL-4, IL-10 boli zvýšené (Obrázok 2, stôl 1). Pri histologickom vyšetrení sa teda pozoroval znížený zápal ostrovčekov pankreasu, ako aj nižšia deštrukcia β -buniek (116). Na záver, je pravdepodobné, že CBD má schopnosť predchádzať a znižovať poškodenie pankreasu spojené s obezitou a inzulínovou rezistenciou.

Srdcový sval

Chronický zápalový stav spojený s obezitou znižuje schopnosť tukového tkaniva ukladať prichádzajúce plazmatické mastné kyseliny a vedie k ich akumulácii v iných orgánoch, vrátane srdcového svalu (127). Potom sa môže vyvinúť lokálny zápalový stav, oxidačný stres a hyperinzulinémia a progredovať indukciu inzulínovej rezistencie v srdcovom svale (128). V súčasnosti sa veľa štúdií zameriava na vplyv CBD na metabolizmus lipidov a glukózy v srdci, ktorý je pri obezite dysregulovaný a následne môže viesť k rozvoju kardiomyopatie a srdcovej kontraktilnej dysfunkcie (117). Vplyv CBD na dysfunkciu myokardu, oxidačný/nitračný stres, zápaly a bunkovú smrť nedávno skúmali Rajesh a spolupracovníci (117). Použili primárne ľudské kardiomyocyty vystavené vysokej koncentrácii glukózy a myšací model diabetickej kardiomyopatie 1. typu. Preukázalo sa, že CBD znížilo srdcovú fibrózu, oxidačný/nitračný stres myokardu, zápaly a bunkovú smrť u diabetickej srdca (v prvej sérii experimentov boli 1-týždňové diabetickej myši liečené CBD 1, 10 alebo 20 mg/kg intraperitoneálnymi injekciami počas 11 týždňov; v druhej sade experimentov bolo 8 týždňov diabetickej myši liečených CBD počas 4 týždňov) (obrázok 2 ,stôl 1) (117). Tieto účinky boli sprostredkované zníženou intracelulárnou adhéznou molekulou 1 (ICAM-1), vaskulárnou bunkovou adhéznou molekulou 1 (VCAM-1) a expresiou TNF- α , ako aj zníženou mitogénom aktivovanou proteínkinázou (MAPK) a jadrovým faktorom- κ B (aktivácia NF κ B). Okrem toho CBD zoslabilo zvýšenú tvorbu ROS (reaktívne formy kyslíka) a bunkovú smrť v ľudských kardiomyocytoch vyvolanú vysokou glukózou (117). Tieto zistenia zdôrazňujú úlohu CBD pri prevencii alebo liečbe diabetickej komplikácií.

Záver

Nadváha, inzulínová rezistencia a obezita sa stali hlavnými zdravotnými problémami na celom svete. Vyššie uvedené poruchy sú charakterizované nadmerným alebo abnormálnym hromadením tuku a sú hlavnými rizikovými faktormi mnohých chronických ochorení, ako sú kardiovaskulárne ochorenia, cukrovka a rakovina. V súčasnosti je to nepychotropná zložka Cannabis sativa—CBD je v centre záujmu vďaka svojim osvedčeným protizápalovým, antioxidantným, antikonvulzívnym, antipsychotickým a potenciálnym vlastnostiam proti obezite. Mnohé štúdie ukázali, že CBD ovplyvňuje metabolizmus lipidov aj glukózy prostredníctvom pôsobenia na rôzne receptory, ako aj na niekoľko metabolitov. Z existujúcich údajov môžeme konštatovať, že CBD má sľubný potenciál ako terapeutické činidlo a môže byť účinné pri zmierňovaní symptómov inzulínovej rezistencie, cukrovky 2. typu a metabolického syndrómu.

Referencie

1. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* (2006) 147(Suppl. 1):S163–71. 10.1038/sj.bjp.0706406 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther.* (2012) 133:79–97. 10.1016/j.pharmthera.2011.09.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab.* (2013) 17:475–90. 10.1016/j.cmet.2013.03.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Lu HC, MacKie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry.* (2016) 79:516–25. 10.1016/j.biopsych.2015.07.028 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Di Marzo V. Endocannabinoids: synthesis and degradation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* (2006) 160:1–24. 10.1007/112_0505 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics.* (2015) 12:692–8. 10.1007/s13311-015-0374-6 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Wang J, Ueda N. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* (2009) 89:112–9. 10.1016/j.prostaglandins.2008.12.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *AAPS J.* (2006) 8:E298. 10.1007/BF02854900 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab.* (2015) 26:524–537. 10.1016/j.tem.2015.07.007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Engeli S, Jordan J. The endocannabinoid system: body weight and metabolic regulation. *Clin Cornerstone.* (2007) 8(Suppl 4):S24–35. 10.1016/S1098-3597(06)80041-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* (2006) 58:389–462. 10.1124/pr.58.3.2 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Brusco A, Tagliaferro PA, Saez T, Onaivi ES. Ultrastructural localization of neuronal brain CB2 cannabinoid receptors. *Ann N Y Acad Sci.* (2008) 1139:450–7. 10.1196/annals.1432.037 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. . Cannabinoid CB2 receptors: Immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* (2006) 1071:10–23. 10.1016/j.brainres.2005.11.035 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Clark TM, Jones JM, Hall AG, Tabner SA, Kmiec RL. Theoretical explanation for reduced body mass index and obesity rates in cannabis users . *Cannabis Cannabinoid Res.* (2018) 3:259–71. 10.1089/can.2018.0045 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. Di Marzo V, Silvestri C. Lifestyle and metabolic syndrome: contribution of the endocannabinoidome. *Nutrients*. (2019) 11:1–24. 10.3390/nu11081956 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Ramer R, Schwarz R, Hinz B. Modulation of the endocannabinoid system as a potential anticancer strategy. *Front Pharmacol*. (2019) 10:430. 10.3389/fphar.2019.00430 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Veilleux A, Di Marzo V, Silvestri C. The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. (2019) 19:117. 10.1007/s11892-019-1248-9 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*. (2017) 22:105–110. 10.1016/j.drudis.2016.08.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. (2008) 153:199–215. 10.1038/sj.bjp.0707442 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. . Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. (2017) 175:133–50. 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*. (2001) 22:565–72. 10.1016/S0165-6147(00)01805-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Morales P, Reggio PH. An update on non-CB 1, non-CB 2 cannabinoid related G-protein-coupled receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*. (2017) 2:265–73. 10.1089/can.2017.0036 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Thorens B. Sensing of glucose in the brain. *Handb Exp Pharmacol*. (2012). 209:277–94. 10.1007/978-3-642-24716-3_12 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Lauckner JE, Jensen JB, Chen H-Y, Lu H-C, Hille B, Mackie K. GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2008) 105:2699–704. 10.1073/pnas.0711278105 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Barann M, Molderings G, Brüss M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT_{3A} receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol*. (2002) 137:589–96. 10.1038/sj.bjp.0704829 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. . Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol*. (2011) 163:1479–94. 10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. De Petrocellis L, Orlando P, Moriello AS, Aviello G, Stott C, Izzo AA, et al. . Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol*. (2012) 204:255–66. 10.1111/j.1748-1716.2011.02338.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

28. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci.* (2019) 11:1–15. 10.3389/fnmol.2018.00487 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Gallant M, Odei-Addo F, Frost CL, Levendal R-A. Biological effects of THC and a lipophilic cannabis extract on normal and insulin resistant 3T3-L1 adipocytes. *Phytomedicine.* (2009) 16:942–9. 10.1016/j.phymed.2009.02.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Cluny NL, Keenan CM, Reimer RA, Le Foll B, Sharkey KA. Prevention of diet-induced obesity effects on body weight and gut microbiota in mice treated chronically with Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0144270. 10.1371/journal.pone.0144270 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* (2008) 51:1356–67. 10.1007/s00125-008-1048-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* (2009) 30:515–27. 10.1016/j.tips.2009.07.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? a systematic review. *Br J Pharmacol.* (2015) 172:737–53. 10.1111/bph.12944 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Cascio MG, Zamberletti E, Marini P, Parolaro D, Pertwee RG. The phytocannabinoid, δ^9 -tetrahydrocannabinol, can act through 5-HT_{1A} receptors to produce antipsychotic effects. *Br J Pharmacol.* (2015) 172:1305–18. 10.1111/bph.13000 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Wargent ET, Zaibi MS, Silvestri C, Hislop DC, Stocker CJ, Stott CG, et al. The cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THCV) ameliorates insulin sensitivity in two mouse models of obesity. *Nutr Diabetes.* (2013) 3:e68 10.1038/nutd.2013.9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Silvestri C, Paris D, Martella A, Melck D, Guadagnino I, Cawthorne M, et al. . Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *J Hepatol.* (2015) 62:1382–90. 10.1016/j.jhep.2015.01.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, et al. . Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care.* (2016) 39:1777–86. 10.2337/dc16-0650 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH. XL.—Charas. the resin of Indian hemp. *J Chem Soc Trans.* (1896) 69:539–46. 10.1039/CT8966900539 [CrossRef] [Google Scholar]
39. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* (2016) 7:19. 10.3389/fpls.2016.00019 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology.* (2012) 223:117–29. 10.1007/s00213-012-2697-x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. *Front Pharmacol.* (2017) 8:422. 10.3389/fphar.2017.00422 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Hill TDM, Cascio M-G, Romano B, Duncan M, Pertwee RG, Williams CM, et al. . Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol.* (2013) 170:679–92. 10.1111/bph.12321 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Anavi-Goffer S, Baillie G, Irving AJ, Gertsch J, Greig IR, Pertwee RG, et al. . Modulation of I- α -Lysophosphatidylinositol/GPR55 Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) signaling by cannabinoids. *J Biol Chem.* (2012) 287:91–104. 10.1074/jbc.M111.296020 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. De Meijer EPM, Hammond KM. The inheritance of chemical phenotype in cannabis sativa L. (II): cannabigerol predominant plants. *Euphytica.* (2005) 145:189–98. 10.1007/s10681-005-1164-8 [CrossRef] [Google Scholar]
45. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. . Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of cannabis sativa plants from different chemotypes. *J Nat Prod.* (2016) 79:324–31. 10.1021/acs.jnatprod.5b00949 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Navarro G, Varani K, Reyes-Resina I, Sánchez de Medina V, Rivas-Santisteban R, Sánchez-Carnerero Callado C, et al. . Cannabigerol action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1–CB2 heteroreceptor complexes. *Front Pharmacol.* (2018) 9:632. 10.3389/fphar.2018.00632 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, Ross RA, Pertwee RG. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT1A receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* (2010) 159:129–41. 10.1111/j.1476-5381.2009.00515.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Brierley DI, Samuels J, Duncan M, Whalley BJ, Williams CM. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology.* (2016) 233:3603–13. 10.1007/s00213-016-4397-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Rosenthaler S, Pöhn B, Kolmanz C, Nguyen Huu C, Krewenka C, Huber A, et al. Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. *Neurotoxicol Teratol.* (2014) 46:49–56. 10.1016/j.ntt.2014.09.003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. De Meijer EPM, Hammond KM, Micheler M. The inheritance of chemical phenotype in cannabis sativa L. (III): variation in cannabichromene proportion. *Euphytica.* (2009) 165:293–311. 10.1007/s10681-008-9787-1 [CrossRef] [Google Scholar]
51. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol.* (2015) 172:4790–805. 10.1111/bph.13250 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. *Molecules.* (2019) 24:E1459. 10.3390/molecules24081459 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: a promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neurosci Ther.* (2009) 15:65–75. 10.1111/j.1755-5949.2008.00065.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett.* (2011) 490:82–4. 10.1016/j.neulet.2010.12.031 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Liu J, Zhou L, Xiong K, Godlewski G, Mukhopadhyay B, Tam J, et al. . Hepatic cannabinoid receptor-1 mediates diet-induced insulin resistance via inhibition of insulin signaling and clearance in mice. *Gastroenterology.* (2012) 142:1218–28.e1. 10.1053/j.gastro.2012.01.032 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res.* (2005) 30:1037–43. 10.1007/s11064-005-6978-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* (2016) 173:1899–910. 10.1111/bph.13497 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna GI, Latina V, de Filippis D, et al. . Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS ONE.* (2011) 6:e28668. 10.1371/journal.pone.0028668 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Hegde VL, Singh UP, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Critical role of mast cells and peroxisome proliferator-activated receptor γ in the induction of myeloid-derived suppressor cells by marijuana cannabidiol in vivo. *J Immunol.* (2015) 194:5211–22. 10.4049/jimmunol.1401844 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res.* (2007) 2007:95974. 10.1155/2007/95974 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2006) 26:28–40. 10.1161/01.ATV.0000191663.12164.77 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Izzo AA, Piscitelli F, Capasso R, Aviello G, Romano B, Borrelli F, et al. . Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol.* (2009) 158:451–61. 10.1111/j.1476-5381.2009.00183.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanuš LO. Cannabidiol - recent advances. *Chem Biodivers.* (2007) 4:1678–92. 10.1002/cbdv.200790147 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Wierucka-Rybak M, Wolak M, Bojanowska E. The effects of leptin in combination with a cannabinoid receptor 1 antagonist, AM 251, or cannabidiol on food intake and bodyweight in rats fed a high-fat or a free-choice high sugar diet. *J Physiol Pharmacol.* (2014) 65:487–96. [PubMed] [Google Scholar]
65. Riedel G, Fadda P, McKillop-Smith S, Pertwee RG, Platt B, Robinson L. Synthetic and plant-derived cannabinoid receptor antagonists show hypophagic properties in fasted and non-fasted mice. *Br J*

- Pharmacol. (2009) 156:1154–66. 10.1111/j.1476-5381.2008.00107.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Wiley JL, Burston JJ, Leggett DC, Alekseeva OO, Razdan RK, Mahadevan A, et al. CB 1 cannabinoid receptor-mediated modulation of food intake in mice. *Br J Pharmacol.* (2005) 145:293–300. 10.1038/sj.bjp.0706157 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, et al. . Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2018) 89:741–53. 10.1136/jnnp-2017-317168 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Pickrell WO, Robertson NP. Cannabidiol as a treatment for epilepsy. *J Neurol.* (2017) 264:2506–8. 10.1007/s00415-017-8663-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. White CM. A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J Clin Pharmacol.* (2019) 59:923–34. 10.1002/jcph.1387 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. . Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* (2016) 15:270–8. 10.1016/S1474-4422(15)00379-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TDM, Hill AJ, Weston SE, et al. . Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure.* (2012) 21:344–52. 10.1016/j.seizure.2012.03.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily practice managing resistant multiple sclerosis spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray: a systematic review of observational studies. *J Cent Nerv Syst Dis.* (2019) 11:117957351983199. 10.1177/1179573519831997 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. . Cannabidiol in patients with lennox-gastaut syndrome: interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia.* (2019) 60:419–28. 10.1111/epi.14670 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. . Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in dravet syndrome. *Neurology.* (2018) 90:e1204–11. 10.1212/WNL.0000000000005254 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Adela Hruby, Frank B. Hu M. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics.* (2015) 33:673–89. 10.1007/s40273-014-0243-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Matias I, Belluomo I, Cota D. The fat side of the endocannabinoid system: role of endocannabinoids in the adipocyte. *Cannabis Cannabinoid Res.* (2016) 1:176–85. 10.1089/can.2016.0014 [CrossRef] [Google Scholar]
77. Tripathi YB, Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. *Front Immunol.* (2012) 3:240. 10.3389/fimmu.2012.00240 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Aldrich CK. Mechanisms and management of obesity. *Med Clin North Am.* (1963) 47:77–84. 10.1016/S0025-7125(16)33621-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Vettor R, Pagano C. The role of the endocannabinoid system in lipogenesis and fatty acid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2009) 23:51–63. 10.1016/j.beem.2008.10.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Shrestha N, Cuffe JSM, Hutchinson DS, Headrick JP, Perkins A V, McAinch AJ, et al. . Peripheral modulation of the endocannabinoid system in metabolic disease. *Drug Discov Today.* (2018) 23:592–604. 10.1016/j.drudis.2018.01.029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Gruden G, Barutta F, Kunos G, Pacher P. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *Br J Pharmacol.* (2016) 173:1116–27. 10.1111/bph.13226 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Rosenson RS. Role of the endocannabinoid system in abdominal obesity and the implications for cardiovascular risk. *Cardiology.* (2009) 114:212–25. 10.1159/000230691 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
83. Silvestri C, Ligresti A, Di Marzo V. Peripheral effects of the endocannabinoid system in energy homeostasis: adipose tissue, liver and skeletal muscle. *Rev Endocr Metab Disord.* (2011) 12:153–62. 10.1007/s11154-011-9167-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. . Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006) 91:3171–80. 10.1210/jc.2005-2679 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong W, et al. . Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest.* (2008) 118:3160–9. 10.1172/JCI34827 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Blüher M, Engeli S, Klötting N, Berndt J, Fasshauer M, Bátkai S, et al. . Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes.* (2006) 55:3053–60. 10.2337/db06-0812 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Côté M, Matias I, Lemieux I, Petrosino S, Alméras N, Després JP, et al. . Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes.* (2007) 31:692–9. 10.1038/sj.ijo.0803539 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Lu D, Dopart R, Kendall DA. Controlled downregulation of the cannabinoid CB1 receptor provides a promising approach for the treatment of obesity and obesity-derived type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones.* (2016) 21:1–7. 10.1007/s12192-015-0653-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Sarzani R, Bordicchia M, Marcucci P, Bedetta S, Santini S, Giovagnoli A, et al. . Altered pattern of cannabinoid type 1 receptor expression in adipose tissue of dysmetabolic and overweight patients. *Metabolism.* (2009) 58:361–7. 10.1016/j.metabol.2008.10.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Azar S, Sherf-Dagan S, Nemirovski A, Webb M, Raziel A, Keidar A, et al. . Circulating endocannabinoids are reduced following bariatric surgery and associated with improved metabolic homeostasis in humans. *Obes Surg.* (2019) 29:268–76. 10.1007/s11695-018-3517-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. . Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* (2005) 115:1298–305. 10.1172/JCI200523057 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Kimberly WT, O'Sullivan JF, Nath AK, Keyes M, Shi X, Larson MG, et al. . Metabolite profiling identifies anandamide as a biomarker of nonalcoholic steatohepatitis. *JCI Insight.* (2017) 2:e92989. 10.1172/jci.insight.92989 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Zelber-Sagi S, Azar S, Nemirovski A, Webb M, Halpern Z, Shibolet O, et al. . Serum levels of endocannabinoids are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Obesity.* (2017) 25:94–101. 10.1002/oby.21687 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. . SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett.* (1994) 350:240–4. 10.1016/0014-5793(94)00773-X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB 1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol.* (2004) 143:520–3. 10.1038/sj.bjp.0705968 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Trillou CR, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* (2003) 284:345–53. 10.1152/ajpregu.00545.2002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Després JP, Ross R, Boka G, Alméras N, Lemieux I. Effect of rimonabant on the high-triglyceride/low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat the ADAGIO-lipids trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2009) 29:416–23. 10.1161/ATVBAHA.108.176362 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. 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. 10.1016/S0140-6736(05)66374-X [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Hollander PA, Amod A, Litwak LE, Chaudhari U. Effect of rimonabant on glycemic control in insulin-treated type 2 diabetes: the ARPEGGIO trial. *Diabetes Care.* (2010) 33:605–7. 10.2337/dc09-0455 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Bermudez-Silva FJ, Viveros MP, McPartland JM, Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: the end or a new beginning? *Pharmacol Biochem Behav.* (2010) 95:375–82. 10.1016/j.pbb.2010.03.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Cluny NL, Vemuri VK, Chambers AP, Limebeer CL, Bedard H, Wood JT, et al. A novel peripherally restricted cannabinoid receptor antagonist, AM6545, reduces food intake and body weight, but does not cause malaise, in rodents. *Br J Pharmacol.* (2010) 161:629–42. 10.1111/j.1476-5381.2010.00908.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Tam J, Cinar R, Liu J, Godlewski G, Wesley D, Szanda G, et al. . Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell Metab.* (2013) 16: 167–79. 10.1016/j.cmet.2012.07.002 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. Knani I, Earley BJ, Udi S, Nemirovski A, Hadar R, Gammal A, et al. . Targeting the endocannabinoid/CB1 receptor system for treating obesity in Prader–Willi syndrome. *Mol Metab.* (2016) 5:1187–99. 10.1016/j.molmet.2016.10.004 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Tam J, Vemuri VK, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay B, Godlewski G, et al. . Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest.* (2010) 120:2953–66. 10.1172/JCI42551 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis.* (2010) 42:320–30. 10.1016/j.dld.2010.01.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Dasarathy S, Yang Y, McCullough AJ, Marczewski S, Bennet S. Elevated hepatic fatty acid oxidation, high plasma fibroblast growth factor 21, and fasting bile acids in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (2013) 23:382–8. 10.1097/MEG.0b013e328345c8c7 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. . Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* (2001) 120:1183–92. 10.1053/gast.2001.23256 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Croci I, Byrne NM, Choquette S, Hills AP, Chachay VS, Clouston AD, et al. . Whole-body substrate metabolism is associated with disease severity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* (2013) 62:1625–33. 10.1136/gutjnl-2012-302789 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Kotronen A, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Bergholm R, Frayn KN, Fielding BA, et al. . Liver fat and lipid oxidation in humans. *Liver Int.* (2009) 29:1439–46. 10.1111/j.1478-3231.2009.02076.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. André A, Gonthier MP. The endocannabinoid system: its roles in energy balance and potential as a target for obesity treatment. *Int J Biochem Cell Biol.* (2010) 42:1788–801. 10.1016/j.biocel.2010.06.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al. . Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* (2015) 36:277–96. 10.1016/j.tips.2015.02.008 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanchian G, et al. . Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med.* (2011) 50:1368–81. 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.021 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Parray HA, Yun JW. Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem.* (2016) 416:131–9. 10.1007/s11010-016-2702-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Bermúdez-Silva FJ, Suárez J, Baixeras E, Cobo N, Bautista D, Cuesta-Muñoz AL, et al. . Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia.* (2008) 51:476–87. 10.1007/s00125-007-0890-y [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

115. Juan-Picó P, Nadal A, Javier Díaz-Molina F, Ripoll C, Javier Bermúdez-Silva F, Fuentes E, et al. . Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium*. (2005) 39:155–62. 10.1016/j.ceca.2005.10.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. . Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. (2006) 39:143–51. 10.1080/08916930500356674 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, et al. . Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. (2010) 56:2115–25. 10.1016/j.jacc.2010.07.033 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Durst R, Danenberg H, Gallily R, Mechoulam R, Meir K, Grad E, et al. . Cannabidiol, a nonpsychoactive cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am J Physiol Circ Physiol*. (2007) 293:H3602–7. 10.1152/ajpheart.00098.2007 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Wang Y, Mukhopadhyay P, Cao Z, Wang H, Feng D, Haskó G, et al. . Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Sci Rep*. (2017) 7:12064. 10.1038/s41598-017-10924-8 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Mehrpouya-Bahrami P, Chitrala KN, Ganewatta MS, Tang C, Murphy EA, Enos RT, et al. . Blockade of CB1 cannabinoid receptor alters gut microbiota and attenuates inflammation and diet-induced obesity. *Sci Rep*. (2017) 7:15645. 10.1038/s41598-017-15154-6 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Starowicz KM, Cristino L, Matias I, Capasso R, Racioppi A, Izzo AA, et al. . Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity*. (2008) 16:553–65. 10.1038/oby.2007.106 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Zhang LL, Liu DY, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J, et al. . Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res*. (2007) 100:1063–70. 10.1161/01.RES.0000262653.84850.8b [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic Med Chem*. (2015) 23:1377–85. 10.1016/j.bmc.2015.01.059 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Ramlugon S, Levendal R-A, Frost CL. Time-dependent effect of phytocannabinoid treatments in fat cells. *Phyther Res*. (2018) 32:1080–9. 10.1002/ptr.6047 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Chandra R, Liddle RA. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. (2009) 25:441–6. 10.1097/MOG.0b013e32832e9c41 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Levendal R-A, Schumann D, Donath M, Frost CL. Cannabis exposure associated with weight reduction and β -cell protection in an obese rat model. *Phytomedicine*. (2012) 19:575–82. 10.1016/j.phymed.2012.02.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Harasim E, Stępek T, Konstantynowicz-Nowicka K, Baranowski M, Górski J, Chabowski A. Myocardial lipid profiling during time course of high fat diet and its relationship to the expression of

fatty acid transporters. *Cell Physiol Biochem.* (2015) 37:1147–58. 10.1159/000430238 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

128. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* (2007) 17:319–26. 10.1016/j.numecd.2006.07.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]