

Maurycy Pawlak, Łukasz Łaczmański, Andrzej Milewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Rola układu endokannabinoidowego i polimorfizmów genu *CNR1* w powstawaniu otyłości

The role of the endocannabinoid system and polymorphisms of *CNR1* gene in obesity development

STRESZCZENIE

Otyłość jest jedną z chorób, które w dzisiejszych czasach określane są mianem epidemii. Wśród licznych czynników uczestniczących w jej rozwoju wymieniane jest także podłoże genetyczne. Jednym z genów, którego polimorfizmy mogą wpływać na wzrost ryzyka występowania otyłości jest gen receptora endokannabinoidowego (*CNR1*). Koduje on receptory CB1, które są głównym składnikiem funkcjonalnym układu endokannabinoidowego uważanego za istotne ogniwo w regulacji homeostazy energetycznej organizmu. Opisano liczne związki między nosicielstwem polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) genu *CNR1* a zwiększonym spożyciem pokarmów, obwodem talii, wskaźnikiem masy ciała (BMI) i występowaniem zespołu metabolicznego. W pracy przedstawiono przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu układu endokannabinoidowego i polimorfizmów genu *CNR1* na powstawanie otyłości.

Słowa kluczowe: gen *CNR1*, układ endokannabinoidowy, otyłość, polimorfizm

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 3, 192–196

Adres do korespondencji: mgr Maurycy Pawlak
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich
Pracownia Endokrynologii Molekularnej
ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
tel.: 71 784 25 58; faks 71 327 09 57
e-mail: mpawlak.endo@gmail.com
Copyright © 2011 Via Medica
Nadesłano: 13.04.2011 Przyjęto do druku: 30.05.2011

ABSTRACT

Obesity is a medical condition presently considered a worldwide epidemic. Genetic basis has been reported as one of the numerous factors underlying its development. Among the genetic components, polymorphisms in cannabinoid receptor type 1 gene (*CNR1*) are known to correlate with the risk of obesity. The *CNR1* gene is encoding CB1 receptors that constitute the main functional component of the endocannabinoid system, recognized as an important link in homeostasis of body's energetic demands. Numerous correlations between certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *CNR1* and increased food consumption, waist circumference, body mass index (BMI), and metabolic syndrome have been described. We review the current state of research on the relation between *CNR1* and obesity.

Key words: *CNR1* gene, endocannabinoid system, obesity, polymorphism

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2011, vol. 7, No 3, 192–196

Wprowadzenie

Konopia siewna (*Cannabis sativa*) jest jedną z najstarszych roślin używanych w medycynie ludowej i obrzędach rytualnych prawie od 5000 lat [1]. Prowadzone liczne badania dotyczące jej właściwości i składu chemicznego umożliwiły poznanie i sklasyfikowanie w 1960 roku pierwszych dwóch związków zaliczanych do kannabinoidów, w tym delta-9-tetrahydrokannabinolu będącego jedną z najbardziej znanych substancji

psychoaktywnych [1–3]. Do grupy tej należą również kannabinol, kannabidiol, kannabicyklol oraz około 60 innych związków [1, 4].

Badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmu działania kannabinoidów doprowadziły do odkrycia w latach 90. XX wieku pierwszego receptora kannabinoidowego (CB, *cannabinoid*). Odkrycie to stało się podłożem twierdzenia, że w organizmach zwierząt i ludzi występują substancje o właściwościach zbliżonych do kannabinoidów pochodzenia roślinnego, które aktywują receptory CB. Potwierdzeniem tej hipotezy było zidentyfikowanie w 1992 roku pierwszego z endogennych ligandów dla receptorów CB [5].

Układ endokannabinoidowy

Układ endokannabinoidowy (ECS, *endocannabinoid system*) składa się z receptorów CB1 i CB2 należących do rodziny receptorów 7-transbłonowych, receptorów *non*-CB1 i *non*-CB2, ligandów tych receptorów oraz enzymów uczestniczących w syntezie, wychwytywaniu i degradacji tych ligandów [6].

Ligandami receptorów CB oprócz kannabinoidów naturalnych i syntetycznych są pochodne kwasu arachidonowego połączone z etanoloaminą lub glicerolem, takie jak anandamid, 2-arachidonyloglicerol, wirodamina, N-arachidonylodopamina oraz 2-arachidonyloglicerol eter (*anoladin-ether*) [7]. Endogenne ligandy receptorów CB ze względu na swój krótki okres półtrwania są produkowane lokalnie w odpowiedzi na zapotrzebowanie [8]. Zauważono również, że leptyna uwalniana z tkanki tłuszczowej obniża stężenie endokannabinoidów [9].

Oddziaływanie ligandów na receptory CB1 i CB2 powoduje zmianę ich konfiguracji przestrzennej, aktywację określonych podjednostek białka G, zahamowanie cykazy adenylowej i pobudzenie szlaku kinaz białkowych MAP (*mitogen-activated protein kinases*) aktywowanych mitogenem. Na skutek stymulacji kanałów potasowych dochodzi do zwiększonego wypływu potasu z komórki. Aktywacja receptorów CB powoduje także niezależne od stężenia cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) hamowanie pobudzenia kanałów wapniowych typu N i P/Q, co skutkuje zmniejszeniem napływu wapnia do komórki [7, 10–13].

Układ endokannabinoidowy uczestniczy między innymi w procesach związanych z funkcjonowaniem ośrodkowego (OUN) i autonomicznego układu nerwowego, takimi jak transmisja synaptyczna oraz modelo-

wanie połączeń między neuronami. Opisano także znaczny wpływ tego układu na koordynację tworzenia sieci neuronów w hipokampie i mózdku, za pośrednictwem których pośrednio uczestniczy on w procesach pamięci oraz koordynacji motorycznej. Wykazano również, że endokannabinoidy są przekaźnikami informacji w procesach remodelowania połączeń między neuronami oraz uczestniczą w różnicowaniu neuronów. Funkcje te zapewniają właściwy przekaz informacji w mózgu i wpływają na wiele zachowań motywacyjno-behawioralnych [14].

Receptory kannabinoidowe ECS zlokalizowane w OUN mogą hamować wydzielanie neuroprzekaźników odpowiedzialnych za odczuwanie sytości i wpływających na nastrój, takich jak: serotonina, noradrenalina, kortykoliberyna, kwas glutaminowy i kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*). Ich działanie jest analogiczne do neuroprzekaźników wstecznych i polega na presynaptycznym hamowaniu wydzielania neurotransmitera [15].

Układ endokannabinoidowy pełni istotną funkcję w zapewnieniu homeostazy energetycznej organizmu, wpływając na regulację łaknienia przez OUN. Receptory CB1 zlokalizowane są w podwzgórzu (okolice jądra łukowatego, jądra brzuszno medialnego, jądra przykomorowego i regionu bocznego podwzgórza) i odpowiadają za stymulację apetytu związaną z reakcją na głodzenie [16]. Zaobserwowano także synergizm ECS z układem opioidowym w mechanizmie regulacji łaknienia. Przypuszcza się, że kooperacja obu układów przejawia się przez oddziaływanie w okolicy jądra przykomorowego w podwzgórzu [16, 17].

Aktywacja receptorów CB1 zlokalizowanych w regionach hipokampa i jądra półleżącego powoduje zwiększone spożycie pokarmów o specyficznych walorach smakowych. Ten aspekt działania endokannabinoidów związany jest z układem motywacji i nagrody [9, 18].

Dzięki działaniu obwodowemu i obecności receptorów CB w przewodzie pokarmowym zachodzi interakcja z wydzielaniem greliny oraz hamowanie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit [19, 20]. Układ endokannabinoidowy bierze udział również w nasileniu procesów lipogenezy i adipogenezy przez aktywację lipazy lipoproteinowej [21].

Podobny wpływ na przyjmowanie pokarmu wywierają także egzogenne kannabinoidy, takie jak tetrahydrokannabinol, anandamid i 2-arachidonyloglicerol [22]. Układ endokannabinoidowy jest ponadto zaangażowany w regulację funkcji układu endokrynnego, hamując i stymulując czynności osi podwzgórze–przysadka–gruczoły w odpowiedzi na krótko- i długotrwały stres [23, 24].

Układ endokannabinoidowy wpływa na percepcję, odczuwanie bólu oraz zachodzące w siatkówce procesy związane z przetwarzaniem obrazu [22]. Bierze także udział w regulacji procesów proliferacji, adhezji i apoptozy komórkowej oraz współuczestniczy w procesach kościotworzenia, odporności komórkowej i humoralnej (obwodowe receptory CB2, na powierzchni limfocytów T i B oraz monocytów) [8, 25].

Receptor kannabinoidowy typu 1 (CB1)

Podział receptorów endokannabinoidowych związany jest przede wszystkim z miejscem ich występowania w organizmie. Występujące w OUN (podwzgórze, jądrach pnia mózgu, układzie limbicznym) receptory CB1 są nazywane również centralnymi. Jednak ich obecność wykazano również obwodowo w komórkach takich narządów, jak: jajowody, macica, tkanka tłuszczowa, mięśnie, wątroba, płuca, serce i pęcherz moczowy [6, 26].

Receptor CB1 zbudowany jest z 472 aminokwasów i kodowany przez gen receptora endokannabinoidowego typu 1 (*CNR1*, *cannabinoid receptor 1*) [27]. Jego charakterystyczną cechą jest konserwatyzm ewolucyjny. Wykazano, że podobieństwo sekwencji aminokwasowej u ludzi, myszy i szczurów waha się w granicach 97–99% [22]. Aktywacja receptora CB stymuluje apetyt oraz ma działanie przeciwwymiotne, przeciwbólowe i uspakajające [28].

W ostatnich latach odkryto kilka substancji chemicznych będących selektywnymi antagonistami receptora CB1 (np. rimonabant), z którymi wiązano duże nadzieje w aspekcie leczenia otyłości. Wstępne wyniki badań ujawniły korzystne efekty metaboliczne działania antagonistów receptorów CB, w tym między innymi hamowanie łaknienia i indukcję ekspresji genu adiponektyny [29]. Testy kliniczne obejmujące grupę ponad 6000 osób z otyłością wykazały, że 12-miesięczne stosowanie rimonabantu prowadziło do spadku masy ciała o około 5% w przypadku 67% pacjentów i 10% u 37% badanych osób [16]. Jednak mimo obiecujących wyników badań wprowadzony do praktyki klinicznej rimonabant został wycofany z użycia w 2008 roku niedługo po rejestracji, ponieważ powodował istotne klinicznie objawy depresyjne [29, 30].

Rola genu *CNR1* w rozwoju otyłości

Obecnie uważa się, że w rozwoju otyłości — obok czynników środowiskowych — uczestniczą również

predyspozycje genetyczne. Jednym z genów, którego polimorfizmy mogą wpływać na rozwój otyłości jest gen *CNR1*, który jest zlokalizowany na chromosomie 6 w miejscu 6p14-q15. W skład genu wchodzi dwa egzony, między którymi znajduje się intron złożony z około 2000 par zasad. Pierwszy egzon jest zbudowany ze 120 par zasad i zawiera na końcu 5' obszar niepodlegający translacji (5' UTR, 5' *untranslated region*). Przyjmuje się, że egzon ten spełnia funkcję regulatorową, natomiast drugi z egzonów koduje całą strukturę proteinową receptora CB1. Ze względu na możliwość alternatywnego wycięcia intronów i obróbki pre-mRNA (*splicing*) genu *CNR1* ekspresjonowane są dwie izoformy receptora CB1 (CB1a z częstością poniżej 10% i CB1). Izoformy różnią się między sobą kolejnością występowania poszczególnych aminokwasów w domenie zewnątrzkomórkowej [12].

Według bazy *The National Center for Biotechnology Information* (NCBI) zsekwencjonowano 1973 polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*) genu *CNR1* [31]. Badania przeprowadzone w populacjach europejskiej, amerykańskiej, japońskiej i chińskiej wykazały, że polimorfizmy genu *CNR1* są związane z masą ciała, dystrybucją tkanki tłuszczowej, zaburzeniami metabolicznymi i wydatkiem energetycznym organizmu [32–39].

Polimorfizmy genu *CNR1* a wskaźnik masy ciała

Badania przeprowadzone w populacji szwajcarskiej w grupie 865 otyłych mężczyzn wykazały związek między polimorfizmem rs806381 allelu G genu *CNR1* oraz polimorfizmem rs2023239 allelu T a wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*). Heterozygoty GG charakteryzowały się najwyższymi wartościami BMI, heterozygoty GC wyższymi niż homozygoty CC. Analogiczne wyniki uzyskano w grupie 1780 dorosłych Duńczyków. Również w populacji francuskiej wykazano związek między polimorfizmem rs806381 allelu G genu *CNR1* a wartością indeksu BMI [32].

Przytoczone wyniki wskazują więc na istnienie istotnej korelacji między badanymi polimorfizmami a BMI u osób dorosłych. Natomiast wyniki badań dotyczące związków polimorfizmów genu *CNR1* z otyłością przeprowadzone u dzieci przyniosły mniej jednoznaczne rezultaty. U dzieci i młodzieży dotychczas oceniano 7 polimorfizmów genu *CNR1*: rs9353527, rs754387, rs645467, rs806379, rs1535255, rs2023239, rs1049353. W populacji niemieckich dzieci początkowo nie zaobserwowano związku między polimorfizmami genu *CNR1* a BMI. Natomiast w późniejszych badaniach

wykazano większą częstość występowania polimorfizmu rs1049353 allelu A genu *CNR1* w powiązaniu z otyłością. Jednak ostateczna analiza, oparta na ocenie genotypów AA i GG oraz AG przeprowadzona wśród 235 rodzin posiadających co najmniej dwójkę otyłych dzieci, nie potwierdziła związku między występowaniem polimorfizmów genu *CNR1* a otyłością u dzieci [33]. Podobny rezultat uzyskano w badaniach przeprowadzonych w populacji dzieci francuskich [34].

Powyższe wyniki badań sugerują, że rola polimorfizmów genu *CNR1* w rozwoju otyłości u dzieci jest wątpliwa. Na powstawanie otyłości u dzieci mogą wpływać inne czynniki genetyczne lub środowiskowe. Różnice w wynikach badań prowadzonych w populacji dzieci i dorosłych mogą być spowodowane między innymi przez różny zestaw badanych polimorfizmów. Innym czynnikiem może być wiek badanych osób, a w związku z tym — różnica w dominujących szlakach metabolicznych. Obecny stan wiedzy nie pozwala, niestety, jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy polimorfizmy genu *CNR1* mogą wraz z wiekiem zwiększać ryzyko powstania otyłości.

Polimorfizmy rs1270071, rs806368, rs806381, rs1049353 genu *CNR1* a dystrybucja tkanki tłuszczowej

Badania oceniające związek między polimorfizmami rs1270071 (3813 A/G) i rs806368 (4895 A/G) a obwodem talii przeprowadzono we Włoszech w grupie 930 mężczyzn. Nie wykazano związku między polimorfizmem rs806386 a obwodem talii, natomiast zależność ta występuje w przypadku polimorfizmu rs1270071. W badaniach przeprowadzonych w populacji angielskiej w grupie 216 mężczyzn stwierdzono związek między obwodem talii a występowaniem obydwu typów polimorfizmów [35].

Wśród heterozygotycznych i homozygotycznych nosicieli polimorfizmu rs1049353 allelu G obserwowano zwiększone gromadzenie się tkanki tłuszczowej wiseralnej oraz międzymięśniowej w okolicy ud i pośladków. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych w populacji duńskiej, gdzie dodatkowo stwierdzono, że ten typ dystrybucji tkanki tłuszczowej jest istotnie bardziej nasilony u homozygot niż u heterozygot [34, 35].

Związek polimorfizmów rs806370, rs806369, rs806368, rs806366 genu *CNR1* ze stężeniami lipidów

Wyniki badań przeprowadzonych w populacji 1560 osób (w tym 261 rodzin) wykazały związek między

polimorfizmami genu *CNR1* a zaburzeniami lipidowymi. Polimorfizm rs806370 był związany z niskimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) a polimorfizmy rs806369, rs806368 i rs806366 — z podwyższonymi stężeniami cholesterolu całkowitego i triglicerydów. Podobne wyniki uzyskano w grupie 645 osób (168 mężczyzn i 477 kobiet) z otyłością olbrzymią wyselekcjonowanych w *Marshfield Clinic Personalized Medicine Research Project* [36, 37].

Wpływ polimorfizmu rs1049353 genu *CNR1* na rozwój zespołu metabolicznego

Wyniki badań przeprowadzonych w Chinach w grupie 382 osób wykazały związek między polimorfizmem rs1049353 genu *CNR1* a występowaniem zaburzeń zaliczanych do zespołu metabolicznego [37, 38].

Rezultat badań wskazuje na wpływ polimorfizmów genu *CNR1* na predyspozycje genetyczne do wystąpienia zespołu metabolicznego. Związany jest on ściśle z rolą, jaką ECS odgrywa w organizmie. Zespół metaboliczny diagnozuje się w przypadku wspólnego wystąpienia zaburzeń — nadmiernego obwodu pasa oraz: podwyższonych stężeń lipoprotein, ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy na czczo [39]. Wskaźniki te (obwód pasa, BMI, stężenie lipoprotein) korelują z nosicielstwem określonych SNP polimorfizmów genu *CNR1*, które, współwystępując, mogą być dodatkowym czynnikiem w powstaniu zespołu metabolicznego.

Podsumowanie

Odkrycie oraz poznanie ECS było ważnym krokiem w zrozumieniu podłoża i próbie leczenia otyłości. Wstępne wyniki wskazujące na skuteczne działanie antagonistów receptora CB1, w tym rimonabantu, spowodowały rosnące zainteresowanie genem *CNR1* oraz jego mutacjami.

W pracy przedstawiono wyniki badań dotyczące zależności między określonymi polimorfizmami genu *CNR1* a powstawaniem otyłości. W związku z występowaniem licznych SNP i możliwości ich współwystępowania zaprezentowano wybrany fragment badań.

Przytoczone wyniki ujawniają istotne powiązanie między wybranymi SNP genu *CNR1* a powstawaniem otyłości u osób dorosłych. Wskazuje to na ważną rolę ECS w zapewnieniu równowagi energetycznej organizmu. Na podstawie przytoczonych badań możliwe jest również dostrzeżenie różnic wynikających z nosicielstwa określonych układów polimorfizmów. Prawidłowo-

wość ta może wynikać z różnic w ekspresji oraz miejsca występowania SNP w genie *CNR1*. Ekspresją określonego SNP genu przekłada się na zmianę w budowie receptora. Zmienione miejsce w zależności od występowania w obrębie określonej domeny ujawnia mocniejszy lub słabszy efekt fenotypowy. Wpływa to na prawidłową aktywność receptora CB1 i może doprowadzić do zaburzeń w ECS.

W związku z istnieniem zależności między występowaniem polimorfizmów genu *CNR1* a powstawaniem otyłości ważne jest prowadzenie dalszych badań umożliwiających poznanie jak najszerszego wpływu SNP na zaburzenia gospodarki energetycznej organizmu. Przemawiają za tym również obiecujące wyniki badań klinicznych antagonistów receptorów ECS.

Piśmiennictwo

1. ElSohly M., Slade D.: Chemical constituents of marijuana: the complex of natural cannabinoids. *Life Sci.* 2005; 78: 539–548.
2. Ben Amar M.: Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *J. Ethnopharmacol.* 2006; 105: 1–25.
3. De Petrocellis L., Di Marzo V.: An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 23: 1–15.
4. Adams R., Hunt M., Clark J.H.: Structure of cannabidiol, a product isolated from the marijuana extract of Minnesota Wild Hemp. *J. Am. Chem. Soc.* 1940; 62: 196–200.
5. Begg M., Pacher P., Batkai S. i wsp.: Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol. Ther.* 2005; 106: 133–145.
6. Komorowski J., Stępień H.: Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2007; 61: 99–105.
7. Pertwee R.G., Ross R.A.: Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002; 66: 101–121.
8. Di Marzo V.: The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol. Res.* 2009; 60: 77–84.
9. Harrold J.A., Williams G.: The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br. J. Nutr.* 2003; 90: 729–734.
10. Glass M., Northup J.K.: Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB(1) and CB(2) receptors. *Mol. Pharmacol.* 1999; 56: 1362–1369.
11. Howlett A.C., Shim J.Y.: Cannabinoid receptors and signal transduction. W: Di Marzo (red.). *Cannabinoids*. Kluwer Academic/Plenum Publishers-Landes Bioscience 2004: 84–97.
12. Lutz B.: Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002; 66: 123–142.
13. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.: *Biochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005: 399–401.
14. Rodríguez De Fonseca F., Del Arco I., Bermudez-Silva F.J. i wsp.: The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* 2005; 40: 2–14.
15. Kreitzer A.C., Regehr W.G.: Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J. Neurosci.* 2001; 21: 174.
16. Kozakowski J., Zgliczyński W.: Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości. *Post. N. Med.* 2008; 3: 198–202.
17. Kulkarni-Narla A., Brown D.R.: Opioid, cannabinoid and vanilloid receptor localization on porcine cultured myenteric neurons. *Neurosci. Lett.* 2001; 308: 153–156.
18. Kirkham T.C.: Endocannabinoids in the regulation of appetite and body weight. *Behav. Pharmacol.* 2005; 16: 297–313.
19. Cota D., Marsicano G., Vicennati V. i wsp.: Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 289–301.
20. Matias I., Bisogno T., Di Marzo V.: Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: regulation of their levels and control of food intake. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 7–12.
21. Cota D., Marsicano G., Tschöp M. i wsp.: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic driver and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 423–431.
22. Rodriguez De Fonseca F., Del Arco I., Bermudez-Silva F.J. i wsp.: The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol.* 2005; 40: 2–14.
23. Pagotto U., Marsicano G., Cota D. i wsp.: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 73–100.
24. Patel S., Roelke C.T., Rademacher D.J. i wsp.: Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinol.* 2004; 145: 5431–5438.
25. Klein T.W., Newton C.A., Friedman H.: Cannabinoids and the immune system. *Pain Res. Manag.* 2001; 6: 95–100.
26. Pagano C., Pilon C., Calcagno. i wsp.: The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cell via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4810–4819.
27. Gadzicki D., Müller-Vahl K., Stuhmann M.: A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (*CNR1*) gene. *Mol. Cell. Probes* 1999; 13: 321–323.
28. Di Marzo V., Matias I.: Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 585–589.
29. Kinalska I., Siewko K.: Rymonabant — czy już nowa grupa leków metabolicznych? *Pol. Prz. Kard.* 2007; 3: 197–202.
30. Haslam D., Sattar N., Lean M.: Otyłość — czas na przebudzenie. W: Sattar N., Lean M. red. *ABC otyłości*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009: 1–4.
31. The National Center for Biotechnology Information. 17.03.2011 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.
32. Benzinou M., Chevre J.C., Ward K. i wsp.: Endocannabinoid receptor 1 gene variations increase risk for obesity and modulate body mass index in European populations. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 1916–1921.
33. Müller T.D., Reichwald K., Warmter A.K.: No evidence for an involvement of variants in the cannabinoid receptor gene (*CNR1*) in obesity in German children and adolescents. *Mol. Genet. Metab.* 2007; 90: 429–434.
34. Frost M., Nielsen T.J., Wraae K. i wsp.: Polymorphism in the endocannabinoid receptor 1 in relation to fat mass distribution. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 401–412.
35. Russo P., Strazzullo P., Cappuccio F.P. i wsp.: Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (*CNR1*) are associated with obesity phenotypes in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2382–2386.
36. Baye T.M., Zhang Y., Smith E. i wsp.: Genetic variation in cannabinoid receptor 1 (*CNR1*) is associated with derangements in lipid homeostasis, independent of body mass index. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 1647–1656.
37. Feng Q., Jiang L., Berg R. L. i wsp.: A common *CNR1* (cannabinoid receptor 1) haplotype attenuates the decrease in HDL cholesterol that typically accompanies weight gain. *PLoS One* 2010; 5: 1–10.
38. Hu W.-CH., Feng P.: G1359A polymorphism in the cannabinoid receptor-1 gene is associated with metabolic syndrome in the Chinese Han population. *Arch. Med. Res.* 2010; 41: 378–382.
39. Vitale C., Marazzi G., Volterrani M.: Metabolic syndrome. *Minerva Med.* 2006; 97: 219–229.