

Wpływ kanabinoidów na układ wydzielania wewnętrznego

Magdalena Borowska¹, Agata Czarnywojtek^{1,2}, Nadia Sawicka-Gutaj², Kosma Woliński²,
Maria T. Płazińska³, Przemysław Ł. Mikołajczak¹, Marek Ruchała²

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Kanabinoidy stanowią pochodne konopii, najbardziej aktywnym biologicznie wśród nich jest tetrahydrokannabinol (THC). Najczęściej stosowanymi narkotykami są marihuana, haszysz i olej haszyskowy. Te mieszaniny związków wywierają swój efekt poprzez interakcję z receptorami kannabinoidowymi CB1 i CB2. Receptory typu pierwszego (CB1) zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w tkance tłuszczowej oraz narządach, w tym większości gruczołów wydzielania wewnętrznego. Receptory typu drugiego (CB2) znajdują się głównie w obwodowym układzie nerwowym (obwodowe zakończenia nerwowe) oraz na powierzchni komórek układu immunologicznego. Obecnie coraz większą wagę przywiązuje się do roli endogennych ligandów oddziałujących ze wspomnianymi receptorami, jak i roli samych receptorów. Dotychczas udowodniono udział endogennych kannabinoidów w regulacji ilości przyjmowanego pokarmu, homeostazy, mają także istotny wpływ na układ wydzielania wewnętrznego, w tym aktywność przysadki, kory nadnerczy, tarczycy, trzustki i gonad. Wzajemne powiązania pomiędzy układem endokannabinoidowym i aktywnością układu wydzielania wewnętrznego może stanowić punkt uchwytu dla licznych leków, których skuteczność wykazano w przypadku leczenia niepłodności, otyłości, cukrzycy czy nawet zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: układ kannabinoidowy, endokannabinoidy, receptor CB1, układ wewnątrzwydzielniczy

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2018; 69 (6): 714–719

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Borowska M., Czarnywojtek A., Sawicka-Gutaj N., Woliński K., Płazińska M.T., Mikołajczak P.Ł., Ruchała M. The effects of cannabinoids on the endocrine system. Endokrynologia Polska 2018; 69 (6): 705–713, DOI: 10.5603/EP.a2018.0072)

Wstęp

Marihuana jest substancją psychoaktywną, stosowaną już około dwa tysiące lat przed naszą erą w Indiach i w Chinach, natomiast w Europie jej lecznicze działanie poznano dopiero w pierwszej połowie XIX wieku. Źródłem pozyskiwania marihuany są konopie siewne (*Cannabis sativa*) [1]. Ze względu na psychotropowe właściwości marihuana jest najczęściej stosowaną rekreacyjnie używką, natomiast

z uwagi na swój potencjał leczniczy (w formie pasty lub oleju z nasion) miała zastosowanie w leczeniu malarii, jaskry, zaparć, nadciśnienia, astmy oskrzelowej oraz bólów reumatycznych. Poza tym udowodniono klinicznie, że marihuana działa przeciwbólowo, przeciwłękowo i uspokajająco, przeciwwymiotnie, neuroprotekcynie oraz zwiększa apetyt („hedonistyczny aspekt jedzenia”) [1–6].

Wiadomo, że konopie zawierają około sześćdziesięciu bioaktywnych fitokannabinoidów, a najsilniej dzia-

lającym psychoaktywnym ich komponentem jest Δ^9 -tetrahydrokannabinol (Δ^9 -THC).

Klasyfikacja kannabinoidów

- Obecnie związki kannabinoidowe sklasyfikowano jako:
- kannabinoidy naturalne (pochodzące z konopi siewnych, np. Δ^9 -THC, kannabinol, kannabidiol);
 - kannabinoidy syntetyczne (CP-55940, syntetyczny analog Δ^9 THC, np. dronabinol, nabilon);
 - związki kannabinomimetyczne (aminoalkiloindole, np. WIN-55212-2);
 - endokannabinoidy (syntetyzowane w organizmie ludzi i zwierząt, pochodne kwasu arachidonowego [7]).

Endokannabinoidy

Endokannabinoidy, czyli występujące u ssaków naturalne ligandy receptorów kannabinoidowych, należą do pochodnych omega-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych [6, 8, 9]. Jak dotąd, zidentyfikowano pięć takich ligandów: anandamid (z sanskrytu *ananda* – rozkosz, AEA) [10], 2-arachidonoilglicerol (2-AG) [11, 12], eter noladyny (AG), wirodhamina, N-arachidonoilodopamina (NADA) [13–18] oraz najprawdopodobniej pochodna anadamidu – oleoylethanolamide (OEA) [19].

Endogenne kannabinoidy w organizmie człowieka przede wszystkim regulują bilans energetyczny i wpływają na pobór pokarmu [1, 3, 5, 6, 9, 20], w co zaangażowane są głównie receptory typu CB1 zlokalizowane w:

- układzie limbicznym (ocena hedonistyczna pokarmów – pobór smacznego pokarmu będącego źródłem przyjemności);
- podwzgórz (pobudzenie apetytu w odpowiedzi na krótkotrwałe głodzenie);
- przewodzie pokarmowym (integracja z działaniem greliny, hamowanie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit);
- tkance tłuszczowej (aktywacji lipazy lipoproteinowej, nasilenie procesów lipogenezy i odkładania się tłuszczu) [1, 22].

Receptory kannabinoidowe

Receptory kannabinoidowe (CB1 i CB2) należą do tak zwanych receptorów metabotropowych sprzężonych z białkiem Gi/Go, odpowiedzialnych za hamowanie aktywności cykazy adenylowej i spadek stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP oraz pobudzenie kinaz białkowych MAP [23]. Receptory te aktywują kaskadę specyficznych kinaz białkowych MAP (ERK, JNK, izoformy białka p38, ERK5) przy udziale podjednostek b, g białka Gi/Go. Należą one do tak zwanych kinaz białkowych serynowo-treoninowych o złożonym działaniu, na przykład modulują działanie zewnętrznych mitogenów, działanie pozajądrowych

onkogenów, ekspresję genów oraz podziały, różnicowanie i apoptozę komórek. Receptory CB2 są także sprzężone z białkiem Gi/Go i są zbliżone strukturalnie do receptorów CB1 – należą one do receptorów o siedmiu pętłach transbłonowych [6, 10].

Miejscom występowania receptorów CB2 są zakończenia nerwów obwodowych, powierzchnia komórek układu immunologicznego, głównie limfocytów typu B, makrofagów i monocytów oraz komórek NK (*natural killer*) [24–26]. Ponadto potwierdzono ich obecność w śledzionie i migdałkach, na komórkach hemopoetycznych i keratocytach [25, 27]. System receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2, endogennych ligandów tych receptorów oraz zespół enzymów odpowiedzialnych za syntezę i degradację tych substancji jest nazywany układem endokannabinoidowym (EKAN) [28].

Miejsca występowania receptorów kannabinoidowych w układzie endokrynym

Obecność receptorów kannabinoidowych w gruczołach wydzielania wewnętrznego została wyraźnie potwierdzona w licznych pracach badawczych. W przysadce wykazano ekspresję receptorów typu CB1 w większości komórek kortykotropowych (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), somatotropowych (GH), a także w nielicznych komórkach prolaktynowych (PRL) oraz w komórkach pęcherzykowo-gwiazdzystych [6, 22, 29–32]. Analogicznie komórki kortykotropowe, somatotropowe i prolaktynowe prezentują obecność receptorów CB1 w przypadku gruczołaków przysadki, natomiast nie stwierdza się ich ekspresji w obrębie guzów gonadotropowych [6, 29, 32]. Co więcej, wykazano, że zarówno komórki prawidłowe przysadki, jak i te pochodzące z gruczołaków, mają zdolność do biosyntezy endogennych kannabinoidów [32]. Ekspresję receptorów CB1 wykazano także w innych komórkach układu endokrynnego, m.in. w obrębie tarczycy (komórki pęcherzykowe i okołopęcherzykowe) [33], nadnerczach oraz zakończeniach nerwu błędnego, które uczestniczą w zjawiskach alimentacyjnych poprzez komórki neuroendokryne przewodu pokarmowego [34]. Natomiast neurony nerwu błędnego posiadają zarówno receptory typu 1, jak i receptory leptyny, oreksyny A i cholecystokininy (CCK) [35]. Obecność receptorów CB1 stwierdza się również w dnie żołądka. Inne tkanki związane z układem wewnątrzwydzielniczym, w których wykazano ekspresję CB1, to jajniki, jądra, macica i łożysko [1].

Endokannabinoidy a funkcje układu endokrynnego

Układ endokannabinoidowy a funkcja podwzgórza i przysadki

Wiadomo, że kannabinoidy prezentują wielokierunkowe działanie w układzie dokrewnym, nie wykluczając podwzgórza i przysadki (tab. 1). Wpływ EKAN na wydzielanie

Tabela 1. Wpływ endokannabinoidów (ECS) na układ hormonalny

Wpływ ECS na układ hormonalny	Piśmiennictwo
Dwufazowy wpływ na wydzielanie prolaktyny (PRL) wynika z bezpośredniej stymulacji receptorów CB1 znajdujących się w przysadce mózgowej i jednoczesnego pobudzenia aktywności neuronów dopaminergicznych, co sprawia, że przeważa hamujący wpływ kanabinoidów na wydzielanie PRL	[1, 11, 19, 46, 50, 51]
Hamowanie wydzielania hormonu wzrostu	[40, 51, 113]
Hamowanie wydzielania tyreotropiny przez bezpośrednie działanie na przysadkę mózgową oraz hamowanie wydzielania hormonów tarczycy przez bezpośrednie działanie na gruczoł tarczowy	[113, 114]
Hamowanie wydzielania hormonu luteinizującego przez wpływ na uwalnianie wielu neurotransmiterów i neuropeptydów w podwzgórzu	[1, 105]
Hamowanie wydzielania estradiolu i progesteronu	[12, 32]
Kontrolowanie dojrzewania pęcherzyka Graafa i przebiegu owulacji	[1, 115]
Zmniejszenie wydzielania hormonu luteinizującego i testosteronu u mężczyzn	[116, 117]
Hamowanie wydzielania wazopresyny z podwzgórza	[118]
Kontrolowanie przebiegu ciąży przez układ endokannabinoidowy oraz kontrolowanie płodności i zachowań seksualnych przez wpływ na wydzielanie gonadotropin i hormonów płciowych	[44, 52]

PRL przebiega w sposób dwufazowy. Z jednej strony jest następstwem bezpośredniej stymulacji przysadkowych receptorów CB1, wiodąc do pobudzenia wydzielania PRL, przy jednoczesnym pobudzeniu neuronów dopaminergicznych [18, 36, 37], prowadzi ostatecznie do przewagi w hamującym wpływie na wydzielanie prolaktyny [1, 38]. Inne efekty działania EKAN to supresja wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) [39, 40] i tyreotropiny (TSH) [33, 41]. Istnieją również przesłanki, że endokannabinoidy mogą tłumić działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i że to działanie jest zmienne w zależności od pory dnia i płci. Blokowanie układu endokannabinoidowego (CB1) w warunkach doświadczalnych prowadziło do znacznego wzrostu poziomu ACTH i kortykotropiny w krążeniu, co pozwala przypuszczać, że EKAN może być układem hamującym osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [42].

Układ kannabinoidowy a funkcje układu rozrodczego

Jak wcześniej wspomniano, układ rozrodczy (zarówno żeński, jak i męski) stanowi miejsce występowania receptorów CB1. Ekspresję tych receptorów potwierdzono w jajnikach (w komórkach ziarnistych), łożysku, macicy i jajowodach, gdzie prawdopodobnie na skutek koekspresji z receptorami α -adrenergicznymi są zaangażowane w kontrolę transportu zarodka [43, 44]. Również w łożysku stwierdza się występowanie receptorów CB1 i CB2 we wszystkich jego warstwach [45]. W układzie rozrodczym męskim natomiast receptory CB1 występują jedynie w błonie komórkowej plemników oraz w komórkach Leydiga [46].

Działanie kannabinoidów w układzie rozrodczym nie ogranicza się tylko do samych gruczołów płciowych,

ale udowodniono, że wpływają one także na funkcję osi podwzgórze-przysadka-gonady oraz osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, czego efektem jest ścisły związek pomiędzy działaniem kannabinoidów a funkcjami seksualnymi i pracą układu rozrodczego. Wiadomo, że początkowo stosowanie kannabinoidów sprzyja zwiększeniu doznań seksualnych, jednak dłuższe ich zażywanie może doprowadzić u kobiet do wydłużenia cyklu (*oligomenorrhoea*), spadku libido, zaburzeń orgazmu, braku owulacji i skrócenia fazy lutealnej z jednoczesnym brakiem pulsacji lutropiny (LH). Uważa się, że są to zaburzenia spowodowane wpływem kannabinoli na wydzielanie neuropeptydów i neuroprzekazników w podwzgórzu [47–50]. Jako efekt wtórny takiego działania kannabinoidów wskazuje się hipostrogenizm i w konsekwencji zaburzenia płodności. Dodatkowo kannabinoidy sprzyjają wzrostowi poziomu testosteronu we krwi u kobiet, wiodąc do występowania hirsutyizmu u niektórych z nich. Schuel i wsp. [51] z kolei wysunęli hipotezę, że endokannabinoidy wytwarzane w jajniku promują dojrzewanie pęcherzyków Graafa i owulację, a w dużych stężeniach mogą zakłócać implantację i rozwój zarodka [1, 25]. Poza tym w przypadku ciąży układ endokannabinoidowy (układ EKAN) kontroluje jej przebieg [25, 52, 53].

U mężczyzn kannabinoidy zawarte w marihuanie i haszyszu sprzyjają spadkowi libido, zaburzeniom erekcji i zaburzeniom płodności poprzez wpływ na zmniejszenie ruchliwości i liczby plemników. Poza różnicami między płciami w zakresie działania kannabinoidów w układzie rozrodczym, udowodniono, że związki te wywierają odmienne, w zależności od płci, efekty związane ze spożywaniem pokarmu i bilansem energetycznym (bardziej widoczne u mężczyzn) lub z występowaniem stanów lękowych i depresji (bardziej widoczne u kobiet) [54].

Układ endokannabinoidowy a funkcja gruczołu tarczowego

Prawdopodobny związek pomiędzy układem endokannabinoidowym a gruczołem tarczowym potwierdziły prace badawcze Pocella i wsp. [33], które wykazały zwiększoną ekspresję receptora CB1 mRNA w komórkach pęcherzykowych i okołopęcherzykowych gruczołu tarczowego u szczurów. Zaobserwowano również zahamowanie wydzielania tyreotropiny przez bezpośredni wpływ układu endokannabinoidowego na przysadkę, a także spadek wydzielania FT3 i FT4 w wyniku bezpośredniego działania na gruczoł tarczowy [33, 55].

Na uwagę zasługują badania potwierdzające udział receptorów CB, a zwłaszcza CB2, w transformacji nowotworowej tarczycy [56]. Zaobserwowano wysoki poziom ekspresji CB2 u 55% pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy. Co więcej, wykazano korelację pomiędzy nadekspresją CB2 a obecnością przerzutów do węzłów chłonnych; u tych pacjentów natomiast nie potwierdzono ewentualnych zależności między ekspresją CB2 a wielkością guza i stopniem proliferacji komórek pęcherzykowych. Dodatkowo, wysoką ekspresję receptora CB2 obserwowano częściej w odniesieniu do złośliwych nowotworów tarczycy o zwiększonym ryzyku nawrotów (według *American Thyroid Association*). Obiecujące okazały się wyniki prac badawczych na myszach, sugerujące przeciwnowotworowe właściwości kannabinoidów. Okazuje się, że silna ekspresja receptora CB2 (na skutek indukcji wydzielania IL-12) może mieć związek z regresem zmian nowotworowych w przypadku raka anaplastycznego [57].

Poza tym istnieją przesłanki, że układ kannabinoidowy wywiera korzystne działanie w przebiegu chorób autoimmunologicznych (choroba Gravesa i Basedowa oraz choroba Hashimoto) poprzez wpływ na produkcję cytokin. Jak pokazują badania Nagarkatti i wsp. [58], kannabinoidy, a dokładnie kannabidiol (CBD, *cannabidiol*), sprzyja sekrecji antyzapalnej interleukiny 10 (IL-10), hamującej wydzielanie innych prozapalnych cytokin, między innymi IL-2, IL-3, INF- γ , TNF- α oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

Układ endokannabinoidowy a regulacja homeostazy glukozy

Interesujące okazały się wyniki badań, potwierdzające udział endogennego układu kannabinoidowego w wielu procesach metabolicznych związanych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Udowodniono, że bierze on udział w procesach utylizacji glukozy dzięki aktywności receptora CB1, a także ma wpływ na procesy metaboliczne tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych.

Rola EKAN w odniesieniu do tkanki tłuszczowej to przede wszystkim wpływ na jej funkcję wydzielniczą. Aktywacja

receptorów CB1 obecnych w tkance tłuszczowej, będącej źródłem wielu adipocytokin, skutkuje między innymi spadkiem sekrecji adiponektyny o udowodnionym działaniu antyzapalnym i uwrażliwiającym tkanki obwodowe na działanie insuliny [59, 60–63] oraz wzrostem wydzielania wisfatyny [64]. Poza tym uważa się, że endokannabinoidy są naturalnymi ligandami dla receptorów PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*), co sugeruje udział kannabinoidów w metabolizmie kwasów tłuszczowych [1, 65–67]. Z kolei wyniki badań Kunosa [68] dowiodły, że blokada farmakologiczna receptora CB1 skutkuje przejściową redukcją tknienia, spadkiem masy ciała, redukcją tkanki tłuszczowej, a także wiedzie do licznych zmian metabolicznych oraz hormonalnych, wyrażonych wzrostem poziomu leptyny, insuliny, glukozy, triacylogliceroli we krwi oraz spadkiem stężenia adiponektyny.

Coraz częściej podkreśla się udział endokannabinoidów w chorobach z autoagresji, w tym w cukrzycy. Udowodniono, że komórki α wysp trzustkowych prezentują ekspresję receptorów kannabinoidowych CB1, natomiast receptory CB2 występują na komórkach wydzielających somatostatynę [22]. Szczegółowej wiedzy na temat roli receptorów kannabinoidowych (CB1, CB2) oraz agonistów tych receptorów w aspekcie wydzielania hormonów trzustkowych dostarczyły badania *in vitro* Bermúdez-Silva i wsp. [10, 31, 32, 69–71]. Udowodniono, że stymulacja receptorów CB1 wiedzie do pobudzenia wydzielania insuliny, somatostatyny i glukagonu, natomiast aktywacja receptorów CB2 działa hamująco na sekrecję insuliny. Wyniki powyższych badań sugerują, że receptory kannabinoidowe mogą stanowić cel terapeutyczny w leczeniu zaburzeń homeostazy glukozy [70], co znalazło również uzasadnienie w badaniach Duviviera i wsp. [72], pokazujących protekcyjny wpływ rimonabantu na rozwój hiperinsulinemii i dysfunkcji komórek β jako syntetycznego antagonisty receptora CB1. Również wiele innych prac naukowych podkreśla wpływ receptorów kannabinoidowych oraz ich agonistów na funkcję endokrynną trzustki [71, 73, 74].

Spore zainteresowanie budzą prace badawcze potwierdzające związek między układem endokannabinoidowym a rozwojem insulinooporności i co za tym idzie z upośledzoną utylizacją glukozy [75]. Wysunięto hipotezę, że występowanie insulinooporności koreluje ze wzrostem stężenia endokannabinoidów, szczególnie 2-AG w tkance tłuszczowej [9]. Wykazano, że lokalny wzrost stężenia 2-AG w tkankach, a następnie nadaktywność receptora CB1, ściśle koresponduje ze spadkiem metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych, z nasileniem otyłości brzusznej i transportem wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej do wątroby, a zatem ma to związek ze zjawiskiem insulinooporności [76]. Również w badaniu Lipina i wsp. [71] wykazano, że receptory CB1 są zaangażowane w upośledzenie odpowiedzi mięśni szkieletowych na działanie insuliny. Do podobnych wniosków doszedł

zespół Eckardt i wsp. [77] wykazując, że EKAN – poprzez regulację aktywności kinazy MAP oraz kinazy fosfoinozytolu PI3K w mięśniach szkieletowych – osłabia ścieżki sygnałowe zależne od tych enzymów, co finalnie przekłada się na spadek odpowiedzi tkankowej na jej działanie. Można zatem wnioskować, że układ endokannabinoidowy uczestniczy w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów [78]. Ponadto zaobserwowano, że układ kannabinoidowy ma swój udział w regulacji czynności egzokrynnej trzustki [79]. Linari i wsp. stosując WIN55212 (syntetyczny agonista receptorów kannabinoidowych) potwierdzili jego wpływ na wydzielanie amylazy [80]. Kolejne badania wykazały spadek ekspresji receptorów kannabinoidów CB1 w przypadku neuropatii cukrzycowej [81, 82]. Obserwacje te sugerują, że praktyczne zastosowanie ligandów receptorów kannabinoidowych może stanowić korzystne uzupełnienie klasycznej farmakoterapii cukrzycy.

Powszechnie wiadomo, że jedynym źródłem energii dla komórek mózgu jest glukoza, dlatego też celem badaczy ostatnio, stało się również poszukiwanie ewentualnego związku pomiędzy działaniem kannabinoidów a metabolizmem glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym [83].

Biorąc pod uwagę wielokierunkowość działania kannabinoidów, można mieć nadzieję, że mogą one stać się nową obiecującą grupą leków stosowaną w leczeniu wielu schorzeń, w tym także w leczeniu cukrzycy [84–89].

Układ kannabinoidowy a regulacja pobierania pokarmu

Udowodniono, że kannabinoidy mogą być kluczowymi modulatorami procesów związanych z poborem pokarmu, a co za tym idzie są odpowiedzialne za bilans energetyczny organizmu. Procesy te są zależne od aktywności zlokalizowanych ośrodkowo receptorów CB1 (obszar boczny w podwzgórzu, jądro łukowate i jądro przykomorowe), których pobudzenie wpływa na wzrost łaknienia oraz zahamowanie wydzielania dobrze już poznanych czynników regulujących pobór pożywienia, takich jak kortykoliberyna (CRH, *corticotropin releasing hormone*) w obrębie jądra przykomorowego podwzgórza (PVN, *paraventricular nucleus*), peptydy kokaino-amfetamino regulowanego transkryptu (CART, *cocaine and amphetamine-regulated transcript*) w jądrze łukowatym (ARC, *arcuate nucleus*) oraz hormon zwiększający stężenie melaniny (MCH, *melanin-concentrating hormone*) i preproreksynę w LH [3, 21, 90]. Można spekulować, że ze względu na występowanie receptorów CB w podwzgórzu, wspomniany wzrost łaknienia jest podyktowany wzrostem ekspresji i produkcji neuropeptydu Y (NPY) i spadkiem aktywności CRH [3, 91]. Obecnie wiadomo, że za wzrost poboru pożywienia, zależny od receptorów CB1, odpowiada przede wszystkim główny bioaktywny komponent konopi – D⁹-tetrahydrokannabinol (D⁹-THC). Zaobserwowano, że podobne działanie wywierają niektóre endokannabinoidy – AEA, 2-AG [92, 93].

Jak wcześniej wspomniano, endokannabinoidy oddziałują na ośrodki nerwowe związane z poborem pokarmu, pobudzają lipogenezę i kontrolują równowagę energetyczną człowieka. Z drugiej strony zaobserwowano, że otyłość z hiperalimentacji wpływa negatywnie na wydzielanie insuliny, leptyny i adiponektyny, co zaowocowało podjęciem próby zablokowania układu endokannabinoidowego. W tym celu przeprowadzono eksperyment na modelu zwierzęcym z wykorzystaniem syntetycznego antagonisty receptorów CB1 – rimonabantu. Uzyskano wyniki, które potwierdziły, że blokada receptora CB1 skutkuje zmniejszeniem łaknienia i wtórnie spadkiem masy ciała, poprawą insulinowrażliwości oraz obniżeniem poziomu leptyny i wolnych kwasów tłuszczowych. Dodatkowo w badaniu *in vitro* wykazano wzrost ekspresji mRNA adiponektyny jako efekt blokady receptora CB1. W zgodzie z tymi obserwacjami pozostają wyniki badań przeprowadzonych na myszach genetycznie pozbawionych receptora CB1 (myszy CB $-/-$), prezentujących mniejsze łaknienie i masę ciała w odniesieniu do osobników posiadających receptor CB1. W innym badaniu potwierdzającym udział kannabinoidów w regulacji masy ciała wykazano, że brak tak silnie oreksygennych neuropeptydów, jak NPY i białko agouti (*Agrp, agouti-related protein*), wcale nie korelowało z występowaniem tak zwanego chudego fenotypu [3, 21].

Podsumowując, szerokie spektrum efektów wynikające z blokady układu kannabinoidowego uwzględnia między innymi zahamowanie łaknienia, co uwiocznili badania kliniczne z zastosowaniem rimonabantu [94]. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że rimonabant został wycofany z rynku w 2008 r. ze względu na profil działań niepożądanych (działanie depresyjne, myśli samobójcze) [95].

Jak się okazuje, nasilenie efektu anorektycznego ma związek z receptorami obecnymi w przewodzie pokarmowym. Wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za hamowanie wątrobowej lipogenezы *de novo* (SREBP-1c) przyczynia się do oporności tego narządu na stłuszczenie. Z kolei w tkance tłuszczowej ma miejsce zmniejszenie aktywności enzymów uczestniczących w procesach lipogenezы oraz nasilenie syntezy adiponektyny, co ostatecznie wiedzie do poprawy wrażliwości na działanie insuliny [96]. Można zatem wnioskować, że równowaga energetyczna organizmu ma ścisły związek z obecnością receptorów CB1.

Ciekawych wyników dostarczyły badania nad ewentualnym związkiem pomiędzy endokannabinoidami a innym hormonem tkanki tłuszczowej – leptyną. Podanie leptyny szczurom skutkowało obniżeniem stężenia AEA i 2-AG w podwzgórzu. Poza tym wykazano, że defektem genetycznym związanym z osłabieniem ścieżki sygnałowej leptyny towarzyszy podwyższenie poziomu endokannabinoidów. Z kolei mutacji receptora leptynowego u szczurów Zucker z genetycznie uwarunkowaną otyłością i cukrzycą towarzyszyło zwiększone stężenie 2-AG. Analogiczne obserwacje pochodzą z badań na myszach ob/ob, niewytwarzających

leptyny, gdzie poziom 2-AG był także podwyższony, podczas gdy u myszy db/db – z mutacją genu kodującego receptor leptynowy, występował wzrost stężeń obu tych endokannabinoidów [90, 97].

Wiele doniesień z ostatnich lat potwierdza obecność kannabinoidów w artykułach spożywczych, na przykład w kakao czy czekoladzie. Są to anandamid, N-acyloetanolaminy (NAE), N-oleiloetanolamina i N-linoleiloetanolamina [98, 99]. W mleku natomiast stężenie 2-AG jest 100/1000 razy wyższe niż AEA [100]. Z tego powodu podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy „nagradzające” właściwości czekolady są podyktowane obecnością NAE. I tak udało się dowiedzieć, że ich zawartość w czekoladzie jest niewystarczająca, aby po wchłonięciu do krwiobiegu prezentowały swoje psychoaktywne właściwości [101]. Innym ciekawym spostrzeżeniem jest to, że endokannabinoidy obecne w mleku wpływają na podtrzymanie odruchu ssania u młodych osobników [100].

W ostatnim czasie marihuana budzi wiele kontrowersji. Obecnie w Stanach Zjednoczonych przynależy do substancji typu I na rządowej liście narkotyków, czyli jej zastosowanie jest ograniczone do celów badawczych. Mimo to w 24 stanach plus Dystrykt Kolumbii marihuana jest zalegalizowanym związkiem psychoaktywnym [102]. Podobnie w niektórych krajach europejskich (Republika Czeska, Holandia, Hiszpania) zostało zatwierdzone stosowanie marihuany w celach rekreacyjnych (z pewnymi ograniczeniami) [103]. W Polsce tak zwana medyczna marihuana jest zalegalizowana od 31 października 2017 r. [104]. Na uwagę zasługuje fakt, że poza licznymi „walorami” leczniczymi, konopie indyjskie mogą niekorzystnie wpływać na stan zdrowia psychicznego i fizycznego, w zależności od wielu czynników, takich jak dawka, częstotliwość i okoliczności stosowania oraz cechy osobnicze osoby użytkującej [105].

Niniejsza praca prezentuje wpływ układu EKAN na funkcję układu wydzielania wewnętrznego (przysadkę, tarczycę, trzustkę, gonady), równowagę energetyczną oraz regulację homeostazy glukozy. Poznanie wzajemnych zależności pomiędzy układem endokannabinoidowym a układem endokrynnym może stanowić cenne uzupełnienie wiedzy na temat możliwości leczniczych kannabinoidów w leczeniu zaburzeń endokrynologicznych.

Ewentualne zastosowanie ligandów receptorów CB1 w przyszłości budzi nadzieję co do prewencji oraz leczenia wielu chorób. Antagoniści tych receptorów mogą być elementem profilaktyki chorób w układzie sercowo-naczyniowym [106, 107] lub leczeniu niepłodności [108], podczas gdy dronabinol jako agonista może mieć zastosowanie w leczeniu kacheksji (po chemioterapii, w przebiegu AIDS, w chorobie Alzheimerera) [109, 110]. Udowodniono również skuteczność aktywatorów układu EKAN w leczeniu epilepsji, stanów niepokoju, depresji, przewlekłego stresu pourazowego oraz fobii [111–116].

Piśmiennictwo

1. Komorowski J, Stępień H. Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka. *Postępy Hig Med Dosw.* 2007; 61: 99–105.
2. Besch NF, Smith CG, Besch PK, et al. The effect of marihuana (delta-9-tetrahydrocannabinol) on the secretion of luteinizing hormone in the ovariectomized rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 128(6): 635–642, indexed in Pubmed: [406789](#).
3. Cota D, Marsicano G, Lutz B, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(3): 289–301, doi: [10.1038/sj.ijo.0802250](#), indexed in Pubmed: [12629555](#).
4. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003; 112(3): 423–431, doi: [10.1172/JCI17725](#), indexed in Pubmed: [12897210](#).
5. Harrold JA, Williams G. The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br J Nutr.* 2003; 90(4): 729–734, doi: [10.1079/bjn2003942](#), indexed in Pubmed: [13129440](#).
6. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev.* 2006; 27(1): 73–100, doi: [10.1210/er.2005-0009](#), indexed in Pubmed: [16306385](#).
7. Gray C. Legalize use of marijuana for medical purposes, MDs and patients plead. *CMAJ.* 1998; 158(3): 373–375, doi: [10.7326/0003-4819-114-9-809_3](#), indexed in Pubmed: [9484265](#).
8. Kogan NM, Mechoulam R. The chemistry of endocannabinoids. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(Suppl 3): 3–14, indexed in Pubmed: [16751705](#).
9. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29(3 Suppl): 15–26, doi: [10.1007/112_0505](#), indexed in Pubmed: [16751706](#).
10. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258(5090): 1946–1949, doi: [10.1126/science.1470919](#), indexed in Pubmed: [1470919](#).
11. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50(1): 83–90, doi: [10.1016/0006-2952\(95\)00109-d](#), indexed in Pubmed: [7605349](#).
12. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 215(1): 89–97, doi: [10.1006/bbrc.1995.2437](#), indexed in Pubmed: [7575630](#).
13. Szukalski B. Perspektywy leczniczych zastosowań kannabinoidów. *Farm Pol.* 2003; 19: 863–874.
14. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999; 58(4): 315–348, doi: [10.1016/s0301-0082\(98\)00087-2](#), indexed in Pubmed: [10368032](#).
15. Porter A, Felder C. The endocannabinoid nervous system. *Pharmacology & Therapeutics.* 2001; 90(1): 45–60.
16. van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol.* 2003; 480(1–3): 133–150, doi: [10.1016/j.ejphar.2003.08.101](#), indexed in Pubmed: [14623357](#).

17. Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, et al. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(12): 8400–8405, doi: [10.1073/pnas.122196999](https://doi.org/10.1073/pnas.122196999), indexed in Pubmed: [12060783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12060783/).
18. Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gómez R, et al. An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature*. 2001; 414(6860): 209–212, doi: [10.1038/35102582](https://doi.org/10.1038/35102582), indexed in Pubmed: [11700558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700558/).
19. Sagar DR, Smith PA, Millns PJ, et al. TRPV1 and CB(1) receptor-mediated effects of the endovanilloid/endocannabinoid N-arachidonoyl-dopamine on primary afferent fibre and spinal cord neuronal responses in the rat. *Eur J Neurosci*. 2004; 20(1): 175–184, doi: [10.1111/j.1460-9568.2004.03481.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03481.x), indexed in Pubmed: [15245490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245490/).
20. Cota D, Sandoval DA, Olivieri M, et al. Food intake-independent effects of CB1 antagonism on glucose and lipid metabolism. *Obesity*. 2009; 17(8): 1641–1645, doi: [10.1038/oby.2009.84](https://doi.org/10.1038/oby.2009.84), indexed in Pubmed: [19325539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325539/).
21. Horvath TL. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest*. 2003; 112(3): 323–326, doi: [10.1172/JCI19376](https://doi.org/10.1172/JCI19376), indexed in Pubmed: [12897199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897199/).
22. Nowak P, Brus R. Układ endokannabinowy – przyszłość nowoczesnej farmakoterapii wybranych schorzeń endokrynologicznych u dzieci. In: Otto-Buczowska E. ed. *Endokrynologia wieku rozwojowego – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2008: 286–293.
23. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(4): 588–631, doi: [10.1124/pr.110.003004](https://doi.org/10.1124/pr.110.003004), indexed in Pubmed: [21079038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079038/).
24. Berdyshev EV. Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chem Phys Lipids*. 2000; 108(1–2): 169–190, doi: [10.1016/s0009-3084\(00\)00195-x](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00195-x), indexed in Pubmed: [11106790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106790/).
25. Maccarrone M, Falciglia K, Di Rienzo M, et al. Endocannabinoids, hormone-cytokine networks and human fertility. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002; 66(2-3): 309–317, doi: [10.1054/plef.2001.0354](https://doi.org/10.1054/plef.2001.0354), indexed in Pubmed: [12052045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12052045/).
26. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *AAPS J*. 2006; 8(2): E298–E306, doi: [10.1208/aapsj080234](https://doi.org/10.1208/aapsj080234), indexed in Pubmed: [16796380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16796380/).
27. Bermúdez-Silva FJ, Suárez J, Baixeras E, et al. Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia*. 2008; 51(3): 476–487, doi: [10.1007/s00125-007-0890-y](https://doi.org/10.1007/s00125-007-0890-y), indexed in Pubmed: [18092149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18092149/).
28. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab*. 2013; 17(4): 475–490, doi: [10.1016/j.cmet.2013.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.001), indexed in Pubmed: [23562074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562074/).
29. Evans CO, Young AN, Brown MR, et al. Novel patterns of gene expression in pituitary adenomas identified by complementary deoxyribonucleic acid microarrays and quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7): 3097–3107, doi: [10.1210/jcem.86.7.7616](https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7616), indexed in Pubmed: [11443173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443173/).
30. González S, Bisogno T, Wenger T, et al. Sex steroid influence on cannabinoid CB(1) receptor mRNA and endocannabinoid levels in the anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 270(1): 260–266, doi: [10.1006/bbrc.2000.2406](https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2406), indexed in Pubmed: [10733937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10733937/).
31. González S, Manzanares J, Berrendero F, et al. Identification of endocannabinoids and cannabinoid CB(1) receptor mRNA in the pituitary gland. *Neuroendocrinology*. 1999; 70(2): 137–145, doi: [10.1159/000054468](https://doi.org/10.1159/000054468), indexed in Pubmed: [10461028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10461028/).
32. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, et al. Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2687–2696, doi: [10.1210/jcem.86.6.7565](https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7565), indexed in Pubmed: [11397872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397872/).
33. Porcella A, Marchese G, Casu MA, et al. Evidence for functional CB1 cannabinoid receptor expressed in the rat thyroid. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147(2): 255–261, doi: [10.1530/eje.0.1470255](https://doi.org/10.1530/eje.0.1470255), indexed in Pubmed: [12153749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153749/).
34. Galiègue S, Mary S, Marchand J, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995; 232(1): 54–61, doi: [10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x), indexed in Pubmed: [7556170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7556170/).
35. Cani PD, Montoya ML, Neyrinck AM, et al. Potential modulation of plasma ghrelin and glucagon-like peptide-1 by anorexigenic cannabinoid compounds, SR141716A (rimonabant) and oleoylethanolamide. *Br J Nutr*. 2004; 92(5): 757–761, doi: [10.1079/bjn20041256](https://doi.org/10.1079/bjn20041256), indexed in Pubmed: [15533263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15533263/).
36. Burdyga G, Lal S, Varro A, et al. Expression of cannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. *J Neurosci*. 2004; 24(11): 2708–2715, doi: [10.1523/JNEUROSCI.5404-03.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5404-03.2004), indexed in Pubmed: [15028763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028763/).
37. Murphy LL, Newton SC, Dhali J, et al. Evidence for a direct anterior pituitary site of delta-9-tetrahydrocannabinol action. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991; 40(3): 603–607, doi: [10.1016/0091-3057\(91\)90370-h](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90370-h), indexed in Pubmed: [1725461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1725461/).
38. Hughes CL, Everett JW, Tyrey L. Delta 9-tetrahydrocannabinol suppression of prolactin secretion in the rat: lack of direct pituitary effect. *Endocrinology*. 1981; 109(3): 876–880, doi: [10.1210/endo-109-3-876](https://doi.org/10.1210/endo-109-3-876), indexed in Pubmed: [6266813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6266813/).
39. Rettori V, Aguila MC, Gimeno MF, et al. In vitro effect of delta 9-tetrahydrocannabinol to stimulate somatostatin release and block that of luteinizing hormone-releasing hormone by suppression of the release of prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87(24): 10063–10066, doi: [10.1073/pnas.87.24.10063](https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.10063), indexed in Pubmed: [1979873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1979873/).
40. Benowitz NL, Jones RT, Lerner CB. Depression of growth hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia after prolonged oral delta-9-tetrahydrocannabinol administration in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 42(5): 938–941, doi: [10.1210/jcem-42-5-938](https://doi.org/10.1210/jcem-42-5-938), indexed in Pubmed: [1270583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1270583/).
41. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KCs, et al. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci*. 2003; 23(12): 4850–4857, doi: [10.1523/jneurosci.23-12-04850.2003](https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-12-04850.2003), indexed in Pubmed: [12832507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12832507/).
42. Hill MN, Tasker JG. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience*. 2012; 204: 5–16, doi: [10.1016/j.neuroscience.2011.12.030](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.030).
43. Denny MC, Friel AM, Houlihan DD, et al. Cannabinoids and the human uterus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(1): 2–9; discussion 3A, doi: [10.1016/j.ajog.2003.07.013](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.07.013), indexed in Pubmed: [14749627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749627/).

44. Wang H, Guo Y, Wang D, et al. Aberrant cannabinoid signaling impairs oviductal transport of embryos. *Nat Med.* 2004; 10(10): 1074–1080, doi: [10.1038/nm1104](https://doi.org/10.1038/nm1104), indexed in Pubmed: [15378054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15378054/).
45. Park B, Gibbons HM, Mitchell MD, et al. Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta.* 2003; 24(5): 473–478, doi: [10.1016/s0143-4004\(03\)00165-6](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(03)00165-6), indexed in Pubmed: [12744923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12744923/).
46. Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, et al. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(2): 984–991, doi: [10.1210/jc.2004-1287](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1287), indexed in Pubmed: [15562018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15562018/).
47. Asch RH, Smith CG, Siler-Khodr TM, et al. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol during the follicular phase of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52(1): 50–55, doi: [10.1210/jcem-52-1-50](https://doi.org/10.1210/jcem-52-1-50), indexed in Pubmed: [6256405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6256405/).
48. Bonnin A, Ramos JA, Rodríguez de Fonseca F, et al. Acute effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on tuberoinfundibular dopamine activity, anterior pituitary sensitivity to dopamine and prolactin release vary as a function of estrous cycle. *Neuroendocrinology.* 1993; 58(3): 280–286, doi: [10.1159/000126551](https://doi.org/10.1159/000126551), indexed in Pubmed: [7902959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7902959/).
49. Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J, et al. Marijuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986; 237(3): 862–866, indexed in Pubmed: [3012072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3012072/).
50. Mendelson JH, Cristofaro P, Ellingboe J, et al. Acute effects of marijuana on luteinizing hormone in menopausal women. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985; 23(5): 765–768, doi: [10.1016/0091-3057\(85\)90069-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90069-3), indexed in Pubmed: [3001780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3001780/).
51. Schuel H, Goldstein E, Mechoulam R, et al. Anandamide (arachidonyl ethanolamide), a brain cannabinoid receptor agonist, reduces sperm fertilizing capacity in sea urchins by inhibiting the acrosome reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(16): 7678–7682, doi: [10.1073/pnas.91.16.7678](https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7678), indexed in Pubmed: [8052642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8052642/).
52. Weiss L, Zeira M, Reich S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity.* 2006; 39(2): 143–151, doi: [10.1080/08916930500356674](https://doi.org/10.1080/08916930500356674), indexed in Pubmed: [16698671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698671/).
53. Paria BC, Dey SK. Ligand-receptor signaling with endocannabinoids in preimplantation embryo development and implantation. *Chem Phys Lipids.* 2000; 108(1–2): 211–220, doi: [10.1016/s0009-3084\(00\)00197-3](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00197-3), indexed in Pubmed: [11106792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106792/).
54. Fattore L, Fratta W. How important are sex differences in cannabinoid action? *Br J Pharmacol.* 2010; 160(3): 544–548, doi: [10.1111/j.1476-5381.2010.00776.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00776.x), indexed in Pubmed: [20590564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590564/).
55. Piomelli D. THC: moderation during implantation. *Nat Med.* 2004; 10(1): 19–20, doi: [10.1038/nm0104-19](https://doi.org/10.1038/nm0104-19), indexed in Pubmed: [14702623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14702623/).
56. Lakiotaki E, Giaginis C, Tolia M, et al. Clinical Significance of Cannabinoid Receptors CB1 and CB2 Expression in Human Malignant and Benign Thyroid Lesions. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 1–7, doi: [10.1155/2015/839403](https://doi.org/10.1155/2015/839403), indexed in Pubmed: [26539529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539529/).
57. Shi Y, Zou M, Baitei EY, et al. Cannabinoid 2 receptor induction by IL-12 and its potential as a therapeutic target for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2008; 15(2): 101–107, doi: [10.1038/sj.cgt.7701101](https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7701101), indexed in Pubmed: [18197164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18197164/).
58. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, et al. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem.* 2009; 1(7): 1333–1349, doi: [10.4155/fmc.09.93](https://doi.org/10.4155/fmc.09.93), indexed in Pubmed: [20191092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191092/).
59. Brus R, Nowak P. Efekty metaboliczne endogennych kanabinoidów u ssaków. In: Otto-Buczowska E. ed. *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2009: 55–60.
60. Sirbu AE, Buburuzan L, Kevorkian S, et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(3): 252–258, doi: [10.5603/EP.a2018.0026](https://doi.org/10.5603/EP.a2018.0026), indexed in Pubmed: [29645064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29645064/).
61. Wojciechowska C, Jacheć W, Romuk E, et al. The effect of BMI, serum leptin, and adiponectin levels on prognosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(1): 26–34, doi: [10.5603/EP.2017.0005](https://doi.org/10.5603/EP.2017.0005), indexed in Pubmed: [28255978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255978/).
62. Bilir BE, Güldiken S, Tunçbilek N, et al. The effects of fat distribution and some adipokines on insulin resistance. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(3): 277–282, doi: [10.5603/EP.a2016.0023](https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0023), indexed in Pubmed: [26884292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884292/).
63. Krysiak R, Żmuda W, Marek B, et al. Age may determine the effect of hypolipidemic agents on plasma adipokine levels in patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(3): 271–276, doi: [10.5603/EP.a2016.0019](https://doi.org/10.5603/EP.a2016.0019), indexed in Pubmed: [26884289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884289/).
64. Lafontan M, Piazza PV, Girard J. Effects of CB1 antagonist on the control of metabolic functions in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2007; 33(2): 85–95, doi: [10.1016/j.diabet.2007.02.001](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.02.001), indexed in Pubmed: [17418607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418607/).
65. Pagano C, Pilon C, Calcagno A, et al. The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4810–4819, doi: [10.1210/jc.2007-0768](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0768), indexed in Pubmed: [17785353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785353/).
66. Pagano C, Rossato M, Vettor R. Endocannabinoids, adipose tissue and lipid metabolism. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20 (Suppl 1): 124–129, doi: [10.1111/j.1365-2826.2008.01690.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01690.x), indexed in Pubmed: [18426511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426511/).
67. Vettor R, Pagano C. The role of the endocannabinoid system in lipogenesis and fatty acid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(1): 51–63, doi: [10.1016/j.beem.2008.10.002](https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.002), indexed in Pubmed: [19285260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285260/).
68. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, et al. Endocannabinoids and the Control of Energy Homeostasis. *J Biol Chem.* 2008; 283(48): 33021–33025, doi: [10.1074/jbc.r800012200](https://doi.org/10.1074/jbc.r800012200).
69. Bermudez-Silva FJ, Sanchez-Vera I, Suárez J, et al. Role of cannabinoid CB2 receptors in glucose homeostasis in rats. *Eur J Pharmacol.* 2007; 565(1–3): 207–211, doi: [10.1016/j.ejphar.2007.02.066](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.02.066), indexed in Pubmed: [17499236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499236/).
70. Bermúdez-Silva FJ, Suárez Pérez J, Nadal A, et al. The role of the pancreatic endocannabinoid system in glucose metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(1): 87–102, doi: [10.1016/j.beem.2008.10.012](https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.012), indexed in Pubmed: [19285263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285263/).
71. Bermúdez-Silva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006; 531(1–3): 282–284, doi: [10.1016/j.ejphar.2005.12.016](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.016), indexed in Pubmed: [16423347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16423347/).
72. Duvivier VF, Delafoy-Plasse L, Delion V, et al. Beneficial effect of a chronic treatment with rimonabant on pancreatic function and beta-cell morphology in Zucker Fatty rats. *Eur J Pharmacol.* 2009; 616(1–3): 314–320, doi: [10.1016/j.ejphar.2009.05.024](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.05.024), indexed in Pubmed: [19482020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482020/).
73. Nakata M, Yada T. Cannabinoids inhibit insulin secretion and cytosolic Ca²⁺ oscillation in islet beta-cells via CB1 receptors. *Regul*

- Pept. 2008; 145(1-3): 49-53, doi: [10.1016/j.regpep.2007.08.009](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.08.009), indexed in Pubmed: [17884194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884194/).
74. Tharp WG, Lee YH, Maple RL, et al. The cannabinoid CB1 receptor is expressed in pancreatic delta-cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 372(4): 595-600, doi: [10.1016/j.bbrc.2008.05.077](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.05.077), indexed in Pubmed: [18505678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505678/).
 75. Lipina C, Stretton C, Hastings S, et al. Regulation of MAP kinase-directed mitogenic and protein kinase B-mediated signaling by cannabinoid receptor type 1 in skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2010; 59(2): 375-385, doi: [10.2337/db09-0979](https://doi.org/10.2337/db09-0979), indexed in Pubmed: [19933999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933999/).
 76. Saavedra LE. Endocannabinoid system and cardiometabolic risk. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(5): 591-594, doi: [10.1038/sj.clpt.6100373](https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100373), indexed in Pubmed: [17898706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17898706/).
 77. Eckardt K, Sell H, Taube A, et al. Cannabinoid type 1 receptors in human skeletal muscle cells participate in the negative crosstalk between fat and muscle. *Diabetologia.* 2009; 52(4): 664-674, doi: [10.1007/s00125-008-1240-4](https://doi.org/10.1007/s00125-008-1240-4), indexed in Pubmed: [19089403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19089403/).
 78. Motaghed R, McGraw TE. The CB1 endocannabinoid system modulates adipocyte insulin sensitivity. *Obesity.* 2008; 16(8): 1727-1734, doi: [10.1038/oby.2008.309](https://doi.org/10.1038/oby.2008.309), indexed in Pubmed: [18551116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18551116/).
 79. Juan-Picó P, Fuentes E, Bermúdez-Silva FJ, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium.* 2006; 39(2): 155-162, doi: [10.1016/j.ceca.2005.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.10.005), indexed in Pubmed: [16321437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16321437/).
 80. Linari G, Agostini S, Amadoro G, et al. Involvement of cannabinoid CB1- and CB2-receptors in the modulation of exocrine pancreatic secretion. *Pharmacol Res.* 2009; 59(3): 207-214, doi: [10.1016/j.phrs.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.11.002), indexed in Pubmed: [19070664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19070664/).
 81. Zhang F, Hong S, Stone V, et al. Expression of cannabinoid CB1 receptors in models of diabetic neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 323(2): 508-515, doi: [10.1124/jpet.107.128272](https://doi.org/10.1124/jpet.107.128272), indexed in Pubmed: [17702901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17702901/).
 82. Toth C, Jedrzejewski N, Ellis C, et al. Cannabinoid-Mediated Modulation of Neuropathic Pain and Microglial Accumulation in a Model of Murine Type I Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Molecular Pain.* 2010; 6: 16, doi: [10.1186/1744-8069-6-16](https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-16).
 83. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005; 230(4): 225-234, doi: [10.1177/153537020523000401](https://doi.org/10.1177/153537020523000401), indexed in Pubmed: [15792943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15792943/).
 84. Díaz-Asensio C, Setién R, Echevarría E, et al. Type 1 diabetes alters brain cannabinoid receptor expression and phosphorylation status in rats. *Horm Metab Res.* 2008; 40(7): 454-458, doi: [10.1055/s-2008-1065323](https://doi.org/10.1055/s-2008-1065323), indexed in Pubmed: [18401837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18401837/).
 85. Davis SN, Perkins JM. Role of the endocannabinoid system in management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Endocr Pract.* 2007; 13(7): 790-804, doi: [10.4158/EP.13.7.790](https://doi.org/10.4158/EP.13.7.790), indexed in Pubmed: [18194939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194939/).
 86. Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51(8): 1356-1367, doi: [10.1007/s00125-008-1048-2](https://doi.org/10.1007/s00125-008-1048-2), indexed in Pubmed: [18563385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18563385/).
 87. Janero DR, Makriyannis A. Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009; 14(1): 43-65, doi: [10.1517/14728210902736568](https://doi.org/10.1517/14728210902736568), indexed in Pubmed: [19249987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249987/).
 88. Scheen AJ, Paquot N. Use of cannabinoid CB1 receptor antagonists for the treatment of metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(1): 103-116, doi: [10.1016/j.beem.2008.09.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.001), indexed in Pubmed: [19285264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19285264/).
 89. Scheen AJ. The endocannabinoid system: a promising target for the management of type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci.* 2009; 10(1): 56-74, doi: [10.2174/138920309787315149](https://doi.org/10.2174/138920309787315149), indexed in Pubmed: [19275673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275673/).
 90. Rutkowska M, Jamontt J. Involvement of the Cannabinoid System in the Regulation of Food Intake. *Adv Clin Exp Med.* 2005; 14: 1011-1017.
 91. Kozakowski J, Zgliczyński W. Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości. *Post Nauk Med.* 2008; 3: 198-202.
 92. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol.* 2001; 134(6): 1151-1154, doi: [10.1038/sj.bjp.0704379](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704379), indexed in Pubmed: [11704633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704633/).
 93. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol.* 2002; 136(4): 550-557, doi: [10.1038/sj.bjp.0704767](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704767), indexed in Pubmed: [12055133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12055133/).
 94. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD007654, doi: [10.1002/14651858.CD007654.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007654.pub4), indexed in Pubmed: [26934640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934640/).
 95. Wathion N. Public statement on Acomplia (rimonabant). Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. *EMA.* 2009; 30: 1.
 96. Jung UnJu, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(4): 6184-6223, doi: [10.3390/ijms15046184](https://doi.org/10.3390/ijms15046184), indexed in Pubmed: [24733068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733068/).
 97. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001; 410(6830): 822-825, doi: [10.1038/35071088](https://doi.org/10.1038/35071088), indexed in Pubmed: [11298451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298451/).
 98. Bruinsma K, Taren DL. Chocolate: food or drug? *J Am Diet Assoc.* 1999; 99(10): 1249-1256, doi: [10.1016/S0002-8223\(99\)00307-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(99)00307-7), indexed in Pubmed: [10524390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524390/).
 99. Nocerino E, Amato M, Izzo AA. Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia.* 2000; 71(Suppl 1): 6-12, doi: [10.1016/S0367-326X\(00\)00171-4](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(00)00171-4), indexed in Pubmed: [10930707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10930707/).
 100. Fride E, Foox A, Rosenberg E, et al. Milk intake and survival in newborn cannabinoid CB1 receptor knockout mice: evidence for a. *Eur J Pharmacol.* 2003; 461(1): 27-34, doi: [10.1016/S0014-2999\(03\)01295-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01295-0), indexed in Pubmed: [12568912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568912/).
 101. Di Marzo V, Sepe N, De Petrocellis L, et al. Trick or treat from food endocannabinoids? *Nature.* 1998; 396(6712): 636-637, doi: [10.1038/25267](https://doi.org/10.1038/25267), indexed in Pubmed: [9872309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9872309/).
 102. Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA. The Use of Medical Marijuana in Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(7): 40, doi: [10.1007/s11912-016-0530-0](https://doi.org/10.1007/s11912-016-0530-0), indexed in Pubmed: [27215434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215434/).
 103. Blickman T. Cannabis policy reform in Europe. Bottom up rather than top down. *Transnational institute, Series on Legislative Reform of Drug Policies No. TNI.* 2014(28): 1-24.
 104. Szulc M. Konsekwencje zdrowotne używania marihuany w świetle badań oraz propozycja ujednoczenia stanowiska psychologów wobec problemu legalizacji konopi, sformułowana w oparciu o Kodeks Etyczno-Zawodowy Psychologa. *Alkoholizm i Narkomania.* 2013; 26(4): 381-401.

105. Kalant H. Cannabis control policy: No rational basis yet for legalization. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6): 538–540, doi: [10.1002/cpt.112](https://doi.org/10.1002/cpt.112), indexed in Pubmed: [25778495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25778495/).
106. Jones RT, Jones RT. Marijuana. Health and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am.* 1984; 7(4): 703–712, indexed in Pubmed: [6097886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6097886/).
107. Randall MD, Harris D, Kendall DA, et al. Cardiovascular effects of cannabinoids. *Pharmacol Ther.* 2002; 95(2): 191–202, doi: [10.1016/S0163-7258\(02\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00258-9), indexed in Pubmed: [12182966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182966/).
108. Maccarrone M, Finazzi-Agrò A. Anandamide hydrolase: a guardian angel of human reproduction? *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25(7): 353–357, doi: [10.1016/j.tips.2004.05.002](https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.05.002), indexed in Pubmed: [15219977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219977/).
109. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* 1993; 27(7-8): 827–831, doi: [10.1177/106002809302700701](https://doi.org/10.1177/106002809302700701), indexed in Pubmed: [8395916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8395916/).
110. Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G, et al. Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6): 597–606, doi: [10.1002/cpt.117](https://doi.org/10.1002/cpt.117), indexed in Pubmed: [25788394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788394/).
111. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012; 2: e94, doi: [10.1038/tp.2012.15](https://doi.org/10.1038/tp.2012.15), indexed in Pubmed: [22832859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832859/).
112. Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy – from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav.* 2014; 41: 277–282, doi: [10.1016/j.yebeh.2014.08.135](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.135), indexed in Pubmed: [25282526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282526/).
113. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med.* 2015; 373(11): 1048–1058, doi: [10.1056/NEJMra1407304](https://doi.org/10.1056/NEJMra1407304), indexed in Pubmed: [26352816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352816/).
114. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* 2016; 35: 41–44, doi: [10.1016/j.seizure.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004), indexed in Pubmed: [26800377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26800377/).
115. Bolognini D, Ross RA. Medical cannabis vs. synthetic cannabinoids: What does the future hold? *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6): 568–570, doi: [10.1002/cpt.107](https://doi.org/10.1002/cpt.107), indexed in Pubmed: [25761845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761845/).
116. Patti F, Messina S, Solaro C, et al. SA.FE. study group. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(9): 944–951, doi: [10.1136/jnnp-2015-312591](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312591), indexed in Pubmed: [27160523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160523/).
117. Merari A, Barak A, Plaves M. Effects of 1(2) tetrahydrocannabinol on copulation in the male rat. *Psychopharmacologia.* 1973; 28(3): 243–246, doi: [10.1007/bf00429304](https://doi.org/10.1007/bf00429304), indexed in Pubmed: [4690999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4690999/).
118. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, et al. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes (Lond).* 2005; 29(7): 755–759, doi: [10.1038/sj.ijo.0802954](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802954), indexed in Pubmed: [15809662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809662/).
119. Symons AM, Teale JD, Marks V. Proceedings: Effect of delta9-tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary-gonadal system in the maturing male rat. *J Endocrinol.* 1976; 68(3): 43–44, indexed in Pubmed: [1255103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1255103/).
120. Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, et al. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1998; 83(2): 393–411, doi: [10.1016/S0306-4522\(97\)00436-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00436-3), indexed in Pubmed: [9460749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9460749/).
121. Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, et al. Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: therapeutic implications. *Biol Psychiatry.* 2006; 59(6): 508–515, doi: [10.1016/j.biopsych.2005.08.019](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.019), indexed in Pubmed: [16199010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16199010/).
122. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005; 365(9468): 1389–1397, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)66374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66374-X), indexed in Pubmed: [15836887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15836887/).