

Barbara Zahorska-Markiewicz, Piotr Kocetał

Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Rola układu kannabinoidowego w regulacji poboru pokarmu

Role of the cannabinoid system in the regulation of food intake

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 2, s. 12–17

STRESZCZENIE

Układ kannabinoidowy obejmuje receptory CB1 i CB2, agonistów egzogennych — kannabinoles i endogennych — endokannabinoidy, enzymy biorące udział w ich biosyntezie i degradacji oraz antagonistów receptorów kannabinoidowych. Układ endokannabinoidowy reguluje pobór pokarmu i magazynowanie tłuszczów, wpływa na metabolizm lipidów i glukozy.

Rimonabant, blokując centralne i obwodowe receptory CB1, wpływa na zmniejszenie masy ciała i obwodu w talii, poprawia profil metaboliczny — zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL, zmniejsza stężenie triglicerydów i odsetek aterosygnalnych drobnych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL, zwiększa wrażliwość na insulinę oraz zmniejsza odsetek osób z zespołem metabolicznym. Poprawa wskaźników metabolicznych zależy nie tylko od ubytku masy ciała; występuje również poprawa innych metabolicznych i krążeniowych czynników ryzyka — we krwi wzrasta stężenie adiponektyny, zmniejsza leptynę i wskaźnika zapalnego białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Ogólnie następuje poprawa jakości życia. Po roku leczenia przyniosło pożądane efekty, a dobra tolerancja utrzymuje się w okresie drugiego roku leczenia.

Stwierdzone w czasie leczenia rimonabantem ograniczenie czynników ryzyka miażdżycy wzbudza wielkie nadzieje na możliwość

wykorzystania tego leku nie tylko w leczeniu otyłości, ale i w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: endokannabinoidy, rimonabant, pobór pokarmu, otyłość

ABSTRACT

The cannabinoid system comprises cannabinoid receptors (CB1 and CB2), exogenous agonists, endogenous ligands — endocannabinoids, enzymes involved in their biosynthesis and degradation and cannabinoid antagonists. Cannabinoid system regulates food intake and lipid storage, influences glucose and lipids metabolism.

Rimonabant blocking central and peripheral CB1 receptors reduces body weight mass and waist circumference, improves lipid profiles — increases HDL cholesterol concentration, lowers LDL cholesterol and amount of low, especially atherogenic, LDL particles, improves insulin sensitivity and decreases the number of people who meet criteria for metabolic syndrome. Improvements in metabolite profile are not only weight-dependent. Increase in adiponectin concentration, decrease in leptin and CRP (proinflammatory marker) were also observed during treatment with Rimonabant. The efficiency and good safety observed after one-year therapy was maintained throughout the two year's treatment.

Decrease in the number of risk factors of atherosclerosis during the treatment with Rimonabant raises hope to use this drug not only in the obesity treatment, but also in the prevention of cardiovascular disease.

Key words: endocannabinoids, rimonabant, food intake, obesity

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Barbara Zahorska-Markiewicz
Katedra Patofizjologii Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel./faks: (0 32) 252 60 91
e-mail: bmarkiewicz@slam.katowice.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 1.09.2005 Przyjęto do druku: 12.09.2005

Wstęp

Układ kannabinoidowy pełni ważną rolę w regulacji wielu funkcji fizjologicznych [1]. Wpływa on na wydzielanie hormonów osi podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowej — zmniejsza wydzielanie prolaktyny i hormonu wzrostu, a zwiększa wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), zmniejsza wydzielanie testosteronu, wpływa na regulację procesów immunologicznych i zapalnych, neuroprotekcję, pamięć i proces uczenia się; działa uspokajająco i przeciwbólowo, przeciwwymiotnie, zwiększa apetyt, reguluje motorykę przewodu pokarmowego, a także obniża ciśnienie śródgałkowe.

Kannabinoles

Najczęściej używanymi środkami psychodysleptycznymi są przetwory konopii indyjskich (*cannabis sativa*). Jako czynne substancje zawierają one kannabinoles, z których najsilniej działa tetrahydrokannabinol. Marihuana powstaje z suszonych liści i kwiatów konopii indyjskich, a z żywicy — haszysz. Głównym miejscem działania kannabinoles jest ośrodkowy układ nerwowy. Wywołują one reakcje psychiczne i stan dobrego samopoczucia. Pod wpływem stresu następuje efekt uspokajający, a ponadto zmniejszają ból. Kannabinoles zwiększają głód i pobudzają apetyt, szczególnie na słodkie i smaczne potrawy [2]. Oprócz wpływu na hedoniczny aspekt jedzenia, działają przeciwwymiotnie i regulują motorykę przewodu pokarmowego. Te właściwości u pacjentów z chorobą nowotworową podczas stosowania chemioterapii oraz w leczeniu zespołu wyniszczenia w przebiegu AIDS stały się podstawą zastosowania tetrahydrokannabinolu (Dronabinol) i jego syntetycznej pochodnej — nabilonu (Cesamet) [3].

Receptory kannabinoidowe

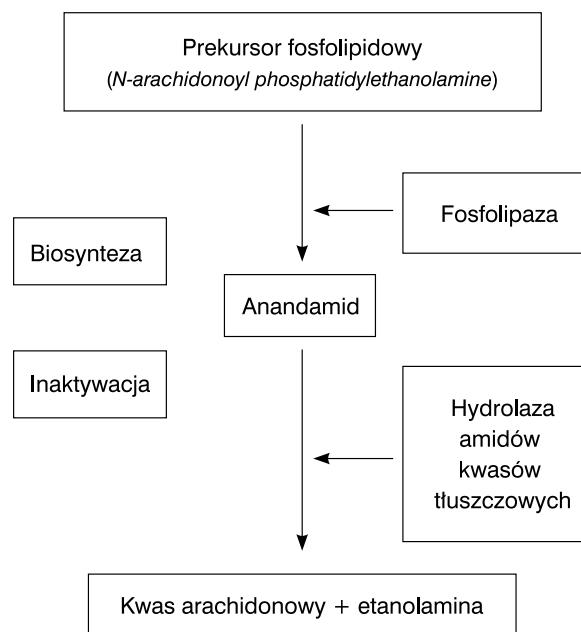
W 1990 roku [4] sklonowano receptory dla kannabinoidów. Receptory kannabinoidowe należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, mają strukturę podobną do serpentyny, 7-krotnie przenikającą błonę komórkową. Znajdują się w błonie presynaptycznej połączeń synaptycznych. Rozróżnia się receptory kannabinoidowe CB1 i CB2. Receptory CB1 znajdują się głównie w ośrodkowym układzie nerwowym — w podwzgórzu i układzie limbicznym. Wystę-

pują także w tkankach obwodowych — w tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, mięśniach i wątrobie. Natomiast receptory CB2 są zlokalizowane w komórkach układu immunologicznego.

Pobudzenie receptorów kannabinoidowych powoduje zahamowanie aktywności cykazy adenylowej, zablokowanie kanałów wapniowych oraz aktywację kanałów potasowych i zmniejszenie uwalniania neurotransmiterów [2].

Endokannabinoles

Po odkryciu receptorów specyficznie wiążących kannabinoles poszukiwano dla tych receptorów endogennych ligandów — endokannabinoidów. Pierwszym zidentyfikowanym endokannabinoidem była amidowa pochodna kwasu arachidonowego — arachidonoileoetanolamid (AEA, *arachidonylethanolamide*), którą nazwano anandamidem. Kolejnym zidentyfikowanym endokannabinoidem jest 2-arachidonoilglicerol (2-AG). Endokannabinoles są pochodnymi omega-6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Produkowane są „na życzenie” w błonie komórkowej neuronu postsynaptycznego. Z fosfolipidowych prekursorów powstaje anandamid (ryc. 1). Po depolaryzacji błony komórkowej i napływie jonów Ca^{++} do komórki, anandamid jest transportowany



Rycina 1. Biosynteza i inaktywacja anandamidu

przez białka nośnikowe poza neuron. W mechanizmie zwrotnego wychwytu przez białka nośnikowe dostaje się do wnętrza komórek nerwowych, gdzie jest szybko hydrolizowany do kwasu arachidonowego i etanolaminy [5]. Endokannabinoidy działają lokalnie — para- i autokrynnie.

W przeciwieństwie do klasycznych neurotransmiterów, endokannabinoidy nie są magazynowane, ich synteza i uwalnianie do przestrzeni synaptycznej następuje wskutek depolaryzacji i napływu jonów wapnia. Oddziałują one na swoje receptory CB1, zlokalizowane w błonie presynaptycznej, a także hamują uwalnianie neurotransmiterów z błony presynaptycznej [6]. Zatem endokannabinoidy, działając jako neuroprzebieżnik wsteczny, hamują uwalnianie takich neurotransmiterów, jak: kwas gammaaminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), kwas glutaminowy, noradrenalina i serotonina.

Prawdopodobnie układ kannabinoidowy kontroluje dwa rodzaje poboru pokarmu. W układzie limbicznym następuje regulacja poboru smacznego pokarmu, będącego źródłem przyjemności. W podwzgórzu regulacja apetytu „na życzenie” stanowi bezpośrednią odpowiedź na krótkotrwałe głodzenie.

Leptyna obniża aktywność układu kannabinoidowego w podwzgórzu. U zwierząt z defektem receptora leptyny stwierdzono zwiększone stężenie anandamidu w podwzgórzu. Leptyna stosowana u genetycznie otyłych myszy powodowała zmniejszenie stężenia endokannabinoidów w podwzgórzu [7]. Świadczy to o powiązaniu działania leptyny z układem endokannabinoidowym [8].

Wpływ endokannabinoidów na pobór pokarmu jest niezależny od neuropeptydu Y (NPY, *neuropeptide Y*), natomiast działa synergistycznie z układem opioidowym. Działanie układu kannabinoidowego wiąże się również z innymi neuropeptydami regulującymi pobór pokarmu — hormonem uwalniającym kortykotropinę (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), *cocaine-amphetamine-regulated transcript* (CART), *melanin concentrating hormone* (MCH) i *pre pro-orexin* [9].

Poza ośrodkowym wpływem na pobór pokarmu i modulowaniem jedzenia związanego z przyjemnością, układ kannabinoidowy wpływa na bilans energetyczny [10]. Aktywując lipazę lipoproteinową, zwiększa lipogenezę i odkładanie się tłuszczu. Układ kannabinoidowy wykazuje działanie obwodowe poprzez receptory obwodowe w adipocytach, mięśniach i wątrobie. W zakresie przewodu pokarmowego hamuje opróżnianie żołądka i perystaltykę jelit [1].

Stwierdzono, że myszy z defektem receptora endokannabinoidowego CB1 mniej jadły, cechowały się

mniejszą masą ciała i zredukowaną zawartością tłuszczowej masy ciała. Gdy podawano im dietę wysokotłuszczową, nie były tak bardzo jak grupa kontrolna, mimo podobnego poboru pokarmu. Równocześnie obserwowano niższe stężenia insuliny i leptyny, mniejsze magazynowanie tłuszczów w wątrobie, natomiast u zwierząt w grupie kontrolnej pozostającej na tej diecie rozwijało się stłuszczenie wątroby [11].

Rimonabant — antagonistą receptora CB1

Poznanie znaczenia endokannabinoidów w kontroli ilości przyjmowanych pokarmów skłaniało do poszukiwania antagonistów receptorów CB1. Rimonabant jest pierwszym selektywnym antagonistą receptora CB1 (Acomplia firmy Sanofi-Aventis), który oceniano w wielu badaniach na zwierzętach i u ludzi [12].

Badania na zwierzętach

W badaniach na szczurach stwierdzono, że rimonabant wpływa na zmniejszenie spożycia cukru, natomiast nie zmniejsza ilości przyjmowanej wody i podstawowego jedzenia [13]. Iniekcja do podwzgórza endogenego aktywatora receptora CB1 — anandamidu zwiększała pobór pokarmu, natomiast uprzednie zastosowanie rimonabantu likwidowało ten efekt [14].

Rimonabant stosowany u myszy powodował zmniejszenie poboru pokarmu w pierwszym tygodniu, natomiast znamieny ubytek masy ciała utrzymywał się nadal u myszy na diecie wysokotłuszczowej, co świadczyło o tym, że nie tylko zmniejszenie poboru pokarmu, ale także zwiększenie procesów metabolicznych wpływa na ten efekt [15].

Tkanka tłuszczowa jest organem endokrynnym, a liczne produkty komórek tłuszczowych działają niekorzystnie na metabolizm. Jedynie adiponektyna poprawia regulację metabolizmu glukozy i lipidów [16]. Powoduje ona obniżenie masy ciała, zmniejszenie stężenia we krwi wolnych kwasów tłuszczowych, triglicerydów i glukozy, zwiększa się insulinowrażliwość. Przeciwmiażdżycowe właściwości adiponektyny polegają na obniżeniu ekspresji śródbłonkowych molekuł adhezyjnych, czynnika nekrotycznego nowotworów- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*), proliferacji mięśni gładkich, a jej działanie przeciwcukrzycowe wiąże się ze zwiększeniem wrażliwości na insulinę, zmniejszeniem glukoogenezy wątrobowej oraz zwiększonym poborem glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych przez mięśnie [17].

Wykazano, że blokada receptora CB1 przez rimonabant u myszy powoduje zwiększenie produkcji

adiponektyny przez adipocyty. Efekt ten był większy u myszy otyłych niż u szczupłych, natomiast u myszy z defektem receptora CB1 w ogóle nie wystąpił, z czego wynika, że rimonabant zwiększa produkcję adiponektyny poprzez działanie na receptor CB1 [18].

Blokada receptora CB1 przez rimonabant obniża wątrobową syntezę kwasów tłuszczowych, co w konsekwencji może zapobiegać stłuszczeniu wątroby, nawet przy stosowaniu diety wysokotłuszczowej [19].

Obwodowym efektem działania rimonabantu jest zwiększony pobór i metabolizm glukozy w mięśniach szkieletowych. U myszy z otyłością z przekarmienia rimonabant obniżał stężenie glukozy we krwi i poprawiał wrażliwość na insulinę do wartości porównywalnych do stwierdzonych myszy z grupy kontrolnej karmionych standardową dietą. Obserwowano też korzystny wpływ rimonabantu na profil lipidowy. Oprócz obniżenia masy ciała zmniejszało się stężenie we krwi triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększało się wskaźnik HDL/LDL [20].

W badaniach na zwierzętach wykazano korzystny wpływ rimonabantu na zmniejszenie głodu, zwiększenie nasycenia, ograniczenie poboru pokarmu i masy ciała [15] (tab. 1).

Podstawą do zastosowania rimonabantu w leczeniu otyłości brzusznej i towarzyszących jej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i metabolicznego są regulacja homeostazy energetycznej, poprawa metabolizmu lipidów, glukozy i insulino-wrażliwości.

Badania u ludzi

Zastosowanie rimonabantu u ludzi obejmuje perspektywne, randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Badania kliniczne III fazy dotychczas objęły 13 000 pacjentów z 500 ośrodków. W programach *Rimonabant in Obesity* (RIO) badano efekt i bezpieczeństwo stosowania rimonabantu dla redukcji masy ciała i zmniejszenia czynników ryzyka metabolicznego. Programy

Tabela 2. Program *Rimonabant in Obesity* (RIO)

	Czasokres	Liczba pacjentów
RIO-North America	2 lata	3040
RIO-Europe	2 lata	1507
RIO-Lipids	1 rok	1033
RIO-Diabetes	1 rok	1047
	Razem	6600

RIO-North America, *RIO-Europe*, *RIO-Lipids*, *RIO-Diabetes* objęły łącznie 6600 otyłych pacjentów z chorobami towarzyszącymi lub bez nich (tab. 2).

Programy *RIO-North America* [21] i *RIO-Europa* [22] objęły osoby otyłe ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) wyższym niż 30 kg/m² lub z nadwagą (BMI > 27 kg/m²) z towarzyszącym nadciśnieniem i/lub dyslipidemią. Program *RIO-Lipids* [23] poświęcono ocenie rimonabantu u pacjentów z nieleczoną dyslipidemią. W tym programie dodatkowo badano czynniki ryzyka miażdżycy — stężenia we krwi adiponektyny, CRP i wielkość cząsteczek cholesterolu frakcji LDL.

Program *RIO-Diabetes* obejmował chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika.

W programie *Studies with Rimonabant and Tobacco Use* (STRATUS) u 6500 pacjentów badano efektywność i bezpieczeństwo podawania rimonabantu dla ułatwienia porzucenia palenia i zapobiegania towarzyszącemu temu zwiększeniu masy ciała.

Wszystkie programy rozpoczynały się od 4-tygodniowego okresu przedrandomizacyjnego, w którym stosowano placebo i dietę z deficytem 600 kalorii na dzień, a następnie w okresie leczenia zgodnie z randomizacją pacjenci otrzymywali placebo lub rimonabant w dawce 5 mg lub 20 mg na dobę. Efektywność oceniano na podstawie pomiaru obwodu talii jako wskaźnika otyłości brzusznej [24], zmiany masy ciała,

Tabela 1. Lokalizacja receptora CB1 i efekt jego blokady

Lokalizacja	Mechanizm działania	Cel terapeutyczny
Podwzgórze/układ limbiczny	↓ pobór pokarmu	Otyłość brzuszna
Tkanka tłuszczowa	↑ adiponektyna	Insulinooporność
	↓ lipogeneza	Dyslipidemia
Mięśnie	↑ pobór glukozy	Insulinooporność
Wątroba	↓ lipogeneza	Dyslipidemia
		Insulinooporność
Przewód pokarmowy	↑ sytość	Otyłość brzuszna

Tabela 3. Wyniki leczenia w programach RIO

	1 rok		2 lata	
	Placebo	Rimonabant 20 mg/dz	Placebo	Rimonabant 20 mg/dz
Ubytek masy ciała [kg]	-3,6	-8,6	-2,3	-7,4
Zmniejszenie talii [cm]	-4,5	-8,5	-3,4	-7,6

stężenia lipidów (cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów), wskaźników metabolizmu glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) i występowania zespołu metabolicznego (rozpoznawanego wg kryteriów ATP III — *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* 2001) [25].

Populacja badanych w programach RIO obejmowała więcej kobiet niż mężczyzn, średnie z programów wynosiły: dla wieku — 45–65 lat, masy ciała — 94–104 kg i wskaźnikiem BMI — 33–38 kg/m². Z ogólnej populacji pacjentów, którzy rozpoczęli program, 53–66% leczono ponad 12 miesięcy.

Wyniki uzyskane u pacjentów po leczeniu zestawiono w tabeli 3.

Pacjenci leczeni przez rok rimonabantem w dawce 20 mg/na dobę charakteryzowali się znamienne większym obniżeniem masy ciała (-8,6 kg) i zmniejszeniem się obwodu talii (-8,5 cm) w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio: -3,6 kg, -4,5 cm).

Po 2 latach stwierdzono znamienne lepsze efekty u leczonych rimonabantem (20 mg/d.) — utrzymanie się zmniejszonej masy ciała (-7,4 kg) i obwodu talii (-7,6 cm) w porównaniu z placebo (odpowiednio: -2,3 kg i -3,4 cm). Po 2 latach u 63% osób leczonych rimonabantem i 33%, którym podawano placebo, uzyskano 5-procentowe obniżenie wyjściowej masy ciała, natomiast 10-procentowy spadek wystąpił u 33% chorych leczonych rimonabantem i u 16% otrzymujących placebo.

Równocześnie obserwowano znamienne różnicę w zakresie zwiększenia się stężenia cholesterolu frakcji HDL i zmniejszenia stężenia triglicerydów w grupie leczonej rimonabantem w porównaniu z placebo. Poprawiła się również wrażliwość na insulinę — zmniejszyło się stężenie insuliny na czczo i wskaźnik HOMA, z tym że połowa tego efektu była niezależna od ubytku masy ciała.

W programie *RIO-Diabetes* włączeni do badania pacjenci mieli względnie dobrze kontrolowaną cukrzycę typu 2 ze średnią HbA_{1c} równą 7,3%. Po roku leczenia rimonabantem uzyskano obniżenie HbA_{1c} do 6,7%, co stanowiło o 0,7% niższe stężenie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

W programie *RIO-Lipids* w badaniu wskaźników ryzyka miażdżycy po roku stosowania rimonabantu (20 mg/d.) wykazano znamienne zwiększenie stężeń we krwi adiponektyny, zmniejszenie białka CRP oraz zmianę proporcji małych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL na korzyść dużych LDL, czyli zmianę profilu lipidowego na mniej aterosogenny. Poprawiała się jakość życia. Obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego obserwowano u pacjentów z nadciśnieniem w programach *RIO-Lipids* i *RIO-Diabetes*.

Częstość zespołu metabolicznego zmniejszyła się prawie o 50% zarówno po roku, jak i po 2 latach leczenia.

W badaniu bezpieczeństwa i tolerancji w programach RIO w grupach leczonych rimonabantem i otrzymujących placebo wykazano podobną liczbę pacjentów, którzy z różnych powodów przerwali kurację, oraz podobny odsetek działań niepożądanych (tab. 4). Objawy niepożądane występujące u leczonych rimonabantem, głównie depresja (2,9% pacjentów), nudności (1,3% pacjentów) i zawroty głowy (0,6% pacjentów), były nieznaczne i przejściowe. Na podstawie badania ciśnienia tętniczego, rytmu serca i EKG, stwierdzono brak zagrożenia sercowo-naczyniowego. U pacjentów leczonych przez rok i 2 lata rimonabantem i otrzymujących placebo liczba wystąpienia jakiegokolwiek

Tabela 4. Działania niepożądane będące powodem przerwania kuracji w okresie 1 roku (% pacjentów)

	Placebo	Rimonabant 20 mg/d.
Psychiatryczne:	3,2	6,7
depresja	1,5	2,9
lęk	0,4	1,1
drażliwość	0,2	0,5
Neurologiczne:	1,1	2,1
ból głowy	0,4	0,4
zawroty głowy	0,1	0,6
Gastryczne:	0,4	2,3
nudności	0,1	1,3

Tabela 5. Zestawienie procentowe pacjentów, u których w programach RIO wystąpiły działania niepożądane

	1 rok		2 lata	
	Placebo	Rimonabant 20 mg/d.	Placebo	Rimonabant 20 mg/d.
Poważne działania niepożądane	4,2	5,9	5,4	4,5
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	7,2	13,8	4,7	4,7

działania niepożądanego i poważnych działań niepożądanych była podobna. W okresie jednego roku nieco więcej pacjentów leczonych rimonabantem (13,8%), w porównaniu do otrzymujących placebo (7,2%), przerywało leczenie z powodu działań niepożądanych.

W czasie 2-letniego leczenia podobny był odsetek przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymujących rimonabant (4,7%) i placebo (4,7%) (tab. 5).

Rimonabant, poza regulacją spożycia pokarmów i wydatków energetycznych, odgrywa rolę w kontroli różnego rodzaju uzależnień — między innymi ułatwia zaprzestanie palenia tytoniu.

Stwierdzone podczas leczenia rimonabantem ograniczenie czynników ryzyka miażdżycy wzbudza wielkie nadzieje na możliwość wykorzystania tego leku nie tylko w leczeniu otyłości, ale i w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [26].

Piśmiennictwo

- 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.
- Cota D., Marcisano G., Vicannati V., Stalla G.K., Pasqualli R., Pagotto U.: Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int. J. Obes.* 2003; 27: 189–301.
- Struwe M., Kaempfer S.H., Geiger C.J. i wsp.: Effects of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *An. Pharmacother.* 1993; 27: 827–831.
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A. i wsp.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946–1949.
- Di Marzo V., Matias I.: Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 585–589.
- Christie M.J., Vaughan C.W.: Neurobiology: Cannabinoids act backwards. *Nature* 2001; 410: 527–530.
- Di Marzo V., Goparaju S.K., Wang L. i wsp.: Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822–825.
- Mechoulam R., Fride E.: A hunger for cannabinoids. *Nature* 2001; 410: 763–765.
- Cota D., Marsicano C., Tschöp M.: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 423–431.
- Horvath T.: Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 323–326.
- Ravinet Trillou C., Delgorge C., Menet C., Arnone M., Soubrie P.: CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int. J. Obes.* 2004; 28: 640–648.
- Boyd S.T., Fremming B.A.: Rimonabant — A selective CB1 Antagonist. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 684–690
- Arnone M., Maruani J., Chaperon F., Thiebot M.H., Soubrie P., Le-Fur G.: Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology* 1997; 132: 104–106.
- Jamshidi N., Taylor D.A.: Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 134: 1151–1154.
- Ravinet Trillou C., Arnone M., Delgorge C.: Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284: R345–R353.
- Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I.: Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 29–33.
- Goldstein B.J., Scalia R.: Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2563–2568.
- Bensaid M., Gary-Bobo M., Esclangon A.: The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR-141716 increases Acpr30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol. Pharmacol.* 2003; 63: 908–914.
- Osei-Hyiaman D., DePettillo M., Pacher P.: Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 1298–1305.
- Poirier B., Bidouard J.P., Cadrouvele C. i wsp.: The anti-obesity effect of rimonabant is associated with an improved serum lipid profile. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 65–72.
- Van Gaal L.F., Pi-Sunyer X.: Effect of rimonabant on weight reduction, weight maintenance and prevention of weight regain: design of RIO-North America & RIO-Europe trials. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28 (supl. 1), S160, T5: P5b–034.
- Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner 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: 1389–1397.
- Sjostrom L., Despres J.P., Golay A.: Weight loss in overweight/obese dyslipidemia subjects treated with rimonabant: The RIO-Lipids trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28 (supl. 1), S28; T5: 02–005.
- Despres J.P., Lemieux I., Prud'homme D.: Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716–720.
- Eckel R.H., Grunig S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–1428.
- Pagotto U., Pasqualli R.: Fighting obesity and associated risk factors by antagonist cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005; 365: 1363–1364.