

Il sistema endocannabinoide e il controllo del metabolismo energetico: fisiologia e fisiopatologia

Uberto Pagotto, Valentina Vicennati, Renato Pasquali

U.O. di Endocrinologia e Centro di Ricerca Biomedica Applicata (CRBA), Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università Alma Mater Studiorum, Bologna

Key words:

Adipose tissue;
Cannabinoid type
1 receptor;
Cannabinoid type
1 receptor antagonist
drugs; Endocannabinoid
system; Visceral obesity.

The ability of the endocannabinoid system to control appetite, food intake and energy balance has recently received great attention, particularly in the light of the different modes of action underlying these functions. The endocannabinoid system modulates rewarding properties of food by acting at specific mesolimbic areas in the brain. In the hypothalamus, CB1 receptor and endocannabinoids are integrated components of the networks controlling appetite and food intake. Interestingly, the endocannabinoid system has recently been shown to control several metabolic functions by acting on peripheral tissues, such as adipocytes, hepatocytes, the skeletal muscles and the endocrine pancreas. The relevance of the system is further strengthened by the notion that visceral obesity seems to be a condition in which an overactivation of the endocannabinoid system occurs, therefore drugs interfering with this overactivation by blocking CB1 receptor are considered as valuable candidates for the treatment of obesity and related cardiometabolic risk factors.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 74S-82S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Uberto Pagotto

U.O. di Endocrinologia
e Centro di Ricerca
Biomedica Applicata
(CRBA)

Dipartimento di
Medicina Interna e
Gastroenterologia
Policlinico S. Orsola-
Malpighi

Università Alma
Mater Studiorum
Via Massarenti, 9
40138 Bologna

E-mail:
uberto.pagotto@unibo.it

Introduzione

È ormai noto che l'obesità di tipo viscerale presenta una stretta associazione con un aumentato rischio di patologie cardiometaboliche quali diabete di tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa, infarto miocardico ed ictus cerebri¹.

Nonostante l'attività fisica e il controllo alimentare rimangano i più validi presidi per contrastare il fenomeno dell'obesità, la percentuale crescente di soggetti obesi nelle società sviluppate sta ad indicare che il cambiamento degli stili di vita non è una pratica seguita dalla maggior parte della popolazione.

Si è così fatta largo, in analogia a quanto evidenziato nel campo del diabete e delle dislipidemie, la necessità di affrontare il problema dell'obesità non solo con terapie volte a modificare lo stile di vita, ma anche con approcci di tipo farmacologico. Questo atteggiamento è stato massivamente supportato dalla rivoluzione di conoscenze avutesi negli ultimi 15 anni nel campo dei processi metabolici. La scoperta della leptina nel 1994, infatti, ha dato un enorme impulso in questa direzione, portando alla luce il ruolo chiave nel determinismo e nel mantenimento dell'obesità dell'adipocita².

Tuttavia, a fronte di notevoli avanzamenti nella conoscenza dei processi metabolici ancora pochi a tutt'oggi sono i "target" molecolari da cui derivare principi farmacologici in grado di contrastare l'obesità.

In questo ambito, pur essendo partiti relativamente in sordina, rispetto alle ricerche riferite ad altri "target", gli studi che si sono sviluppati negli ultimi anni riguardo al ruolo del sistema endocannabinoide nel controllo dei processi metabolici hanno di fatto trasformato tale sistema in uno dei più promettenti "target" farmacologici per contrastare l'obesità.

Il sistema endocannabinoide

Seppure tradizionalmente la conoscenza del sistema endocannabinoide venga fatta risalire all'anno 1964, quando venne identificato il Δ^9 tetraidrocannabinolo³, il componente attivo della *Cannabis*, massimamente responsabile degli effetti psicoattivi legati all'uso della marijuana, tuttavia la ricerca scientifica sul sistema degli endocannabinoidi ricevette enorme impulso solo dagli inizi degli anni '90. Infatti, in tale periodo venne messo in luce come i cannabinoidi di origine vegetale fossero in grado di

legare un recettore di membrana associato alla proteina G denominato recettore di tipo 1 (CB1) dei cannabinoidi. Successivamente venne clonato un altro recettore della stessa famiglia denominato recettore di tipo 2 (CB2)⁴. Il CB1 è stato inizialmente descritto come recettore di “tipo centrale”; tuttavia recenti studi hanno identificato la sua espressione anche a livello periferico, in particolar modo in organi deputati al controllo periferico del metabolismo quali il tessuto adiposo, il fegato, il muscolo scheletrico, il pancreas endocrino, il tratto gastrointestinale⁵. I recettori CB1 sono diffusi in varie regioni cerebrali tra le quali vanno menzionate le due aree che controllano il comportamento alimentare: il mesolimbico, ove vengono modulati la gratificazione e il piacere derivati non solo dall’assunzione di cibo appetitoso ma anche di alcool, di nicotina e di alcune droghe e l’ipotalamo, nei nuclei del quale sono localizzati i neuroni che producono neuropeptidi anoressizzanti ed oressizzanti in grado di controllare l’apporto alimentare^{4,5}.

Il recettore CB2, la cui rilevanza non è materia di questo articolo, quando attivato modula la risposta immunitaria⁴, come pure sembra coinvolto anche nel metabolismo dell’osso; tuttavia recenti acquisizioni sembrano attribuirgli anche un ruolo sulla funzione del pancreas⁴.

Ben presto fu chiaro che la presenza recettoriale doveva accompagnarsi all’esistenza di ligandi naturali endogeni e tale ipotesi venne rapidamente suffragata dalla scoperta di derivati lipidici che vennero denominati in analogia ai composti vegetali endocannabinoidi⁶. La presenza di recettori e di ligandi endogeni, nonché la messa in luce di una serie di azioni attribuite all’attivazione degli stessi, permise di definire l’esistenza di un vero e proprio sistema detto endocannabinoide. Oggi sappiamo che tale sistema si compone anche di un complesso apparato per la sintesi e degradazione di questi composti lipidici⁶. Negli ultimi anni la ricerca ha permesso l’identificazione di un numero crescente di endocannabinoidi tra i quali vanno menzionati anandamide e 2-arachidonoil-glicerolo (2-AG) che a tutt’oggi sono quelli maggiormente studiati⁶.

A differenza degli ormoni tradizionali e dei neurotrasmettitori, i quali una volta formati sono stoccati in vescicole secretorie fino al momento del rilascio, gli endocannabinoidi sono sintetizzati ed immediatamente rilasciati in seguito a stimoli quali la depolarizzazione della membrana oppure l’aumento del calcio intracellulare. Inoltre, tali sostanze vengono immediatamente degradate al termine della loro azione⁷. È nozione accettata ormai che il sistema endocannabinoide agisca “su richiesta”, con una selettività finemente regolata spazialmente e temporalmente, in altre parole, il sistema esercita le sue azioni modulatorie solo “quando” e “dove” esso serve⁷.

A livello cerebrale, gli endocannabinoidi agiscono come neurotrasmettitori retrogradi, essi sono, cioè, in grado di inibire l’attività sinaptica. Di regola, la sinapsi è formata da una terminazione nervosa terminale pre-

sinaptica che contiene vescicole di neurotrasmettitori (quali ad esempio dopamina, acido α -aminobutirrico [GABA], serotonina, oppioidi), da un terminale postsinaptico che esibisce siti recettoriali per tali neurotrasmettitori e da uno spazio intersinaptico. Tradizionalmente, una volta ricevuto un impulso il neurone presinaptico è attivato, ed induce un incremento di calcio intracellulare, il quale a sua volta determina un rilascio di neurotrasmettitori già stoccati nelle vescicole, i quali interagendo con la membrana postsinaptica determinano una serie di eventi che possono portare ad un’eccitazione o un’inibizione della cellula postsinaptica. In tale scenario canonico, il recettore CB1 differisce non solo come modalità d’azione ma anche come sito di espressione. Il CB1 è di norma posto a livello presinaptico e non postsinaptico come i recettori dei neurotrasmettitori classici. Gli endocannabinoidi sono generalmente prodotti a livello postsinaptico e dopo che sono stati rilasciati vanno ad agire per via retrograda sul neurone presinaptico, riducendo l’aumento di calcio intracellulare e in tal modo inibendo il rilascio di neuropeptidi generalmente di tipo inibente⁷. Di regola, attraverso questi meccanismi intraneuronali, il sistema endocannabinoide è coinvolto non solo nel controllo dell’appetito ma anche in svariate funzioni fisiologiche, la gran parte delle quali correlate alla risposta allo stress e al mantenimento dell’omeostasi: gli endocannabinoidi dispongono di proprietà neuroprotettive e nocicettive, sono in grado di regolare l’attività motoria e di controllare alcune fasi del processo della memoria⁴. Inoltre, il sistema endocannabinoide è coinvolto nella modulazione delle risposte immunitarie, infiammatorie ed endocrine, esercita anche un’azione antiproliferativa⁴. Gli endocannabinoidi influenzano sensibilmente anche i sistemi cardiovascolare e respiratorio, controllando il ritmo cardiaco, riducendo la pressione arteriosa e avendo capacità broncodilatatorie⁴.

Azione centrale degli endocannabinoidi nel controllo dell’apporto energetico

Nell’ambito del controllo alimentare, è noto che il GABA a livello postsinaptico agisce al fine di stimolare la sazietà. L’attivazione endocannabinoide a livello del neurone postsinaptico, che può essere indotta dalla sensazione di piacere provocata dalla visione o dal breve assaggio di un gustoso dolce, attenua la sensazione di sazietà provocata dal GABA e stimola di conseguenza la tendenza alla ripresa dell’alimentazione⁸. Quanto sopra riportato riguardo al meccanismo d’azione a livello cerebrale degli endocannabinoidi è servito da supporto per spiegare in termini fisiologici le ben note azioni oressizzanti attribuite ai cannabinoidi di origine vegetale. Infatti, differenti culture risalenti a lontane epoche hanno proposto l’impiego della *Cannabis* come stimolante dell’appetito⁹. Tuttavia, va precisato che la *Cannabis sativa* è usualmente composta da una larga serie

di principi attivi che non solo interagiscono con i recettori dei cannabinoidi come il Δ^9 tetraidrocannabinolo dotato di azione oressizzante, ma anche interferenti con altri recettori, sia di membrana che nucleari, non necessariamente ad azione finale di tipo anabolizzante⁶. È per tale motivo che non è stato osservato un aumento epidemiologico dell'obesità in popolazioni dedite all'impiego di *Cannabis*.

Gli endocannabinoidi, invece, quali l'anandamide e il 2-AG, interagendo con il recettore CB1 possiedono una complessiva generale capacità anabolica, infatti l'attivazione facilita l'introito alimentare e riduce la spesa energetica, stimolando, quando il segnale è in eccesso, l'accumulo eccessivo di grasso.

Le proprietà di risparmio energetico attribuite agli endocannabinoidi di per sé non sono dannose per l'organismo. Non va, infatti, dimenticato che il sistema degli endocannabinoidi possiede un elevato grado di conservazione evolutiva nella regolazione delle risposte nutritive¹⁰. Si può quindi ipotizzare che, in condizioni ambientali di ristrettezze nutrizionali quali quelle che, milioni di anni fa, affrontavano i nostri precursori, il sistema fosse protettivo, contribuendo a stimolare i nostri antenati alla ricerca di cibo e favorendo l'accumulo di risorse energetiche nei depositi corporei periferici. A supporto del ruolo "ancestrale" nel comportamento alimentare, va sottolineato che gli endocannabinoidi sono presenti nel latte materno ed hanno un ruolo chiave nelle prime fasi della lattazione, le quali rappresentano momenti decisivi nella formazione del corretto apporto alimentare¹¹.

Lo scenario, ai nostri giorni, è completamente cambiato: l'offerta di cibo nella nostra società è sovrabbondante, pertanto il sistema endocannabinoide potrebbe contribuire, nei suoi meccanismi d'azione sul metabolismo energetico, non più a proteggere quanto ad alimentare l'accumulo di energia nei depositi adiposi.

In condizioni fisiologiche, comunque, gli endocannabinoidi vengono rilasciati in coincidenza di stati di digiuno raggiungendo un livello critico in grado di promuovere la motivazione alla nutrizione, e si riducono una volta esaurita l'assunzione di cibo in aree cerebrali, quali il mesolimbico e l'ipotalamo, precipuamente coinvolte nel controllo dell'apporto alimentare. Ciò conferma il concetto che gli endocannabinoidi sono prodotti "su richiesta" e *in situ*⁷.

Gli endocannabinoidi stimolano gli aspetti di gratificazione legati al cibo

Il sistema endocannabinoide partecipa alla modulazione dei cosiddetti circuiti del piacere e la manipolazione di questo sistema è in grado di influenzare i comportamenti legati alla gratificazione. L'elevata espressione di CB1 in aree coinvolte nel piacere costituisce una forte indicazione del diretto coinvolgimento del sistema nelle diverse funzioni psicologiche, regolate da queste re-

gioni del cervello, incluso l'appetito¹². Il circuito del piacere nel cervello dei mammiferi consiste in una serie di interconnessioni sinaptiche, implicata nelle sensazioni prodotte dai gratificanti naturali come cibo, nicotina, alcool. In tale contesto, il cibo ingerito agisce sulle fibre nervose della dopamina, degli oppioidi, della serotonina e della noradrenalina, le quali connettono rombencefalo e mesencefalo all'ipotalamo per modulare l'azione dei fattori dell'appetito e della sazietà. La più rilevante via del piacere è rappresentata dal sistema mesolimbico dopaminergico. Lo studio di tale sistema dimostra l'esistenza di un incremento di livelli di dopamina extracellulare e dei suoi metaboliti a livello del nucleo accumbens dopo l'ingestione di cibo altamente appetitoso. Farmaci psicoattivi quali la marijuana, l'etanolo ma anche stimoli piacevoli o cibi gustosi, sono noti indurre il rilascio di dopamina in specifiche regioni cerebrali. Si presume quindi che vi sia una forte correlazione tra i livelli limbici di endocannabinoidi e di dopamina e l'aumentato desiderio verso il cibo gustoso. In tale localizzazione cerebrale è stata dimostrata l'esistenza di una relazione tra il sistema endocannabinoide e il sistema oppioide nella pulsione verso l'apporto nutrizionale¹². Anche l'interazione tra sistema endocannabinoide e sistema serotoninergico è stata oggetto di studio, dato il coinvolgimento della serotonina nel controllo del comportamento alimentare^{5,12}. Esistono studi che avvalorano l'ipotesi che i due sistemi agiscano tramite meccanismi d'azione indipendenti e ciò è importante, poiché permette di escludere un effetto sinergico in un'eventuale, futura combinazione di farmaci antiobesità come quelli che inibiscono il recupero della serotonina e gli antagonisti del CB1.

Ruolo omeostatico ipotalamico degli endocannabinoidi

Ridondanti connessioni ipotalamiche riescono a fornire elevati livelli di adattabilità del comportamento alimentare a vari stimoli centrali e periferici. La sovrapposibilità dei segnali nella stimolazione dell'appetito è comprensibile in vista della vitale importanza della nutrizione per la sopravvivenza¹³. Infatti il controllo del senso di fame e di sazietà è principalmente a carico di strutture ipotalamiche attraverso l'attivazione di neuroni in grado di produrre neuropeptidi ad azione oressizzante ed anoressizzante¹³. Solo da pochi anni si è cominciato a fare luce sulle connessioni del sistema endocannabinoide con il network ipotalamico che presiede al controllo omeostatico¹⁴. Da una serie di recenti studi si è evinto che il sistema endocannabinoide interagisce sia con il segnale di tipo oressizzante sia con quello che veicola il messaggio anoressizzante. Particolare enfasi ultimamente è stata attribuita all'interazione con la ghrelina, uno tra i più importanti peptidi in grado di stimolare l'appetito. Infatti si è visto che l'antagonista del CB1, rimonabant, è in grado di inibire la

risposta oressizzante susseguente alla somministrazione di ghrelina¹⁵. Tuttavia anche la secrezione di altri peptidi coinvolti nel comportamento alimentare sembra essere influenzata dal sistema degli endocannabinoidi.

Gli organi periferici deputati al controllo del metabolismo: nuovo “target” d’azione degli endocannabinoidi

Molte evidenze convergono oggi nell’indicare che gli effetti determinati dall’attivazione o dall’antagonizzazione del recettore CB1 sull’apporto calorico e sul peso corporeo non sono di esclusiva pertinenza cerebrale¹⁶.

Mediante l’utilizzo di modelli murini in cui il recettore CB1 veniva ablato geneticamente (topi CB1^{-/-})^{14,17} e poi in roditori trattati con gli antagonisti del CB1 è stato messo in luce che la mancata funzione del recettore CB1 non solo induce un effetto anoressizzante ma determina anche un effetto indipendente dall’apporto calorico¹⁸. Questi dati hanno indirizzato le ricerche per l’identificazione di un possibile sito d’azione localizzato in organi periferici coinvolti nel controllo del metabolismo. Il riscontro di espressione del CB1 dapprima nel tratto gastrointestinale, nel tessuto adiposo, poi nel fegato, quindi nel muscolo scheletrico ed infine nel pancreas endocrino ha completamente rivoluzionato la ricerca sul ruolo dei cannabinoidi nel controllo del metabolismo energetico^{5,10}.

Tessuto adiposo

La ricerca riguardo alla possibile azione periferica degli endocannabinoidi è stata sicuramente influenzata dal riscontro del recettore CB1 funzionalmente attivo negli adipociti^{14,18}. A distanza di pochi anni da tale pri-

ma evidenza, la conoscenza riguardo al ruolo degli endocannabinoidi nel tessuto adiposo è molto progredita, tanto che oggi possiamo dire che il sistema endocannabinoide viene universalmente riconosciuto giocare un ruolo chiave in funzioni dell’adipocita che vanno dal differenziamento all’accumulo di trigliceridi^{5,10} (Figura 1).

Insieme alla presenza del CB1, a livello del tessuto adiposo è stato evidenziato l’intero corredo enzimatico per la produzione e degradazione degli endocannabinoidi, nonché è stata provata la capacità secretiva da parte del tessuto adiposo di una larga serie di aciletanolamidi tra cui gli endocannabinoidi¹⁹⁻²⁶ in grado di legare il CB1 come l’anandamide e il 2-AG. Va comunque ricordato che l’anandamide oltre che al CB1 è anche in grado di legare il recettore “peroxisome proliferator-activated receptor” (PPAR)- γ ²⁷. Tali riscontri, sono stati dapprima provati in linee cellulari permanenti e in colture primarie di adipociti derivati da roditori, ma sono poi state confermate anche negli adipociti umani.

L’espressione di CB1 è legata al differenziamento dell’adipocita, infatti vi è convergenza nei dati in letteratura indicanti una ridotta espressione nelle prime fasi di differenziazione, e un’elevata presenza nelle fasi maturative dell’adipocita^{18,22,24}.

Il recettore CB1 è funzionalmente attivo, è stato infatti documentato che la sua attivazione da parte di cannabinoidi stimola la lipoproteinlipasi¹⁴. Gli endocannabinoidi, inoltre, sono in grado di stimolare l’incorporazione di glucosio da parte dell’adipocita con un meccanismo che coinvolge mediatori intracellulari in comune con il messaggio insulinico, tanto che l’effetto dei cannabinoidi può essere definito come insulino-mimetico^{22,26}. Gli endocannabinoidi sono stati dimostrati in grado di stimolare la proliferazione adipocitaria stimolando anche marcatori di differenziazione come il PPAR- γ , a loro volta i ligandi di tale recettore nuclea-

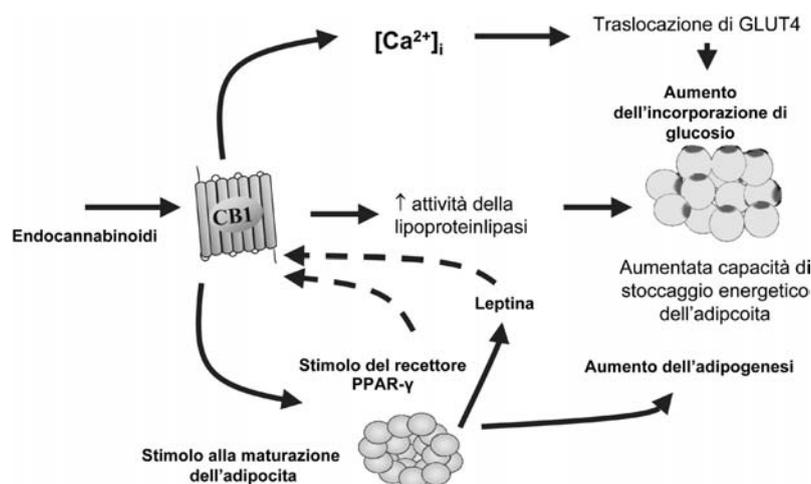


Figura 1. Possibile interpretazione dei meccanismi d’azione degli endocannabinoidi a livello del tessuto adiposo. La figura si propone di fornire una chiave interpretativa alla possibile azione degli endocannabinoidi a livello del tessuto adiposo. Le frecce continue indicano un’azione di stimolo, le frecce intervallate un’inibizione. Per maggiori dettagli si rimanda a Pagano et al.²⁶. FFA = acidi grassi liberi; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità; VLDL = lipoproteine a bassissima densità.

re, quali i glitazonici, sono in grado di aumentare la degradazione degli endocannabinoidi²⁶. Pertanto, si può affermare l'esistenza di un "cross-talk" tra il sistema degli endocannabinoidi e i recettori PPAR- γ con un meccanismo in cui nelle prime fasi di differenziazione gli endocannabinoidi stimolerebbero l'espressione del PPAR- γ e, quindi, il differenziamento, per poi essere a loro volta modulati attraverso l'attivazione dei soprannominati recettori nucleari^{26,27}. Una volta che gli adipociti fossero pienamente maturi, allora la leptina potrebbe avere un ruolo inibitore sia sul sistema dei PPAR- γ che sugli endocannabinoidi (Figura 1). Tuttavia, a rendere il quadro ancora più complesso, va tenuto conto che l'anandamide è anche un ligando del PPAR- γ , oltre che del CB1 pertanto saranno necessari ulteriori studi in futuro per comprendere appieno tale integrazione di segnali. In ogni caso, il "cross-talk" tra PPAR- γ ed endocannabinoidi ha importanti riflessi nella pratica clinica, quando si tenga conto di una possibile associazione di farmaci ad azione PPAR- γ -agonista come i glitazonici e farmaci ad azione CB1-antagonista di recente introduzione.

Il sistema degli endocannabinoidi ha anche un importante ruolo nel rilascio di adipochine. Recenti ricerche hanno dimostrato che il blocco farmacologico del CB1 mediante rimonabant stimola il rilascio di adiponectina^{18,25,28,29}, mentre gli endocannabinoidi inibiscono la formazione della stessa²⁵; tuttavia tali riscontri non sono stati confermati da tutti gli studi *in vitro*²⁶. L'adiponectina è un ormone circolante secreto dal tessuto adiposo, dotato di proprietà antiaterogeneiche e anti-diabetiche. È una proteina in grado di ridurre la produzione epatica di glucosio, inoltre sopprime la lipogenesi e attiva l'ossidazione degli acidi grassi.

Studi recenti hanno evidenziato che un trattamento cronico con rimonabant in topi obesi induce anche l'espressione di geni coinvolti nella β -ossidazione²⁸. Tale trattamento è stato inoltre visto essere in grado di indurre la trascrizione di geni che, legando il calcio, generano cicli futili²⁸, determinando un aumento del dispendio energetico con ridotto accumulo delle riserve caloriche.

È noto che il tessuto adiposo bruno non riveste lo stesso ruolo determinante nell'uomo come invece produce nell'animale, pertanto il riscontro dei CB1 negli adipociti bruni potrebbe non avere un significato funzionale importante nell'uomo²⁹; tuttavia si è dimostrato che gli endocannabinoidi inibiscono le proteine disaccoppianti e quindi si potrebbe ipotizzare che il blocco degli endocannabinoidi possa avere un ruolo nella termogenesi.

Fegato

Anche il fegato, al pari del tessuto adiposo, risulta un importante "target" riguardo all'azione degli endocannabinoidi. Infatti, l'attivazione del sistema endocannabinoidico stimola la sintesi *de novo* di acidi grassi; quindi un ipertono cannabinoidico, come quello associato al-

l'obesità, potrebbe portare allo sviluppo di steatosi, mentre il blocco del recettore CB1 ha un ruolo epato-protettivo. Infatti, l'attività CB1 antagonista non solo è in grado di indurre resistenza della formazione di steatosi epatica³⁰, ma anche di ridurre l'elevazione degli enzimi epatici indicatori di danno e delle citochine, come il fattore di necrosi tumorale- α , comunemente incrementate in associazione a steatoepatite³¹.

Muscolo scheletrico

Non molte sono le acquisizioni riguardo al ruolo del sistema degli endocannabinoidi sul muscolo scheletrico. Il CB1 è stato descritto essere presente nel soleo⁵, a tale livello la sua attivazione da parte degli endocannabinoidi sembrerebbe agire riducendo l'espressione di alcuni geni coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi, deprimendo tale funzione, mentre il trattamento con i CB1-antagonisti, inducendo un'azione opposta, contribuirebbe anche a livello muscolare al miglioramento delle funzioni metaboliche³².

Pancreas endocrino

Anche il pancreas endocrino è sito di produzione e "target" d'azione degli endocannabinoidi. Il CB1 non è stato dimostrato essere presente nelle cellule β delle isole del Langerhans ma nelle cellule β che producono glucagone; il recettore di tipo 2 dei cannabinoidi è stato invece dimostrato essere presente a livello delle cellule che producono insulina³³. Esperimenti *in vivo* in roditori hanno però rivelato che la somministrazione sistemica di CB1-agonisti e non già di CB2-agonisti è in grado di indurre intolleranza glucidica³⁴. È altresì vero che linee cellulari derivate da insulinomi esprimono il recettore CB1, questo farebbe pensare che il CB1 possa essere patrimonio di espressione delle cellule β secernenti in fasi particolari di differenziamento e/o in condizioni metaboliche ben distinte^{19,25}.

Regolazione metabolica e ormonale della secrezione degli endocannabinoidi

Se le modalità degli endocannabinoidi di regolare il metabolismo sono ancora solo parzialmente comprese, lo stesso si può ancora di più affermare riguardo all'azione modulatore dei mediatori metabolico-ormonali sulla secrezione e degradazione degli endocannabinoidi. Ad esempio, non ancora ben chiarito è l'effetto dell'insulina sugli endocannabinoidi. È stato osservato, in cellule pancreatiche derivate da insulinomi, che gli endocannabinoidi di derivazione pancreatica si riducono dopo stimolo con insulina¹⁹, ma i dati indiretti che arrivano dagli studi sull'uomo farebbero pensare che l'iperinsulinismo presente in condizioni di obesità si associ ad elevati valori di endocannabinoidi circolanti. Molto poco è conosciuto anche riguardo all'azione che i livelli di glicemia hanno sulla produzione di endocannabinoidi. Maggiore è la conoscenza, invece, riguardo al-

l'interazione tra leptina ed endocannabinoidi: la leptina, infatti, è in grado di ridurre i livelli di endocannabinoidi a livello ipotalamico, e conseguentemente è stato notato che modelli di roditori in cui il sistema leptinergico sia ablatato presentano costitutivi elevati livelli di endocannabinoidi ipotalamici che potrebbero contribuire a spiegare l'iperfagia e l'obesità caratterizzanti tali ceppi animali³⁵. Non ci sono evidenze di azioni inibitorie o stimolatorie sul sistema endocannabinoide da parte di altre proteine adipocitarie, quali adiponectina e resistina. È già stata sopra menzionata l'interazione tra ghrelina ed endocannabinoidi che, come ricordato, sembra potenziare in modo reciproco il segnale orosizzante veicolato singolarmente¹⁵.

Un capitolo a parte merita l'azione degli ormoni steroidei sulla produzione e /o degradazione degli endocannabinoidi. I glucocorticoidi, almeno a livello ipotalamico, sembrerebbero avere un'azione stimolatoria sul sistema endocannabinoide. Infatti i glucocorticoidi attraverso un'azione non genomica a livello dei neuroni positivi per l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) stimolano il rilascio di endocannabinoidi³⁶; questi ultimi a loro volta agendo per via presinaptica ridurrebbero il messaggio eccitatorio glutaminergico, riducendo la secrezione del CRH, ormone anoressizzante, dando così esito ad un'azione finale di stimolo dell'appetito.

I dati, invece riguardo all'effetto di estrogeni, androgeni e ormoni tiroidei (tutti ormoni aventi un importante ruolo dal punto di vista del controllo del metabolismo energetico e della distribuzione del tessuto adiposo) sulla sintesi e degradazione degli endocannabinoidi richiedono studi specifici tuttora mancanti.

L'associazione di obesità ed ipertono cannabinoide

Sono stati Di Marzo e Matias¹⁰ i primi a formulare un'ipotesi sempre più rispondente al vero: e cioè che l'obesità possa associarsi ad una patologica iperattivazione del sistema endocannabinoide. Gli estremi che hanno portato ad ipotizzare tale tesi sono stati dapprima derivati da esperimenti in roditori; tuttavia recentemente una serie di importanti riscontri nell'uomo ha definitivamente suffragato l'ipotesi iniziale.

In tessuti quali l'ipotalamo³⁵, il fegato³⁰ e il tessuto adiposo di animali obesi²⁵ (o perché mutati geneticamente o perché sottoposti a prolungati periodi di dieta grassa) è stato dimostrato un accumulo patologico di endocannabinoidi. Ciò potrebbe essere legato o ad una loro aumentata produzione o ad una ridotta degradazione. Tuttavia, recenti acquisizioni hanno mostrato che anche il recettore CB1 può essere sovraespresso nel tessuto adiposo derivato da animali resi obesi dalla dieta¹⁸. La sovrastimolazione del sistema endocannabinoide determina un'inibizione della secrezione di adiponectina e ad una stimolazione di visfatina che potrebbero

giocare un ruolo nelle alterazioni metaboliche associate all'obesità^{25,29}.

Il sovvertimento del sistema endocannabinoide in associazione all'obesità è stato trovato anche nell'uomo. Infatti, è stato dimostrato che il tessuto adiposo viscerale di soggetti obesi costituisce una riserva patologica di 2-AG quando comparato al tessuto adiposo sottocutaneo²⁴; recentissimi studi inoltre sembrano documentare che il tessuto adiposo viscerale possiede un'aumentata attivazione degli enzimi preposti alla produzione degli endocannabinoidi^{24,26}. Queste variazioni si riflettono anche a livello del torrente ematico. Infatti, i livelli plasmatici degli endocannabinoidi in pazienti obesi sono più elevati nei soggetti obesi viscerali rispetto ai livelli riscontrati in obesi sottocutanei e in soggetti magri^{37,38}. Tali livelli si correlano in modo significativo con alcuni parametri ematochimici della sindrome metabolica^{37,38}. Il tutto starebbe ad evidenziare che tanto più un soggetto accumula tessuto adiposo a livello viscerale tanto maggiore è il quantitativo di endocannabinoidi circolanti. Il tessuto adiposo viscerale nell'uomo obeso, in analogia a quanto dimostrato nell'animale, sembra inoltre in grado di esprimere un maggior numero di recettori CB1²⁶.

Anche il fegato derivato da animali obesi sembra avere un sistema endocannabinoide completamente sovvertito, in particolare sono stati dimostrati elevati livelli di recettore CB1 e di endocannabinoidi²⁸. Meno solide a tutt'oggi le evidenze sperimentali di una sovrastimolazione del sistema endocannabinoide nel pancreas endocrino e nel muscolo scheletrico derivati da animali o soggetti obesi. In ogni caso, sono stati rilevati aumentati livelli di endocannabinoidi nel pancreas di topi resi obesi dalla dieta²⁵ e gli stessi animali mostrano un'aumentata espressione di CB1 nel muscolo soleo⁵.

Non ancora chiarita è la causa in grado di determinare l'iperattivazione del sistema endocannabinoide in associazione allo sviluppo di obesità. Alcuni studi stanno facendo emergere una potenziale influenza del patrimonio genetico; infatti le sequenze geniche sia del recettore CB1 che di un enzima che degrada gli endocannabinoidi prevedono la presenza di polimorfismi che sarebbero maggiormente presenti in soggetti obesi o diabetici di tipo 2. La presenza di tali polimorfismi potrebbe alterare la funzione del recettore o dell'enzima portando ad un'iperattivazione *in toto* del sistema degli endocannabinoidi³⁹⁻⁴². Questi studi, qualora confermati su casistiche più importanti, potrebbero aprire la strada a studi di farmacogenomica volti ad individuare se, alla base della responsività o meno al trattamento con CB1-antagonisti, possa essere considerato il patrimonio genetico dell'individuo.

Un'altra ipotesi di lavoro, invece, tende a centrare l'attenzione sulla qualità della dieta⁴³. Si è visto infatti che sia i macro- che anche i micronutrienti della dieta sono in grado di modificare il pattern produttivo degli endocannabinoidi^{44,45}. È stato osservato che diete ricche di acidi grassi polinsaturi ω6 e povere di acidi gras-

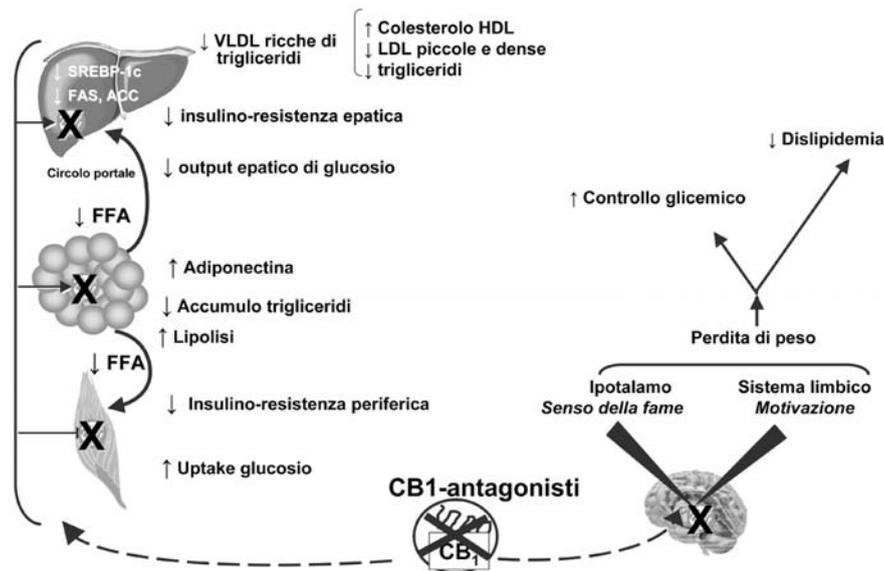


Figura 2. Meccanismi d'azione centrale e periferici mediante i quali farmaci ad azione CB1-antagonista mediano gli effetti biologici. La figura si propone di evidenziare quanto fino ad oggi noto riguardo al meccanismo d'azione centrale e periferico degli endocannabinoidi. Le croci rappresentano il blocco del recettore del CB1 dato da farmaci ad azione CB1-antagonista. PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor.

si polinsaturi $\omega 3$, quali quelle rappresentate dal “junkie food” potrebbero aumentare i livelli cerebrali di endocannabinoidi. Questa teoria, estremamente affascinante, necessita però ancora di conferme nell'uomo^{44,45}.

Sulla base di queste evidenze, va sottolineato che al momento non è semplice concludere se l'ipertono cannabinoidi abbia un ruolo nel determinismo dell'obesità o se invece rappresenti un semplice epifenomeno della patologia. Qualora risultassero confermate le ipotesi di alterazioni genetiche in soggetti obesi del recettore CB1 e/o degli enzimi che regolano la degradazione degli endocannabinoidi, ma soprattutto se venisse provata l'esistenza di un'associazione diretta tra la scarsa qualità della dieta e la produzione abnorme di endocannabinoidi nei tessuti che controllano il metabolismo energetico, allora la teoria che fa ritenere l'ipertono endocannabinoidi come uno dei fattori dello sviluppo di obesità potrebbe avere enfasi ed ulteriore sviluppo. Mancano, in ogni caso, dati deputati a risolvere un altro dei vari quesiti rimasti aperti riguardo all'azione del sistema endocannabinoidi sul metabolismo energetico.

Conclusioni

Gli ultimi anni hanno visto l'esplosione di studi riguardanti l'azione degli endocannabinoidi sul metabolismo energetico. L'avvento di una nuova classe di farmaci, quale quella rappresentata dagli antagonisti del recettore CB1, conferma l'importanza del sistema degli endocannabinoidi nel controllo del metabolismo. Non tutto è ancora chiarito riguardo alle loro modalità d'azione, tuttavia le intense ricerche promosse ultimamente da un numero sempre più vasto di gruppi di ricerca fanno sperare che si giunga a delucidare definitivamente in breve tempo quan-

to ancora oscuro. In tale contesto, l'impiego di farmaci bloccanti il recettore CB1 aiuterà a meglio comprendere le ragioni dello squilibrio del sistema in associazione con l'obesità e potrà evidenziare il contributo dei singoli organi preposti al controllo del metabolismo energetico nel determinismo dello squilibrio stesso (Figura 2).

Infine, dalle ricerche degli anni a venire si potrà mettere in luce se lo scompenso del sistema degli endocannabinoidi sia una condizione che contribuisce a determinare uno stato di obesità oppure se sia un epifenomeno che magari gioca un ruolo nella fase di mantenimento.

Riassunto

L'abilità del sistema endocannabinoidi di controllare l'appetito, l'introito di cibo e il bilancio energetico ha recentemente ricevuto grande attenzione, particolarmente per quanto riguarda i differenti meccanismi d'azione sottostanti a queste funzioni. Il sistema endocannabinoidi modula le proprietà di gratificazione del cibo agendo su aree mesolimbiche specifiche nel cervello. Nell'ipotalamo, i recettori CB1 e gli endocannabinoidi sono componenti integrati del network che controlla l'appetito e l'introito di cibo. È interessante il fatto che il sistema endocannabinoidi ha recentemente dimostrato di controllare diverse funzioni metaboliche, agendo sui tessuti periferici, come gli adipociti, gli epatociti, il muscolo scheletrico e il pancreas endocrino. La rilevanza del sistema è ancor più rafforzata dal fatto che l'obesità viscerale sembra essere una condizione in cui si verifica un'iperattivazione del sistema endocannabinoidi; di conseguenza, i farmaci che interferiscono con questa iperattivazione bloccando i recettori CB1 sono considerati validi candidati per il trattamento dell'obesità e dei relativi fattori di rischio cardiometabolico.

Parole chiave: Farmaci ad azione CB1-antagonista; Obesità viscerale; Recettore di tipo 1 dei cannabinoidi; Sistema endocannabinoidi; Tessuto adiposo.

Bibliografia

1. Despres JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2006; 8: B4-B12.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
3. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-7.
4. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389-462.
5. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006; 27: 73-100.
6. Kogan NM, Mechoulam R. The chemistry of endocannabinoids. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (Suppl): 3-14.
7. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 873-84.
8. Woods SC. Role of the endocannabinoid system in regulating cardiovascular and metabolic risk factors. *Am J Med* 2007; 120 (Suppl 1): S19-S25.
9. Peters H, Nahas GG. A brief history of four millennia (BC 2000-AD 1974). In: Nahas GG, Sutin K, Harvey D, Agurel S, eds. *Marihuana and medicine*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999: 3-7.
10. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585-9.
11. Mechoulam R, Berry EM, Avraham Y, Di Marzo V, Fride E. Endocannabinoids, feeding and suckling - from our perspective. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 (Suppl 1): S24-S28.
12. Cota D, Tschöp M, Horvath TL, Levine AS. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res Rev* 2006; 5: 85-107.
13. Park AJ, Bloom SR. Neuroendocrine control of food intake. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 228-33.
14. 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: 423-31.
15. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 520-3.
16. Ravinet-Trillou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrié P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 640-8.
17. Ravinet-Trillou C, Arnone M, Delgorge C, et al. Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R345-R353.
18. Bensaïd M, Gary-Bobo M, Esclangon A, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 908-14.
19. Matias I, Gonthier MP, Petrosino S, et al. Role and regulation of acylethanolamides in energy balance: focus on adipocytes and beta-cells. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 676-90.
20. Spoto B, Fezza F, Parlongo G, et al. Human adipose tissue binds and metabolizes the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Biochimie* 2006; 88: 1889-97.
21. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, et al. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol* 2006; 126: 177-87.
22. Gasperi V, Fezza F, Pasquariello N, et al. Endocannabinoids in adipocytes during differentiation and their role in glucose uptake. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 219-29.
23. Gonthier MP, Hoareau L, Festy F, et al. Identification of endocannabinoids and related compounds in human fat cells. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 837-45.
24. Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 2838-43.
25. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, et al. Regulation, function and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and β -pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3171-80.
26. Pagano C, Pilon C, Calcagno A, et al. The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via PI3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4810-9.
27. Bouaboula M, Hilairat S, Marchand J, Fajas L, Le Fur G, Casellas P. Anandamide induced PPAR- γ transcriptional activation and 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Eur J Pharmacol* 2005; 517: 174-81.
28. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J* 2005; 19: 1567-69.
29. Perwitz N, Fasshauer M, Klein J. Cannabinoid receptor signaling directly inhibits thermogenesis and alters expression of adiponectin and visfatin. *Horm Metab Res* 2006; 38: 356-8.
30. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 1298-305.
31. Gary-Bobo M, Elachouri G, Gallas JF, et al. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-9.
32. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 183-7.
33. Juan-Pico P, Fuentes E, Javier Bermudez-Silva F, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium* 2006; 39: 155-62.
34. Bermudez-Silva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 531: 282-4.
35. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-5.
36. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci* 2003; 23: 4850-7.
37. Blüher M, Engeli S, Klötting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006; 55: 3053-60.
38. Cote M, Matias I, Lemieux I, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 692-9.
39. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29: 755-9.

40. Gazzero P, Caruso MG, Notarnicola M, et al. Association between cannabinoid type-1 receptor polymorphism and body mass index in a southern Italian population. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 908-12.
41. Russo P, Strazzullo P, Cappuccio FP, et al. Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2382-6.
42. Peeters A, Beckers S, Mertens I, Van Hul W, Van Gaal L. The G1422A variant of the cannabinoid receptor gene (CNR1) is associated with abdominal adiposity in obese men. *Endocrine* 2007; 31: 138-41.
43. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 27-37.
44. Berger A, Crozier G, Bisogno T, Cavaliere P, Innis S, Di Marzo V. Anandamide and diet: inclusion of dietary arachidonate and docosahexaenoate leads to increased brain levels of the corresponding N-acylethanolamines in piglets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6402-6.
45. Watanabe S, Doshi M, Hamazaki T. n-3 Polyunsaturated fatty acid (PUFA) deficiency elevates and n-3 PUFA enrichment reduces brain 2-arachidonoylglycerol level in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 51-9.