

# El sistema endocannabinoide como diana para reducir el riesgo cardiometabólico y la obesidad

Alfredo Vázquez Vigoa<sup>a</sup>, Nélica María Cruz Álvarez<sup>b</sup>, Alfredo Vázquez Cruz<sup>a,c</sup>, Annerys Méndez Rosabal<sup>d</sup> y María Soledad Fernández-Alfonso<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

<sup>b</sup>Servicio de Administración de Salud. Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

<sup>c</sup>Servicio de Terapia Intensiva. Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

<sup>d</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad de La Habana. Cuba.

<sup>e</sup>Instituto Pluridisciplinario. Universidad Complutense. Madrid. España.

---

El sobrepeso y la obesidad han adquirido una dimensión pandémica y se considera que el exceso de peso incluye la asociación de otros factores de riesgo cardiometabólico, como dislipemia aterogénica, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y disglucemia, así como un estado proinflamatorio y protrombótico. El objetivo de esta revisión es dar a conocer el descubrimiento reciente de un novedoso sistema endógeno denominado *sistema endocannabinoide* involucrado en la obesidad y el riesgo cardiometabólico. Recientemente, el tejido adiposo se ha reconocido como un órgano humoral que expresa y segrega varias adipocinas, como leptina, adiponectina, resistina y numerosas citocinas que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6. Como consecuencia de este agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular y metabólico, la expectativa de vida de los pacientes con sobrepeso y obesos se reduce al compararla con individuos de peso normal. Se presentan los resultados de algunos estudios preclínicos y clínicos que han mostrado los efectos dependientes de su bloqueo en el control de la homeostasis de energía y de parámetros metabólicos. Se enfatiza la necesidad de un nuevo enfoque de control del sobrepeso y de los factores de riesgo asociados, basados en su patogénia, que incluya el bloqueo del sistema

endocannabinoide, el cual desempeña un papel fundamental en la regulación de la ingestión de alimentos y en la emergencia del conjunto de factores proaterogénicos.

*Palabras clave:*

Sistema endocannabinoide. Aterogenia. Obesidad. Receptor cannabinoide.

---

## THE ENDOCANNABINOID SYSTEM AS A TARGET TO DECREASE THE CARDIOMETABOLIC RISK AND OBESITY

Overweight and obesity have reached pandemic dimensions, and are associated with other cardiometabolic risk factors, such as; atherogenic dyslipemia, high blood pressure, insulin resistance, and dysglycemia, as well as a pro-inflammatory and thrombotic states. The aim of this review is to show the recent discovery of a novel endogenous system, called endocannabinoid system, involved in obesity and cardiometabolic risk. Recently, fat tissue has been recognized as a humoral organ expressing and secreting some adipokines, such as: leptin, adiponectin, resistin, and many cytokines including alpha-tumoral necrosis factor, and interleukin 6. As consequence of this grouping of cardiovascular and metabolic risk factors, the life-expectancy of overweight and obese patients is decreased compared to individuals of normal weight. The authors present the findings of some preclinical and clinical studies showing effects dependent of its blockade on control of energy-homeostasis and metabolic parameters. The need

---

Correspondencia: Dra. N.M. Cruz Álvarez.  
Hospital Hermanos Ameijeiras.  
San Lázaro, 701. Ciudad de La Habana. Cuba.  
Correo electrónico: nmcruz@infomed.sld.cu

Recibido el 27-2-2008 y aceptado el 15-5-2008.

of a new approach to controlling overweight and its related risk factors is emphasised, based in its pathogenesis, including blocking of the endocannabinoid system, which plays a critical role in regulation of food ingestion, and in the emergence of pro-atherogenic factors.

**Key words:**

Endocannabinoid system. Atherogenesis. Obesity. Cannabinoid receptor.

## Introducción

El sistema endocannabinoide (SEC) está constituido por derivados lipídicos endógenos que se unen y activan al mismo receptor que media los efectos de los principios activos del cannabis.

Los endocannabinoides (EC) más estudiados son la araquidonil etanolamida- anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Ambos componentes son psicoactivos y activan los receptores cannabinoides (RCB), al igual que hacen los cannabinoides de plantas de la especie *Cannabis sativa* y de la marihuana<sup>1-3</sup>.

A su vez, los RCB se dividen en CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>; a) los primeros se distribuyen fundamentalmente en el cerebro y el tejido adiposo, pero también pueden encontrarse en el miocardio, el endotelio vascular, las terminaciones nerviosas simpáticas, el páncreas,

los músculos, el aparato gastrointestinal y el hígado<sup>4,12</sup>, y b) los segundos se localizan en estructuras asociadas con el sistema inmunitario y en órganos hematopoyéticos<sup>13</sup>.

Con esta revisión pretendemos mostrar los aspectos fundamentales del SEC en relación con los mecanismos de su síntesis y degradación, su vinculación con el sobrepeso y la obesidad, así como con otros factores de riesgo cardiometabólico, y señalar los beneficios esperados con la inhibición de este sistema.

## Síntesis y degradación de los endocannabinoides

Todos los EC derivan de los ácidos grasos (AG) poliinsaturados de cadena larga, específicamente del ácido araquidónico. La anandamida y el 2-AG se sintetizan a partir de fosfolípidos dependientes y las enzimas que catalizan su formación a partir de los precursores son la n-acilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D y la diacilglicerol lipasa, respectivamente<sup>14,15</sup>. Tanto la anandamida, como el 2-AG se hidrolizan rápidamente por una amidohidrolasa de ácido graso y por la monoacilglicerol lipasa, respectivamente, a componentes inactivos para los RCB<sup>16,17</sup> (fig. 1).

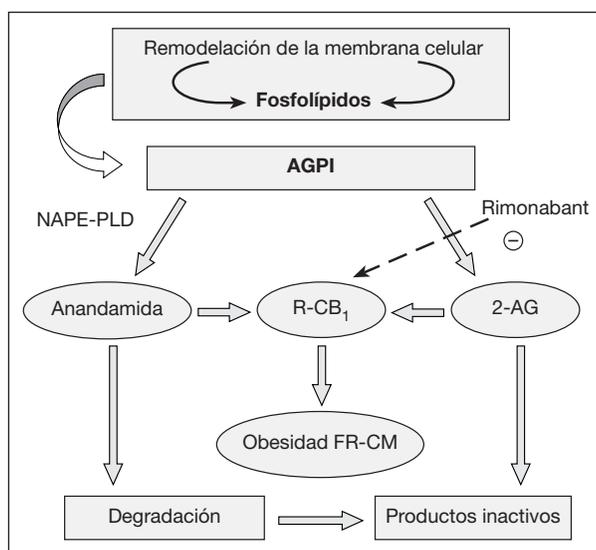
En las neuronas, después de sintetizarse, los EC se difunden de forma retrógrada a través de la sinapsis a la membrana neuronal presináptica, donde activan los receptores CB<sub>1</sub> con la consiguiente nivelación de neurotransmisores en la sinapsis, lo cual caracteriza el proceso conocido como *neurotransmisión retrógrada*.

Los EC no están confinados al sistema nervioso central, de manera que en otros tejidos se sintetizan en respuesta ante estímulos fisiológicos y patológicos, actúan como mediadores locales en muchos tejidos y se producen a demanda para restaurar los valores y la función de otros mediadores, incluidos los neurotransmisores excitatorios e inhibitorios<sup>18</sup>.

El SEC está involucrado en la conducta alimentaria, en la antinocicepción, en la regulación de la memoria reciente, en el control del movimiento y en la neuroprotección<sup>19</sup>. También presenta efecto antiproliferativo, modulación de la secreción hormonal e interviene en la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

## Papel del sistema endocannabinoide en la regulación de la ingesta de alimentos

El hipotálamo es el área cerebral que controla la ingestión de alimentos por medio de una serie de neuronas que proveen valores altos de adaptabilidad de la conducta alimentaria ante estímulos endógenos y exógenos<sup>20</sup>. El SEC interviene en los mecanis-



**Figura 1.** Sistema endocannabinoide: formación e inactivación. 2-AG: araquidonil glicerol; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DAG-L: diacilglicerol lipasa; FAAH: amidohidrolasa de ácidos grasos; FR-CM: factores de riesgo cardiometabólico; MAG-L: monoacilglicerolipasa; NAPE-PLD: acilfosfatidiletanolamina-fosfolipasa D; R-CB1: receptor cannabinoides.

mos centrales que modulan la ingestión de alimentos, efecto que logra mediante la regulación de la expresión y/o acción de varios mediadores hipotalámicos anorécticos y orexigénicos. El efecto neto de los cannabinoides es el aumento de la ingesta.

Los EC y los receptores CB<sub>1</sub> están presentes en las áreas del hipotálamo involucradas en la ingestión de alimentos que son capaces de interactuar con señales de origen periférico. El receptor CB<sub>1</sub> se colocaliza con el mediador anoréctico conocido como hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular y con el mediador orexigénico conocido como hormona concentradora de melanina en la región hipotalámica lateral. La estimulación de los receptores CB<sub>1</sub> causa sensibilización de los receptores orexin 1, lo cual incrementa el apetito inducido por sustancias endógenas estimulantes del apetito u orexinas<sup>21</sup>.

Los receptores CB<sub>1</sub> parecen inhibir los episodios anorécticos determinados por la activación de los receptores de la melanocortin 4. La inyección de anandamida dentro de la región ventromedial del hipotálamo en ratas provoca hiperfagia por vía CB<sub>1</sub> dependiente<sup>22</sup>.

La leptina y la adiponectina son adipocinas secretadas por los adipocitos, que al igual que la grelina, una hormona secretada en el aparato gastrointestinal, pueden actuar directamente en las neuronas hipotalámicas. La inyección intravenosa de la leptina origina una disminución de la liberación de EC hipotalámicos<sup>19</sup>. Un tono EC aumentado se ha asociado también con incremento de los valores de grelina en sangre después de la privación de la ingesta de alimentos y puede modular algunos de los efectos orexigénicos de este péptido. El efecto orexigénico de la grelina puede revertirse mediante la administración de dosis sistémicas pequeñas del antagonista del RCB CB<sub>1</sub><sup>23</sup>.

Otro mecanismo por el cual el SEC actúa para promover la ingestión de alimentos es a través del nervio vago, que conecta el aparato gastrointestinal con la médula y núcleos cerebrales, involucrados en el control de la saciedad. Las propiedades orexigénicas de los EC se revierten por el bloqueo del receptor CB<sub>1</sub> y por destrucción de los nervios sensitivos vagales que también median la saciedad inducida por colecistocininas, de manera que una actividad endocannabinoide reducida puede mediar en la inducción de la saciedad por colecistocininas<sup>24</sup>.

### **Efectos periféricos dependientes de la activación de los receptores CB<sub>1</sub>**

En el momento actual, se considera que el SEC ejerce su acción periférica a través del receptor

CB<sub>1</sub>, efecto que provoca una modulación en el metabolismo del tejido adiposo, en la homeostasis de glucosa y en la recaptación de glucosa por el músculo esquelético<sup>25</sup>.

Cuando se estimulan los receptores CB<sub>1</sub>, se incrementa la expresión de lipoproteína lipasa en los adipocitos, lo cual estimula la lipogenia y reduce la expresión y la secreción de adiponectina<sup>18</sup>. La adiponectina es una proteína circulante específica del tejido adiposo, que desempeña un papel regulador en el metabolismo graso y de la glucosa, al incrementar la sensibilidad a la insulina, disminuir la producción hepática de glucosa y regular el metabolismo de los ácidos grasos libres por supresión de la lipogenia<sup>26,27</sup>.

En el estudio realizado por Ravinet-Triliou et al<sup>28</sup>, en ratas sometidas a dietas inductoras de obesidad, el bloqueo del receptor CB<sub>1</sub> se asoció con reducción de la ingestión de alimentos y con disminución sostenida de peso corporal.

Los pacientes obesos con resistencia a la insulina o con diabetes mellitus tipo 2 presentan valores plasmáticos reducidos de adiponectina y el bloqueo del receptor CB<sub>1</sub> incrementa su expresión y secreción por el adipocito<sup>29,30</sup>.

### **Sobreactividad del sistema endocannabinoide**

El SEC normalmente se comporta de forma silente y se activa de forma transitoria cuando es necesario, pero en modelos animales con obesidad genética o inducidas por dietas se puede mostrar crónicamente activado, con valores hipotalámicos altos de 2-AG<sup>31</sup>.

Cuando modelos de ratones ob/ob con comportamiento hiperfágico son tratados con leptina, los valores hipotalámicos de 2-AG son similares a los controles delgados y la concentración de anandamida puede declinar hasta valores indetectables, lo cual sugiere una regulación negativa de los EC por la leptina e indica que esta sustancia y los EC desempeñan un papel crucial en la modulación de la homeostasis de energía y del peso corporal<sup>28</sup>.

La evidencia disponible hasta el momento apoya la hipótesis de que el SEC está sobreactivado en los individuos obesos. Los adipocitos de animales obesos tienen una expresión mayor de receptores CB<sub>1</sub> que los delgados<sup>5</sup>.

En humanos, la hiperactividad sostenida del SEC, limitado a los tejidos que controlan el equilibrio de energía, puede contribuir al desarrollo de obesidad y se considera que los valores circulantes de anandamida y 2-AG están incrementados (35-52%) en mujeres obesas posmenopáusicas de origen caucásico, comparado con mujeres delgadas,

de manera que la sobreactividad del SEC se considera la causa y no la consecuencia de la obesidad, ya sea subcutánea o visceral<sup>32,33</sup>.

La causa de desregulación del SEC podría ser el incremento de suplemento de precursores para la biosíntesis de EC y el incremento de la actividad de enzimas involucradas en su síntesis, así como una disminución en su degradación<sup>34</sup>.

Recientemente se ha identificado la variante genética de la enzima FAAH 385 A/A, la cual puede predecir la sustitución de treonina por prolina (P 129 T), con lo que se reduce la actividad enzimática de la enzima que conduce a una inactivación menor de anandamida<sup>35</sup>.

En pacientes prediabéticos, con diabetes mellitus tipo 2 y obesos, la concentración de EC en la grasa visceral y plasma fue superior al compararla con los controles, lo cual ocasiona una desregulación de la célula  $\beta$  con hiperinsulinemia permanente. Los valores elevados de EC en las células  $\beta$  producen hipertrofia de los adipocitos e hiperactividad de los EC en estas células, con incrementos subsecuentes en los valores de lípidos, disminución de adiponectina y aparición de las consecuencias metabólicas derivadas de estas perturbaciones<sup>36</sup>.

### Antagonistas de los receptores CB<sub>1</sub>: datos preclínicos y clínicos

En 1964, Gaoni et al<sup>3</sup> identificaron el compuesto activo de la marihuana, el  $\delta$ 9-tetrahidrocannabinol, pero fue en 1988, después del descubrimiento de su receptor en el cerebro de ratas<sup>37</sup>, cuando se inició el estudio de su fisiología. Posteriormente, se describieron y se clonaron los RCB<sup>38,39</sup> y se avanzó en el conocimiento de los agonistas endógenos<sup>1,40</sup>, de los antagonistas sintéticos del receptor CB<sub>1</sub><sup>41</sup> y su posible utilización con fines terapéuticos, así como de la posibilidad de modulación en las enzimas que participan en el metabolismo y la señalización de este novedoso sistema<sup>42-44</sup>.

En 1994, Rinaldi-Carmona et al<sup>41</sup> de los laboratorios Sanofi indicaron que el rimonabant, el primer antagonista (bloqueador) específico de los receptores CB<sub>1</sub> podría utilizarse como tratamiento antiobesidad, lo cual se probó inicialmente en modelos de animales. De acuerdo con la evidencia de diferentes líneas de experimentación, se ha confirmado que la administración, tanto aguda como crónica, de rimonabant reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal.

En animales de laboratorio, mediante la administración intraperitoneal o intragástrica de dosis de 1-10 mg/kg/día, durante 10 semanas, rimonabant indujo una reducción marcada en la ingesta

diaria de alimentos en ratas normales y obesas, asociados con una reducción inmediata y significativa en el peso corporal<sup>45</sup>.

En diferentes ensayos clínicos en humanos, se ha tratado de demostrar la importancia del rimonabant en el tratamiento de la obesidad y de los factores de riesgo cardiometabólico<sup>46</sup>.

López Jaramillo et al<sup>47</sup> plantean una asociación importante entre el SEC, la obesidad abdominal y el síndrome metabólico y señalan las ventajas de los antagonistas de los RCB<sub>1</sub>.

En un ensayo clínico de fase 2, realizado a doble ciego y controlado con placebo, el efecto de rimonabant en dosis de 5-20 mg/día se estudió en pacientes con índice de masa corporal entre 30 y 40 kg/m<sup>2</sup>. El promedio de reducción de peso después de un período de 4 meses fue de 4,4 kg (20 mg) y de 1,1 kg en el grupo placebo<sup>48</sup>.

En ensayos clínicos de fase III, hay 4 estudios, denominados Río-Europa, Río-Lípidos, Río-Norteamérica y Río-Diabetes y que colectivamente se han denominados como programa-RIO<sup>49-52</sup>. Se trata de estudios multicéntricos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. El estudio incluyó a 6.627 pacientes adultos de ambos sexos, con comorbilidad asociada a la obesidad, como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipoproteinemia. En el brazo de diabetes mellitus, 20 mg de rimonabant provocó una caída del 0,7% de la hemoglobina glucosilada, comparado con placebo. En la rama de lípidos, la insulina plasmática en ayunas, la insulinemia y el grado de glucosa plasmática después de una carga oral de 75 g de glucosa disminuyeron de forma significativa en el grupo asignado a 20 mg de rimonabant, lo cual se asoció también a un incremento del 46% de la adiponectina, así como una disminución significativa de la leptina, de la proteína C reactiva y una reducción modesta de la presión arterial (-2,1/1,7 mmHg).

En una revisión reciente de Cochrane<sup>53</sup> de los estudios del programa RIO, se informa de una disminución del peso corporal de 4,64 kg y de la circunferencia abdominal de 3,84 cm en el grupo tratado con rimonabant frente a placebo y, además, señalan una disminución significativa de los triglicéridos e incremento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad frente a placebo. Los efectos adversos del fármaco (2,3-5,2%) incluyen trastornos psiquiátricos con ansiedad y depresión, así como la presencia de episodios gastrointestinales, que en ocasiones obligan a interrumpir el medicamento.

### Conclusiones y perspectivas futuras

Se concluye que el sobrepeso y la obesidad, sobre todo abdominal, se acompaña con frecuencia

de diversos factores de riesgo cardiometabólico. El tejido adiposo secreta una variedad de factores o adipocinas que contribuyen a la resistencia a la insulina, a la disfunción endotelial y a la aterogenia. La obesidad abdominal coexiste de manera frecuente con intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión arterial. La presencia de este agrupamiento de factores de riesgo se pueden asociar con un incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Recientemente se ha documentado que la obesidad y sus complicaciones están asociadas con una hiperactividad del SEC en el ámbito central y periférico. El rimonabant, el primer representante de los antagonistas de los receptores CB<sub>1</sub>, ha demostrado cambios favorables en los valores de lípidos plasmáticos, en la mejoría del control glucémico en pacientes prediabéticos y con diabetes mellitus tipo 2, así como una reducción importante del peso y de la circunferencia abdominal. Sin embargo, resulta conveniente señalar que debido a la presentación de casos con depresión con tratamiento con rimonabant, se necesitan nuevos estudios de seguimiento más prolongados que confirmen tanto los efectos favorables, como los adversos del fármaco, antes de que pueda establecerse como tratamiento habitual de la obesidad y de la comorbilidad asociada, cuestión que ya ha indicado la Food and Drug Administration.

## Bibliografía

- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946-9.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:83-90.
- Gaoni Y, Mechoulam R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc*. 1971;93:217-24.
- Herkenhan M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa F, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1932-6.
- Berisaid M, Gary-Bobo M, Esclançon A, Maifrand JR, Le Fur G, Oury-Donat F, et al. The cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR 141716 increases Acpr30 mRNA expression in adipose tissue of obese *fafa* rats and in cultured adipocytes cells. *Mol Pharmacol*. 2003;63:908-14.
- Bonz A, Laser M, Kuilmer S, Kniesch S, Babin-Ebel J, Popp V, et al. Cannabinoids acting on CB<sub>1</sub> receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:657-64.
- Liu J1 Gao B, Mirshahi F, Sanyal AJ, Khanolkar AD, Makriyannis A, et al. Functional CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J*. 2000;346:835-40.
- Ishac EJ, Jiang L, Lake KD, Varga K, Abood ME, Kunos G. Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br J Pharmacol*. 1996;118:2023-8.
- Juan-Pico P, Fuentes F, Bermudez-Silva JF, Diaz-Molina J, Ripoll C, Rodriguez de Fonseca F, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca<sup>2+</sup> signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium*. 2006;39:155-62.
- 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.
- Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:597-603.
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher F, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB<sub>1</sub> receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005;115:1298-305.
- Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Goldenberg D, Horowitz M, Pertwee RG, et al. HU-308: a specific agonist for CB<sub>2</sub>, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:14228-33.
- Okamoto Y, Morishita J, Tsuboi K, Tonal T, Ueda N. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J Biol Chem*. 2004;279:5298-305.
- Bisogno T, Howell F, Williams G, Minassi A, Cascio MG, Ligresti A, et al. Cloning of the first sn 1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol*. 2003;163:463-8.
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner PA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*. 1996;384:83-7.
- Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride Upase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:10819-24.
- Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*. 2005;8:585-9.
- Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system and the treatment of obesity. *Ann Med*. 2005;37:270-5.
- Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116:337-50.
- Hilairet S, Bouaboula M, Carriere D, Le Fur G, Casellas P. Hypersensitization of the Orexin 1 receptor by the CB<sub>1</sub> receptor; evidence for cross-talk blocked by the specific CB<sub>1</sub> antagonist SR 141716. *J Biol Chem*. 2003;278:23731-7.
- Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol*. 2001;134:1151-4.
- Tucó SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR1 41 71 6 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol*. 2004;143:520-33.
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai J, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001;411:822-5.
- Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, et al. A peripheral mechanisms for CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci*. 2002;22:9612-7.
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grubler Y, Flachskamm D, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system effects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003;112:423-3.
- Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*. 2004;23:963-74.
- Ravinet-Triliou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane F, Maifrand JP, et al. Anti-obesity effect of SR1 41 71 6, a CB<sub>1</sub> receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R345-53.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi 7 Henry RR. AdiponecUn: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26:2442-50.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
- Weyer C, Funabashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1930-5.
- Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20:1-25.
- Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelnik K, Janke J, Batkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54:2838-43.

34. Blüher M, Engeli S, KIöling N, Berndt J, Fasshauer M, Hátkai S, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*. 2006;55:3053-60.
35. Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler F. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (*FAAH*). *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:755-9.
36. Matias T, Gonthier M, Orlando H, Martiadis L, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and  $\beta$ -pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3171-80.
37. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34:605-13.
38. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346:561-4.
39. Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J*. 1991;279:129-34.
40. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;215:89-97.
41. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994;350:240-4.
42. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:771-84.
43. Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294:27-32.
44. Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system and food intake control. *Rev Med Univ Navarra*. 2004;48:18-23.
45. Carai MAM, Colombo G, Maccioni P, Luigi Gassa G. Efficacy of rimonabant and other Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonists in reducing food intake and body weight: preclinical and clinical data. *CNS Drug Reviews*. 2006;12:91-9.
46. Carai MA, Colombo G, Gessa GL. Rimonabant: the first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci*. 2005;77:2339-50. Disponible en: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
47. López-Jaramillo P, Pradilla LP, Bracho Y, Silva F. El sistema endocannabinoide y su relación con la obesidad abdominal y el síndrome metabólico: implicaciones terapéuticas. *Rev Col Cardiol*. 2005;12:113-21.
48. Brown H. American Chemical Society- 222nd National Meeting Cannabinoids: A tale of use and abuse I. *Drugs*. 2001;4:96-9.
49. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; 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;365:1389-97.
50. Després JR, Golay A, Sjöstrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353:2121-34.
51. Pi-Sunyer FX, Aronne U, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO- North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA*. 2006;295:761-75.
52. Scheen AJ, Finan N, Holiander F, Jensen MD, Van Gaal LF; for the RIO- Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006;368:1660-72.
53. Curioni C, André C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD006162.