

Ruolo dei cannabinoidi nell'obesità

Francesca Rossi * , Francesca Punzo , Giuseppina



Rosaria Umamo , Maura Argenziano ed
Emanuele Miraglia Del Giudice

Dipartimento di Donna, Bambino, Chirurgia Generale e
Specialistica, Università della Campania "Luigi
Vanvitelli", 80138 Napoli, Italia

*

Autore a cui la corrispondenza dovrebbe essere
indirizzata.

*Ricevuto: 1 agosto 2018 / Accettato: 6 settembre 2018 /
Pubblicato: 10 settembre 2018*

Astratto : L'obesità è un problema di salute crescente in tutto il mondo. Le relative comorbidità implicano un costo elevato per il sistema sanitario nazionale e riducono la qualità della vita di un paziente. Il tessuto adiposo è composto da tre tipi di cellule. Gli adipociti bianchi sono coinvolti nella conservazione del grasso e nella secrezione di ormoni. Gli adipociti marroni sono coinvolti nella termogenesi e nel dispendio calorico. Gli adipociti beige sono adipociti transizionali che in risposta a vari stimoli possono virare dal bianco al marrone e potrebbero essere protettivi contro l'obesità, aumentando il dispendio energetico. La conversione del

bianco nel tessuto adiposo beige è un potenziale nuovo bersaglio terapeutico per l'obesità. I recettori dei cannabinoidi (CB) regolano la termogenesi, l'assunzione di cibo e l'infiammazione. L'ablazione o l'inibizione del CB1 aiuta a ridurre il peso corporeo e l'assunzione di cibo. La stimolazione del CB2 limita l'infiammazione e promuove gli effetti anti-obesità riducendo l'assunzione di cibo e l'aumento di peso. La sua ablazione genetica determina lo sviluppo di adiposità. I recettori CB sono anche responsabili della trasformazione del tessuto adiposo bianco verso gli adipociti beige o marroni, pertanto la loro modulazione può essere considerata un potenziale target anti-obesità. La localizzazione principale di CB1 nel sistema nervoso centrale rappresenta un limite importante. La stimolazione del CB2, principalmente localizzata sulle cellule periferiche, dovrebbe invece facilitare gli effetti anti-obesità senza esercitare una notevole attività psicotropa.

parole chiave: CB1; CB2; obesità; WAT; BAT; doratura; adipociti beige; adipociti; cannabinoidi

1. Obesità

L'obesità è un problema di salute pubblica. In tutto il mondo, quasi 1,9 miliardi di adulti sono sovrappeso e 600 milioni sono obesi [1]. È stato riferito che circa 50 milioni di ragazze e 74 milioni di ragazzi erano obesi nel 2016 e la sua prevalenza è aumentata drammaticamente negli ultimi decenni. Forti evidenze riportano che i

bambini obesi hanno maggiori probabilità di diventare adulti obesi. Recentemente, Ward e colleghi hanno riferito che circa il 74% dei bambini obesi di 2 anni e l'88% dei giovani obesi di 19 anni sono ancora obesi a 35 anni [2]. Ad oggi, l'intervento sullo stile di vita costituisce la prima linea di trattamento dell'obesità. Tuttavia, è limitato da bassa efficacia e alti tassi di abbandono. Attualmente, solo un farmaco, vale a dire Orlistat, è stato approvato dalla Food and Drugs Administration (FDA) per la perdita di peso nei bambini e negli adolescenti. Negli adulti, la FDA ha approvato sei diversi farmaci per il trattamento dell'obesità: Orlistat [3 , 4 , 5 , 6 , 7], Phentermine / Topiramato [7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12], Naltrexone / Bupropione [13 , 14 , 15 , 16 , 17], Lorcaserin [7 , 18 , 19 , 20] e Liraglutide [7 , 21 , 22 , 23 , 24]. Questi farmaci condividono meccanismi farmacodinamici comuni, ad eccezione di Orlistat che inibisce in modo reversibile le lipasi pancreatiche e gastrointestinali, aumentando l'escrezione di grassi nella dieta.

Il sistema endocannabinoide (ECS) è noto per regolare diversi processi metabolici, come l'assunzione di cibo e il dispendio energetico. Comprende i recettori dei cannabinoidi di tipo 1 e 2 (CB1 e CB2), i loro ligandi endogeni e gli enzimi per la loro sintesi e inattivazione. CB1 è il recettore accoppiato della proteina G più abbondante nel sistema nervoso centrale, specialmente nell'ippocampo, nella corteccia, nel cervelletto e nei

gangli della base. Il CB2 è prevalentemente espresso nella milza, nel timo e nelle cellule immunitarie circolanti, ma anche nei sistemi scheletrico, cardiovascolare e renale. I recettori ECS sono anche espressi nel tessuto osseo, dove stimolano la formazione e il rimodellamento osseo e nei tessuti adiposi, dove influenzano direttamente il metabolismo dei lipidi in vitro [25 , 26].

I depositi di tessuto adiposo sono comunemente distinti in tessuto adiposo bianco e marrone in base al loro aspetto. Il tessuto adiposo bruno (BAT) è caratterizzato da piccole goccioline lipidiche e da un'alta densità di mitocondri che porta all'aspetto marrone. Le cellule bianche del tessuto adiposo (WAT) mostrano una goccia lipidica uniloculare. Le differenze morfologiche riflettono funzioni diverse. La BAT è coinvolta nella termogenesi e nel dispendio calorico durante il riposo e l'esercizio da parte della proteina-1 di disaccoppiamento mitocondriale (UCP1), che disaccoppia la fosforilazione ossidativa dalla produzione di ATP [27]. WAT è coinvolto nella conservazione dei grassi e nella secrezione endocrina degli ormoni. In risposta a vari stimoli, gli adipociti multiloculari che esprimono UCP1 si sviluppano in WAT. Questi sono adipociti beige o brite e la loro induzione o reclutamento, insieme all'attivazione di BAT, potrebbe essere protettiva contro l'obesità [28] migliorando il dispendio energetico del corpo. Diversi attivatori sono stati associati al brunastro

WAT, ovvero freddo, esercizio fisico, ormoni tiroidei, catecolamine, capsaicina ecc. La conversione di WAT nel tessuto adiposo beige è un potenziale nuovo bersaglio terapeutico per l'obesità. Potrebbe aumentare il dispendio energetico a riposo migliorando il bilancio energetico. È noto che l'ECS è coinvolto nel controllo del metabolismo energetico, della termogenesi e dell'infiammazione [25 , 29]. Attraverso una revisione della letteratura su questo sistema nell'obesità, ne valutiamo il ruolo e il potenziale come bersaglio terapeutico in questa patologia.

2. Coinvolgimento del processo "Browning" e dei recettori dei cannabinoidi

L'attività delle BAT ha il potenziale per influenzare significativamente il metabolismo del corpo, del glucosio e dei lipidi [30]. È coinvolto nella dissipazione dell'energia sotto forma di calore, a causa dell'UCP1 sulla membrana interna dei mitocondri. UCP1 promuove il libero flusso del protone attraverso la membrana interna dei mitocondri saltando la produzione di ATP. Pertanto, gli adipociti marroni potrebbero essere responsabili di una produzione di calore elevata, significativamente più alta rispetto ad altri organi [31].

Sono stati condotti studi per studiare il tracciamento della linea e per chiarire se gli adipociti bianchi e marroni condividono un precursore comune. Le cellule staminali mesenchimali danno origine al tessuto adiposo, ai muscoli e alle ossa. Gli adipociti bianchi sono

caratterizzati dall'espressione e attivazione di PPAR- γ (perossisoma proliferatore-attivato recettore- γ). Il PPAR- γ è un fattore trascrizionale che promuove l'espressione di geni coinvolti nell'adipogenesi e nell'accumulo di trigliceridi. Altri fattori coinvolti nella differenziazione WAT sono la famiglia C / EBP (CCAAT / enhancer binding protein) (α , β , δ) Krox20, KLFs ed EBFs. Al contrario, gli adipociti marroni sono caratterizzati dall'espressione Myf5 (fattore miogenico 5). Studi sperimentali hanno dimostrato che gli adipociti marroni condividono un precursore comune con i miociti. L'attivazione del fattore trascrizionale PRDM16 (dominio PR contenente 16) promuove l'espressione *Myf5* e la differenziazione verso gli adipociti marroni, mentre la riduzione di PRDM16 consente il programma miogenico. Inoltre, il pathway PRDM16 sopprime i geni WAT e attiva i geni BAT. Altri importanti fattori trascrizionali per l'attività termogenica sono PPAR- α e Pgc1- α [32].

Il sistema CE è profondamente coinvolto nel controllo del metabolismo energetico; in particolare il recettore CB1 è coinvolto nel controllo del metabolismo dei lipidi e del glucosio. Anche se CB1 è principalmente espresso nel sistema nervoso e il suo livello di espressione è molto basso nelle cellule periferiche, aumenta nell'obesità. L'ablazione genetica di CB1 provoca una riduzione del peso corporeo e il suo blocco selettivo riduce anche l'assunzione di cibo e il peso corporeo. Inoltre, CB2 svolge un ruolo nell'alimentazione; in particolare i suoi

agonisti possono ridurre l'assunzione di cibo e la sua ablazione genetica determina lo sviluppo di adiposità. In letteratura ci sono prove considerevoli sull'impatto negativo che CB1 ha sulla termogenesi. È stato osservato che i topi privi di CB1 hanno meno grasso e sono più protetti contro l'obesità rispetto ai topi selvatici corrispondenti [33]. Questi dati suggeriscono che il blocco del recettore CB1 potrebbe indurre la transdifferenziazione degli adipociti bianchi verso un fenotipo marrone termogenico, anche se non si osserva sempre un aumento statisticamente significativo dell'accumulo di lipidi dopo incubazione con Rimonabant (agonista inverso al CB1) [34 , 35].

Tuttavia, è stato riportato che WAT potrebbe sviluppare caratteristiche simili a quelle del grasso bruno, un processo denominato "rosolatura". Le prime prove provenivano da modelli di mouse. Nel 1984, Young et al. hanno riferito che l'esposizione al freddo nei topi ha portato ad un aumento delle cellule adipose simili al marrone e all'espressione di UCP1 in depositi di grasso parametrico che sono solitamente costituiti da cellule bianche adipose [36]. In seguito, altri stimoli ambientali sono stati associati ad attività simile al grasso bruno di WAT nei topi che agiscono tramite stimolazione adrenergica (esercizio fisico, stress, ormoni tiroidei, irisina e agonisti degli adrenorecettori) [37]. Questa popolazione adipocita intermedia si riferisce a tessuto adiposo "beige" o "brite" (marrone in bianco). Gli

adipociti beige esprimono UCP1 e sono in grado di dissipare energia come calore e BAT in risposta a segnali ambientali [38]. Inoltre, le cellule beige esprimono vari fattori di trascrizione che sono cruciali per il funzionamento del marrone, come PRDM16 e PGC1 α (coattivatore gamma recettore attivato dal proliferatore di perossisoma 1- α). Sebbene gli adipociti beige e marroni abbiano caratteristiche simili, le prove suggeriscono che provengono da diversi precursori [39 , 40]. È stato ipotizzato che un sottogruppo di precursori WAT (Myf5 negativo) potrebbe generare inducibili beige adipociti. Diversi mediatori come BMP7 (proteina morfogenetica ossea 7), PRDM16, PGC1 α sono stati associati allo sviluppo di inducibili beige adipociti e trans-differenziazione di globuli bianchi a cellule beige [41] (Figura 1).

Sia gli adipociti marroni che quelli beige hanno il potenziale per influenzare positivamente l'equilibrio energetico e il profilo metabolico a causa della loro attività termogenica. Negli esseri umani, studi sulla popolazione hanno riportato che la BAT potrebbe essere attivata dall'esposizione al freddo prolungata (19 ° C). L'attività delle BAT è migliorata in inverno rispetto all'estate [42]. Il BMI (indice di massa corporea), il grasso corporeo viscerale e totale sono inversamente associati all'attivazione delle BAT, con soggetti obesi che hanno meno BAT rispetto a quelli magri. Inoltre, la BAT metabolicamente attiva è inversamente associata ai livelli

plasmatici di glucosio e lipidi [43]. Nel 2014, Chondronikola e collaboratori hanno riferito che uomini adulti con BAT attivo hanno mostrato un aumento significativo del dispendio energetico a riposo rispetto agli uomini BAT negativi. L'attivazione delle BAT è stata supportata dall'ossidazione del glucosio plasmatico e degli acidi grassi liberi. Inoltre, i soggetti con BAT attivo hanno mostrato un maggiore smaltimento di glucosio e sensibilità all'insulina rispetto al gruppo senza BAT [44]. Questi risultati sottolineano il ruolo potenziale della doratura nell'affrontare l'epidemiologia globale dell'obesità e le sue comorbidity correlate. La recente evidenza di grasso beige nell'uomo supporta questa ipotesi.

Nel 2016 Lucia M. Krott et al. [45] hanno studiato il ruolo del sistema EC in topi obesi in condizioni che notoriamente causano l'attivazione della BAT e il browning dell'AC (es. Esposizione fredda), osservando la sovraregolazione degli endocannabinoidi (ECs) e della biosintesi degli enzimi in WAT insieme all'inibizione CB1 azione sulla termogenesi e formazione di gocce lipidiche [46].

Di recente Minna Lahesmaa et al. (2018), hanno riportato una correlazione positiva tra la densità del recettore CB1 e l'assorbimento di glucosio nel BAT umano sotto esposizione a freddo. Le misurazioni sono state eseguite con metodi di imaging con tomografia ad emissione di positroni (PET) con elevata sensibilità [47]. Questa e

molte altre evidenze in letteratura suggeriscono la possibilità di utilizzare il recettore CB1 come bersaglio terapeutico per il trattamento di soggetti obesi, anche se la sua localizzazione principale, nel sistema nervoso centrale, rappresenta un limite importante. I principali effetti collaterali causati da farmaci come Rimonabant erano ipotermia, analgesia, ipo-locomozione e catalessi. Da qui la necessità di individuare nuovi approcci terapeutici. Hsiao et al. [48] hanno testato l'efficacia di un antagonista CB1 di seconda generazione (BPR0912) che presenta una distribuzione quasi esclusivamente periferica. È stato dimostrato che questo tipo di farmaci migliora la formazione delle cellule che esprimono UCP1 in WAT, quindi è in grado di indurre lo spostamento delle cellule WAT verso il fenotipo beige (processo di doratura), bloccando solo il recettore periferico CB1 [29]. Questi gruppi di composti agiscono centralmente bloccando il recettore CB1 e quindi riducendo gli stimoli di assunzione di cibo, ma anche perifericamente migliorando la termogenesi con il dispendio energetico, in modo che possano essere un potenziale bersaglio adatto.

Gli effetti del recettore CB2 sull'obesità sono scarsamente caratterizzati, perché solo recentemente la sua localizzazione è stata osservata in altri siti rispetto alle cellule immunitarie: fegato, tessuto adiposo, cellule delle isole pancreatiche. Questi risultati hanno evidenziato il coinvolgimento del CB2 nell'omeostasi energetica [49].

Rossi et al. [50] hanno dimostrato che gli adipociti di soggetti obesi esprimono bassi livelli significativi di UCP1 e che questi livelli aumentano in modo statisticamente significativo dopo la stimolazione di CB2 con il suo agonista JWH-133, aumentando così la generazione di calore con conseguente dispendio energetico (Figura 2).). Nel loro studio, Verty al. [49] hanno riportato che mentre l'inibizione del segnale del recettore CB2 mediante iniezione di AM630 (antagonista a CB2) produce un aumento significativo dell'assunzione di cibo nei roditori non obesi, la stimolazione cronica di CB2 con JWH-015 (agonista a CB2) attenua il peso corporeo guadagnato. Inoltre, hanno osservato che questo agonista non ha alcun effetto sui livelli di espressione di UCP1 ma induce l'aumento di alcuni marcatori di lipolisi (cioè ATGL) in WAT.

DA de Luis et al. [51] hanno dimostrato alcuni effetti del polimorfismo rs3123554 del recettore CB2 sull'adiposità, osservando che i portatori di questa variante genica perdono meno peso corporeo in regime di dieta ipocalorica. Inoltre, questa scoperta potrebbe confermare il ruolo della stimolazione CB2 nell'aumentare la termogenesi e nel migliorare il processo di doratura. Tutti questi risultati sono interessanti, soprattutto perché suggeriscono la possibilità di indagare ulteriormente gli effetti possibilmente terapeutici della stimolazione CB2 per ripristinare le condizioni legate all'obeso, bypassando l'uso di farmaci che agiscono sul CB1 ed

esprimendo effetti collaterali psicotropi.

3. CB1 e CB2 nell'assunzione di cibo

Il tessuto adiposo regola molti processi fisiologici, essendo un importante organo endocrino. Proteine come leptina, lipoproteina lipasi e adiponectina sono fisiologicamente prodotte dal tessuto adiposo. La leptina ha un ruolo importante nell'assunzione di cibo, nel controllo del peso corporeo e nel metabolismo. Modula le vie di segnalazione neuronali nell'ipotalamo fungendo da mediatore anoressigeno [52]. È stato dimostrato che le concentrazioni ipotalamiche di cannabinoidi sono inversamente correlate con le concentrazioni plasmatiche di leptina, quindi mostrano funzioni oressigene [26]. Gli antagonisti del CB1 hanno dimostrato di ripristinare la sensibilità alla leptina ipotalamica riducendo l'obesità nei topi obesi (DIO) indotti da dieta [33]. Al contrario, la leptina riduce la sintesi di endocannabinoidi abbassando i livelli di calcio intracellulare e il rilascio di CB mediata da glucocorticoidi [53 , 54]. Esiste una complessa interazione tra cannabinoidi e sistemi glucocorticoidi poiché la segnalazione da parte della CE media molti degli effetti neurobiologici e fisiologici dei glucocorticoidi (GC). Al contrario, i GC mobilitano le EC per svolgere la loro funzione di mediatori dell'omeostasi. L'interazione tra GC ed EC è stata osservata in diversi studi, ad esempio nel 2010 Wamsteeker et al. [55] hanno dimostrato che i GC riducono l'espressione del recettore CB1 [56] attraverso la segnalazione genomica, mentre

attraverso i GC di segnalazione non genomici migliorano la segnalazione EC. In particolare, è stato dimostrato che i GC influenzano l'ECS mobilizzando anandamide (AEA) e 2-arachidonoylglycerol (2-AG) [57 , 58]. L'AEA media gli effetti nel sistema nervoso centrale e periferico, agendo come ligando del CB1 nel sistema nervoso centrale e del CB2 nelle cellule periferiche. Le infusioni di leptina nei ratti hanno diminuito significativamente i livelli di AEA in WAT [59]. 2-AG è il ligando endogeno primario per il recettore CB2 e un agonista endogeno del recettore CB1. È stato dimostrato che la 2-AG riduce l'espressione della leptina e che gli antagonisti CB1 e CB2 possono invertire questo processo, suggerendo che i recettori CB regolano l'espressione della leptina correlata alla 2-AG. Tuttavia, vi è una forte evidenza che i glucocorticoidi modificano l'alimentazione attraverso le vie neurali che coinvolgono il sistema CE, anche se la principale interazione significativa dei GC è con l'insulina [60]. È stato dimostrato che concentrazioni appropriate di corticosteroidi generali hanno effetti stimolatori sull'assunzione calorica e anche sulla preferenza alimentare, in presenza di insulina [61].

Un altro aspetto interessante è che una dieta materna ad alto contenuto di grassi (HF) potrebbe influenzare la composizione ECS nelle BAT dei cuccioli di topi alla nascita, contribuendo a sviluppare iperfagia, preferenza alimentare e maggiore adiposità più avanti nella vita. In particolare, è stata dimostrata una prevalenza sessuale di

questi effetti con una diminuzione della leptinemia insieme ad un aumento di CB1 e orexina-A nei cuccioli maschi, mentre la dieta materna HF stessa aumenta il CB2 ipotalamico in cuccioli di sesso femminile [62]. In letteratura, la segnalazione di leptina alterata è associata ad un'eccessiva attivazione del sistema centrale della CE, contribuendo allo sviluppo dell'obesità [63 , 64]. Bassi livelli di leptina sono correlati con un rischio più elevato di obesità anche nell'uomo [65]. CB1 regola la proliferazione cellulare, la differenziazione e la sopravvivenza dei progenitori neuronali nel sistema nervoso centrale. Secondo questi risultati, alterazioni nella segnalazione di leptina e endocannabinoidi alla nascita potrebbero causare uno sviluppo ipotalamico alterato nella prole HF. L'antagonismo del CB1 negli adipociti promuove anche la transdifferenziazione degli adipociti bianchi al marrone, migliorando la termogenesi e attivando l'uso di glucosio nei topi DIO [66], anche se vi sono prove considerevoli che l'attivazione di ECS negli adipociti umani promuove l'assorbimento del glucosio indipendentemente dall'insulina. Pertanto, il punto focale è la possibilità di utilizzare antagonisti al CB1 nei trattamenti anti-obesità. Rimonabant, antagonista del CB1, è stato a lungo utilizzato come farmaco anti-obesità in grado di indurre perdita di peso, migliorare i parametri lipidici del sangue e aumentare il livello di adiponectina nei pazienti obesi [67], ma ha avuto gravi effetti collaterali tra cui depressione, ansia, nausea e

vertigini probabilmente a causa del blocco del CB1 centrale. A causa di queste complicazioni Rimonabant è stato ritirato dal mercato. È molto importante superare i possibili effetti collaterali psicologici e potrebbe essere utile identificare o sviluppare composti con limitata penetrazione cerebrale ma mantenendo comunque la potenziale efficacia terapeutica. Meno informazioni vengono fornite sul ruolo del recettore CB2 nel controllo centrale e periferico del metabolismo energetico. Questo recettore è prevalentemente espresso sulle cellule immunitarie ed è coinvolto nelle risposte infiammatorie. La stimolazione del recettore CB2 promuove gli effetti anti-obesità riducendo l'assunzione di cibo e l'aumento di peso senza un impatto negativo sull'umore e inibendo i macrofagi attivati e le cellule T. Prove recenti indicano che i recettori CB2, anche se a livelli molto più bassi rispetto a CB1, sono anche espressi nel cervello e coinvolti in funzioni neuropsichiatriche. È interessante notare che è stato dimostrato che solo l'attivazione cronica di CB2 aumenta la trasmissione sinaptica eccitatoria, mentre la sua attivazione a breve termine ha scarso effetto sull'attività sinaptica [60 , 68]. Un uso terapeutico di CB2 come bersaglio anti-obesità potrebbe presumere un'attivazione neuronale cronica correlata, che, a sua volta, aumentando la trasmissione sinaptica eccitatoria, dovrebbe facilitare gli effetti anti-obesità periferici senza esercitare una notevole attività psicotropa. Tuttavia, gli agonisti CB2 selettivi che non

possono attraversare la barriera emato-encefalica potrebbero essere progettati.

4. CB1 e CB2 nell'infiammazione correlata all'obesità

Ipertrofia degli adipociti e iperplasia, alterazione del rimodellamento della matrice extracellulare e secrezione alterata delle adipochine sono presentati insieme ad una maggiore infiammazione nell'obesità. L'associazione tra obesità e infiammazione cronica è suggerita da diverse osservazioni, come la produzione di TNF- α e IL-6 da parte degli adipociti in topi obesi e umani, nonché la presenza di cellule immunitarie (cioè macrofagi) nel tessuto adiposo. La secrezione di citochine pro-infiammatorie dal tessuto adiposo è associata al rischio di esiti avversi nell'obesità (diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, steatosi epatica non alcolica e cancro) [69]. È stato osservato che IL-6 e TNF- α inibiscono l'espressione di adiponectina [70], che è un adipokine, inversamente correlata con l'obesità [71], il suo aumento svolge un importante ruolo anti-infiammatorio.

In letteratura il ruolo del sistema EC nell'infiammazione è stato studiato approfonditamente e vi sono molte prove che suggeriscono che un'attivazione alterata del sistema CE causa una compromissione del metabolismo dei lipidi, facilitando la progressione dell'infiammazione [72]. In particolare, il ruolo antinfiammatorio del recettore CB2 è ben noto. Nel 2016, Rossi et al. [50] hanno dimostrato che una variante CB2 missenso comune (Q63R), che è meno funzionale, è associata ad un alto

indice di massa corporea z -score in una popolazione di bambini italiani obesi. Infatti, gli agonisti inversi alla CB2 portano ad un aumento del rilascio di adipochine infiammatorie insieme al deposito di grasso, mentre la stimolazione di CB2 inverte tutti gli effetti legati all'obesità. Queste osservazioni suggeriscono la possibilità di utilizzare CB2 come nuovo bersaglio farmacologico anti-obesità.

La segnalazione di un endocannabinoide lipidico, attraverso il recettore CB2, è una parte di un sistema protettivo: l'infiammazione causa un aumento degli elementi del sistema EC, che a loro volta regolano le cellule immunitarie. Cambiamenti nei livelli di espressione dei recettori della CE sono stati riportati in quasi tutte le malattie che colpiscono l'uomo [73], che evidenziano il ruolo cruciale del sistema CE nella regolazione di diversi percorsi biologici. In particolare, l'attivazione del recettore CB2 media le risposte immunosoppressive, limita l'infiammazione e le lesioni associate al tessuto in un gran numero di condizioni patologiche, anche se è stato osservato che in alcune malattie l'attivazione del CB2 stesso può aumentare il danno tissutale. Nel loro articolo di revisione Pachera e Mechoulamb (2010) [73] hanno definito il CB2 un "recettore dei cannabinoidi con una crisi di identità", a causa dei dati discordanti in letteratura sul suo ruolo. Agudo et al. [74] hanno dimostrato che l'ipertrofia del tessuto adiposo non era associata a infiammazione nei

topi e inoltre topi CB2 - / - di 2 mesi sotto dieta HF hanno mostrato una normale sensibilità all'insulina e nessun aumento di peso corporeo. Questi risultati hanno indicato che la mancanza di CB2 ha effetti protettivi, il che implica che potrebbe essere un potenziale bersaglio per contrastare l'obesità e l'insulino-resistenza. Inoltre, Deveaux et al. [75] hanno osservato che l'induzione del recettore CB2 nel tessuto adiposo è correlata ad un aumento del deposito di grasso e dell'infiammazione. In questi casi, i dati suggeriscono che gli antagonisti dei recettori CB2 potrebbero rappresentare un nuovo approccio terapeutico per i disturbi metabolici associati all'obesità. Tuttavia, in letteratura i dati che suggeriscono proprietà antinfiammatorie di CB2 sono più rappresentativi, Xu et al. ha anche riportato proprietà antinfiammatorie di un agonista del recettore CB2 comune, JWH-133 nei topi, attribuendole all'inibizione delle cellule T auto-reattive con la conseguente prevenzione del traffico di leucociti nel tessuto infiammato [76].

5. Conclusioni

La comorbilità correlata all'obesità comporta un costo elevato per la società e riduce la qualità dello stile di vita del paziente [1 , 77 , 78 , 79 , 80 , 81]. Dal momento che un bambino obeso sarà probabilmente un adulto obeso, pianificare l'intervento infantile sull'obesità sarebbe la soluzione più consigliabile. L'intervento dietetico e lo stile di vita corretto sono sicuramente la soluzione

migliore, ma i regimi dietetici sono influenzati negativamente da una forte influenza culturale, specialmente in certe aree del mondo, quindi a volte non è un approccio efficiente. Finora solo un trattamento è stato approvato dalla FDA per la perdita di peso nei bambini e negli adolescenti (Orlistat), e non senza importanti effetti collaterali, come disagio gastrointestinale, flatulenza, feci oleose, urgenza fecale, incontinenza delle feci, carenza vitaminica liposolubile, pancreatite , nefrotossicità ed epatotossicità [3]. Invitiamo i ricercatori a studiare nuovi bersagli farmaceutici adatti a bambini e giovani adulti. Le recenti scoperte nel campo della doratura negli esseri umani hanno evidenziato il ruolo potenziale di questo fenomeno nel trattamento dell'obesità. Inoltre, l'attività delle BAT è stata associata a un miglioramento del profilo metabolico negli adulti [30], anche se al momento non sono disponibili grandi dati clinici. Alla luce di quanto è stato discusso finora, CB2, grazie alla sua capacità di migliorare l'imbrunimento e trasformare l'energia chimica in energia termica, potrebbe essere una possibile soluzione, piuttosto che indirizzare il CB1 che, come discusso in precedenza, causa effetti psicotropici [50]. CB2, invece, potrebbe mostrare un profilo di sicurezza più elevato con effetti collaterali trascurabili.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse.

Riferimenti

Ng, M .; Fleming, T .; Robinson, M .; Thomson, B .; Graetz, N .; Margono, C .; Mullany, CE; Biryukov, S .; Abbafati, C .; Abera, SF; et al. Prevalenza globale, regionale e nazionale del sovrappeso e dell'obesità nei bambini e negli adulti durante il 1980-2013: un'analisi sistematica per il carico globale dello studio sulle malattie 2013. *Lancet* **2014** , 384 , 766-781.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Ward, ZJ; Lungo, MW; Resch, SC; Giles, CM; Craddock, AL; Gortmaker, SL Simulazione delle traiettorie di crescita dell'obesità infantile in età adulta. *N. Inglese J. Med.* **2017** , 377 , 2145-2153.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Hennes, S .; Perry, CM Orlistat: una revisione del suo uso nella gestione dell'obesità. *Farmaci* **2006** , 66 , 1625-1656. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Heymsfield, SB; Segal, KR; Hauptman, J .; Lucas, CP; Boldrin, MN; Rissanen, A .; Wilding, JP; Sjostrom, L. Effetti della perdita di peso con orlistat sulla tolleranza al glucosio e progressione verso il diabete di tipo 2 negli adulti obesi. *Arco. Stagista. Med.* **2000** , 160 , 1321-1326. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Muls, E .; Kolanowski, J .; Scheen, A .; Van Gaal, L. Gli effetti di orlistat sul peso e sui lipidi sierici nei pazienti obesi con ipercolesterolemia: uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. *Int. J. Obes. Relat. Metab.*

Disord. **2001** , 25 , 1713-1721. [[Google Scholar](#)]
[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Torgerson, JS; Hauptman, J .; Boldrin, MN; Sjostrom, L. XENical nella prevenzione del diabete in soggetti obesi (XENDOS): studio randomizzato su orlistat in aggiunta ai cambiamenti dello stile di vita per la prevenzione del diabete di tipo 2 in pazienti obesi. *Diabetes Care* **2004** , 27 , 155-161. [[Google Scholar](#)]
[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Yanovski, SZ; Yanovski, JA Trattamento farmacologico a lungo termine per l'obesità: una revisione sistematica e clinica. *JAMA* **2014** , 311 , 74-86. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Allison, DB; Gadde, KM; Garvey, WT; Peterson, CA; Schwiers, ML; Najarian, T .; Tam, PY; Troupin, B .; Giorno, phentermine / topiramato con rilascio controllato WW in adulti gravemente obesi: uno studio controllato randomizzato (EQUIP). *Obesità* **2012** , 20 , 330-342. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
[[PubMed](#)]

Gadde, KM; Allison, DB; Ryan, DH; Peterson, CA; Troupin, B .; Schwiers, ML; Giorno, WW Effetti della combinazione di basso dosaggio, a rilascio controllato, di fentermina più topiramato sul peso e comorbidità associate negli adulti in sovrappeso e obesi (CONQUER): uno studio di fase 3 randomizzato, controllato con placebo. *Lancet* **2011** , 377 , 1341-1352. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Garvey, WT; Ryan, DH; Guarda, M .; Gadde, KM; Allison, DB; Peterson, CA; Schwiers, M .; Giorno, WW; Bowden, CH Perdita di peso sostenuta per due anni e benefici metabolici con phentermine / topiramato a rilascio controllato negli adulti obesi e sovrappeso (SEQUEL): studio di estensione di fase 3 randomizzato, controllato con placebo. *Am. J. Clin. Nutr.* **2012** , 95 , 297-308. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Picard, F .; Deshaies, Y .; Lalonde, J .; Samson, P .; Richard, D. Topiramate riduce i guadagni di energia e di grasso nei ratti Zucker magri (Fa /?) E obesi (fa / fa). *Obes. Res.* **2000** , 8 , 656-663. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Richard, D .; Picard, F .; Lemieux, C .; Lalonde, J .; Samson, P .; Deshaies, Y. Gli effetti del topiramato e degli ormoni sessuali sul bilancio energetico dei ratti maschi e femmine. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2002** , 26 , 344-353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Apoviano, CM; Aronne, L .; Rubino, D .; Ancora, C .; Wyatt, H .; Burns, C .; Kim, D .; Dunayevich, E. Uno studio randomizzato di fase 3 su SR di naltrexone / bupropione SR sul peso e fattori di rischio correlati all'obesità (COR-II). *Obesità* **2013** , 21 , 935-943. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Greenway, FL; Fujioka, K .; Plodkowski, RA; Mudaliar, S .; Guttadauria, M .; Erickson, J .; Kim,

DD; Dunayevich, E. Effetto del naltrexone più bupropione sulla perdita di peso negli adulti sovrappeso e obesi (COR-I): uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, fase 3. *Lancet* **2010** , 376 , 595-605. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Greenway, FL; Whitehouse, MJ; Guttadauria, M .; Anderson, JW; Atkinson, RL; Fujioka, K .; Gadde, KM; Gupta, AK; O'Neil, P .; Schumacher, D .; et al. Progettazione razionale di un farmaco combinato per il trattamento dell'obesità. *Obesità* **2009** , 17 , 30-39. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Khera, R .; Murad, MH; Chandar, AK; Dulai, PS; Wang, Z .; Prokop, LJ; Loomba, R .; Camilleri, M .; Singh, S. Associazione di trattamenti farmacologici per l'obesità con perdita di peso ed eventi avversi: una revisione sistematica e una meta-analisi. *JAMA* **2016** , 315 , 2424-2434. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Wadden, TA; Foreyt, JP; Foster, GD; Hill, JO; Klein, S .; O'Neil, PM; Perri, MG; Pi-Sunyer, FX; Rock, CL; Erickson, JS; et al. Perdita di peso con la terapia combinata naltrexone SR / bupropione SR in aggiunta alla modifica del comportamento: lo studio COR-BMOD. *Obesity* **2011** , 19 , 110-120. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Fidler, MC; Sanchez, M .; Raether, B .; Weissman, NJ; Smith, SR; Shanahan, WR; Anderson, CM; Group,

BCT Un trial randomizzato di un anno di lorcaserina per la perdita di peso negli adulti obesi e sovrappeso: lo studio BLOSSOM. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011** , 96 , 3067-3077. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Smith, SR; Weissman, NJ; Anderson, CM; Sanchez, M .; Chuang, E .; Stubbe, S .; Baie, H .; Shanahan, WR Multicenter, trial controllato con placebo di lorcaserina per la gestione del peso. *N. Inglese J. Med.* **2010** , 363 , 245-256. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Thomsen, WJ; Grottick, AJ; Menzaghi, F .; Reyes-Saldana, H .; Espitia, S .; Yuskin, D .; Whelan, K .; Martin, M .; Morgan, M .; Chen, W .; et al. Lorcaserin, un nuovo agonista umano selettivo 5-idrossitriptamina_{2C}: caratterizzazione farmacologica in vitro e in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008** , 325 , 577-587. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Baggio, LL; Drucker, DJ recettori del peptide-1 simili al Glucagone nel cervello: controllo dell'assunzione di cibo e del peso corporeo. *J. Clin. Investig.* **2014** , 124 , 4223-4226. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Danne, T .; Biester, T .; Kapitzke, K .; Jacobsen, SH; Jacobsen, LV; Petri, KCC; Hale, PM; Kordonouri, O. Liraglutide in una popolazione di adolescenti con obesità: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo a 5 settimane per valutare

sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di liraglutide negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. *J. Pediatr.* **2017** , 181 , 146-153. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Lockie, SH; Heppner, KM; Chaudhary, N .; Chabenne, JR; Morgan, DA; Veyrat-Durebex, C .; Ananthakrishnan, G .; Rohner-Jeanrenaud, F .; Drucker, DJ; Di Marchi, R .; et al. Controllo diretto della termogenesi del tessuto adiposo bruno mediante segnalazione del recettore del peptide-1 glucagone-simile del sistema nervoso centrale. *Diabete* **2012** , 61 , 2753-2762. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Pi-Sunyer, X .; Astrup, A .; Fujioka, K .; Greenway, F .; Halpern, A .; Krempf, M .; Lau, DC; le Roux, CW; Violante Ortiz, R .; Jensen, CB; et al. Uno studio randomizzato e controllato di 3,0 mg di liraglutide nella gestione del peso. *N. Inglese J. Med.* **2015** , 373 , 11-22. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Cota, D .; Marsicano, G .; Tschop, M .; Grubler, Y .; Flachskamm, C .; Schubert, M .; Auer, D .; Yassouridis, A .; Thone-Reineke, C .; Ortmann, S .; et al. Il sistema endogeno di cannabinoidi influisce sull'equilibrio energetico tramite la pulsazione centrale ed endogenica e la lipogenesi periferica. *J. Clin. Investig.* **2003** , 112 , 423-431. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Di Marzo, V .; Goparaju, SK; Wang, L .; Liu, J .;

Batkai, S .; Jarai, Z .; Fezza, F .; Miura, GI; Palmiter, RD; Sugiura, T .; et al. Gli endocannabinoidi regolati dalla leptina sono coinvolti nel mantenimento dell'assunzione di cibo. *Nature* **2001** , 410 , 822-825. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Perwitz, N .; Wenzel, J .; Wagner, I .; Buning, J .; Drenckhan, M .; Zarse, K .; Ristow, M .; Lilienthal, W .; Lehnert, H .; Il blocco del recettore di tipo 1 di Klein, J. Cannabinoid induce la transdifferenziazione verso un fenotipo di grasso bruno negli adipociti bianchi. *Diabete Obes. Metab.* **2010** , 12 , 158-166. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Bartelt, A .; Heeren, J. brunitura del tessuto adiposo e salute metabolica. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2014** , 10 , 24-36. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Akbas, F .; Gasteyger, C .; Sjodin, A .; Astrup, A .; Larsen, TM Una revisione critica del recettore dei cannabinoidi come bersaglio di farmaci per la gestione dell'obesità. *Obes. Rev.* **2009** , 10 , 58-67. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Cannon, B .; Nedergaard, J. Sì, anche il grasso bruno umano è in fiamme! *J. Clin. Investig.* **2012** , 122 , 486-489. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Cannon, B .; Nedergaard, J. Brown tessuto adiposo: funzione e significato fisiologico. *Physiol. Rev.* **2004** , 84 , 277-359. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Hondares, E .; Rosell, M .; Diaz-Delfin, J .; Olmos, Y .;

Monsalve, M .; Iglesias, R .; Villarroya, F .; Giralt, M. Il recettore α (PPAR α) attivato dal proliferatore del perossisoma induce l'espressione del gene coattivator 1 α (PGC-1 α) di PPAR γ e contribuisce all'attivazione termogenica del grasso bruno: Coinvolgimento di PRDM16. *J. Biol. Chem.* **2011** , 286 , 43112-43122. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Tam, J .; Cinar, R .; Liu, J .; Godlewski, G .; Wesley, D .; Jourdan, T .; Szanda, G .; Mukhopadhyay, B .; Chedester, L .; Liow, JS; et al. L'agonismo inverso del recettore cannabinoide-1 periferico riduce l'obesità invertendo la resistenza alla leptina. *Metabolism* **2012** , 16 , 167-179. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Bellocchio, L .; Cervino, C .; Vicennati, V .; Pasquali, R .; Recettore Pagotto, U. Cannabinoide tipo 1: un'altra freccia nell'arco degli adipociti. *J. Neuroendocrinol.* **2008** , 20 , 130-138. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Gary-Bobo, M .; Elachouri, G .; Scatton, B .; Le Fur, G .; Oury-Donat, F .; Bensaid, M. L'antagonista del recettore CB1 dei cannabinoidi rimonabant (SR141716) inibisce la proliferazione cellulare e aumenta i marker di maturazione degli adipociti nei preadipociti di topo 3T3 F442A in coltura. *Mol. Pharmacol.* **2006** , 69 , 471-478. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Young, P .; Arch, JR; Ashwell, M. Brown tessuto adiposo nel pad grasso parametrico del mouse. *FEBS Lett.* **1984** , 167 , 10-14. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Nedergaard, J .; Cannone, B. La doratura del tessuto adiposo bianco: alcuni problemi di combustione. *Metabolo cellulare* **2014** , 20 , 396-407. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Vitali, A .; Murano, I .; Zingaretti, MC; Frontini, A .; Ricquier, D .; Cinti, S. L'organo adiposo dei topi C57BL / 6J inclini all'obesità è composto da adipociti misti bianchi e marroni. *J. Lipid Res.* **2012** , 53 , 619-629. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Seale, P .; Bjork, B .; Yang, W .; Kajimura, S .; Chin, S .; Kuang, S .; Scime, A .; Devarakonda, S .; Conroe, HM; Erdjument-Bromage, H .; et al. PRDM16 controlla un interruttore muscolo grasso / scheletrico marrone. *Nature* **2008** , 454 , 961-967. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Petrovic, N .; Walden, TB; Shabalina, IG; Timmons, JA; Cannon, B .; Nedergaard, J. Attivazione del recettore γ (PPAR γ) dei perossisomi cronici attivati dal proliferatore di colture di adipociti bianchi derivati da epididialità rivela una popolazione di adipociti contenenti UCP1 termogenicamente competenti, molecolarmente distinti dai classici adipociti marroni. *J. Biol. Chem.* **2010** , 285 , 7153-7164. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Giralt, M .; Villarroya, F. Bianco, marrone, beige /

brite: diverse cellule adipose per diverse funzioni? *Endocrinologia* **2013** , 154 , 2992-3000. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Wankhade, UD; Shen, M .; Yadav, H .; Thakali, KM
Nuovi agenti brunanti, meccanismi e potenziali terapeutici del tessuto adiposo bruno. *Biomed. Res. Int.* **2016** , 2016 , 2365609. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Saito, M .; Okamatsu-Ogura, Y .; Matsushita, M .; Watanabe, K .; Yoneshiro, T .; Nio-Kobayashi, J .; Iwanaga, T .; Miyagawa, M .; Kameya, T .; Nakada, K .; et al. Elevata incidenza di tessuto adiposo bruno metabolicamente attivo in uomini adulti sani: effetti di esposizione al freddo e adiposità. *Diabete* **2009** , 58 , 1526-1531. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Chondronikola, M .; Volpi, E .; Borsheim, E .; Porter, C .; Annamalai, P .; Enerback, S .; Lidell, ME; Saraf, MK; Labbe, SM; Hurren, NM; et al. Il tessuto adiposo bruno migliora l'omeostasi del glucosio nel corpo intero e la sensibilità all'insulina negli esseri umani. *Diabete* **2014** , 63 , 4089-4099. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Krott, LM; Piscitelli, F .; Heine, M .; Borrino, S .; Scheja, L .; Silvestri, C .; Heeren, J .; Di Marzo, V. Regolazione endocannabinoide in tessuto adiposo bianco e marrone a seguito di attivazione termogenica. *J. Lipid Res.* **2016** , 57 , 464-473. [[Google](#)

Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Bene, MR; Kooijman, S .; Van Dam, AD; Pelgrom, LR; Berbee, JF; Visseren, CA; Van Aggele, RC; Van Den Hoek, AM; Sorsi, HC; Lombes, M .; et al. Il blocco del recettore cannabinoide periferico 1 attiva il tessuto adiposo bruno e diminuisce la dislipidemia e l'obesità. *FASEB J.* **2014** , 28 , 5361-5375. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Lahesmaa, M .; Eriksson, O .; Gnad, T .; Oikonen, V .; Bucci, M .; Hirvonen, J .; Koskensalo, K .; Teuvo, J .; Niemi, T .; Taittonen, M .; et al. I recettori dei cannabinoidi di tipo 1 sono sovraregolati durante l'attivazione acuta del tessuto adiposo bruno. *Diabete* **2018** , 67 , 226-1236. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Hsiao, WC; Shia, KS; Wang, YT; Yeh, YN; Chang, CP; Lin, Y .; Chen, PH; Wu, CH; Chao, YS; Hung, MS Un nuovo antagonista del recettore 1 dei cannabinoidi periferici, BPR0912, riduce il peso indipendentemente dall'assunzione di cibo e modula la termogenesi. *Diabete Obes. Metab.* **2015** , 17 , 495-504. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Verty, AN; Stefanidis, A .; McAinch, AJ; Hryciw, DH; Oldfield, B. Effetto anti-obesità dell'agonista del recettore CB2 JWH-015 in topi obesi indotti da dieta. *PLoS ONE* **2015** , 10 , e0140592. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Rossi, F .; Bellini, G .; Luongo, L .; Manzo, I .; Tolone,

S .; Tortora, C .; Bernardo, ME; Grandone, A .; Conforti, A .; Docimo, L .; et al. Recettore dei cannabinoidi 2 come bersaglio antiobesità: infiammazione, accumulo di grasso e modificazione della doratura. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016** , 101 , 3469-3478. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

De Luis, DA; Izaola, O .; Primo, D .; de la Fuente, B .; Aller, R. Polymorphism rs3123554 nel gene del recettore dei cannabinoidi di tipo 2 (CNR2) rivela effetti sul peso corporeo e insulino-resistenza nei soggetti obesi. *Endocrinol. Diabete Nut.* **2017** , 64 , 440-445. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Niki, M .; Jyotaki, M .; Yoshida, R .; Yasumatsu, K .; Shigemura, N .; DiPatrizio, NV; Piomelli, D .; Ninomiya, Y. Modulazione della sensibilità al gusto dolce da parte della leptina endogena e degli endocannabinoidi nei topi. *J. Physiol.* **2015** , 593 , 2527-2545. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Jo, YH; Chen, YJ; Chua, SCJ; Talmage, DA; Ruolo, LW Integrazione del segnale endocannabinoide e leptina in un circuito neurale correlato all'appetito. *Neuron* **2005** , 48 , 1055-1066. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Malcher-Lopes, R .; Di, S .; Marcheselli, VS; Weng, FJ; Stuart, CT; Bazan, NG; Tasker, JG La diafonia opposta tra leptina e glucocorticoidi modula rapidamente l'eccitazione sinaptica attraverso il rilascio di endocannabinoidi. *J. Neurosci.* **2006** , 26 ,

6643-6650. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
Wamsteeker, JI; Kuzmiski, JB; Bains, JS Lo stress ripetuto danneggia la segnalazione endocannabinoide nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. *J. Neurosci.* **2010** , 30 , 11188-11196.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Mailleux, P .; Vanderhaeghen, JJ Regolazione del glucocorticoide dei livelli di RNA messaggero del recettore cannabinoide nel caudato-putamen del ratto. Uno studio di ibridazione in situ. *Neurosci. Lett.* **1993** , 156 , 51-53. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Bowles, NP; Karatsoreos, IN; Li, X .; Vemuri, VK; Legno, JA; Li, Z .; Tamashiro, KL; Schwartz, GJ; Makriyannis, AM; Kunos, G .; et al. Un meccanismo endocannabinoide periferico contribuisce alla sindrome metabolica mediata da glucocorticoidi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015** , 112 , 285-290.

[[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Morena, M .; Patel, S .; Bains, JS; Hill, MN Interazioni neurobiologiche tra stress e sistema endocannabinoide. *Neuropsychopharmacology* **2016** , 41 , 80-102. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Buettner, C .; Muse, ED; Cheng, A .; Chen, L .; Scherer, T .; Poci, A .; Su, K .; Cheng, B .; Li, X .; Harvey-White, J .; et al. La leptina controlla la lipogenesi del tessuto adiposo tramite meccanismi centrali indipendenti dallo STAT3. *Nat. Med.* **2008** ,

14 , 667-675. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
[[PubMed](#)]

Kim, J .; Li, Y. L'attivazione cronica dei recettori cannabinoidi CB2 nell'ippocampo aumenta la trasmissione sinaptica eccitatoria. *J. Physiol.* **2015** , 593 , 871-886. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Dallman, MF; la Fleur, SE; Pecoraro, NC; Gomez, F .; Houshyar, H .; Akana, SF Minireview: Glucocorticoidi: assunzione di cibo, obesità addominale e nazioni benestanti nel 2004. *Endocrinologia* **2004** , 145 , 2633-2638. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Dias-Rocha, CP; Almeida, MM; Santana, EM; Costa, JCB; Franco, JG; Pazos-Moura, CC; Trevenzoli, IH La dieta ad alto contenuto di grassi materno induce cambiamenti del sistema endocannabinoide specifici del sesso nei ratti neonati e programmi adiposità, dispendio energetico e preferenza alimentare in età adulta. *J. Nutr. Biochem.* **2018** , 51 , 56-68. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Cristino, L .; Luongo, L .; Imperatore, R .; Boccella, S .; Becker, T .; Morello, G .; Piscitelli, F .; Busetto, G .; Maione, S .; Di Marzo, V. Orexin-A e Attivazione Di Endocannabinoidi Del Sottocutaneo Decrescente Dei Sottotitoli Di Percorso Alterato Percezione Del Dolore Nella Carezza Di Segnalazione Di Leptina. *Neuropsychopharmacology* **2016** , 41 , 508-820. [[Google](#)

Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Cristino, L .; Busetto, G .; Imperatore, R .; Ferrandino, I .; Palomba, L .; Silvestri, C .; Petrosino, S .; Orlando, P .; Bentivoglio, M .; Mackie, K .; et al. Il rimodellamento sinaptico guidato dall'obesità influenza il controllo degli endocannabinoidi dei neuroni orininerfici. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013** , *110* , E2229-E2238. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Thanos, PK; Ramalete, RC; Michaelides, M .; Piyis, YK; Wang, GJ; Volkow, deficit del recettore della leptina ND è associato con sovraregolazione dei recettori cannabinoidi 1 nelle regioni del cervello limbico. *Synapse* **2008** , *62* , 637-642. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Shrestha, N .; Cuffe, JSM; Hutchinson, DS; Headrick, JP; Perkins, AV; McAinch, AJ; Hryciw, DH Modulazione periferica del sistema endocannabinoide nella malattia metabolica. *Drug Discov. Oggi* **2018** , *23* , 592-604. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Maslov, LN; Karpov, RS Prospects per l'uso dei ligandi del recettore dei cannabinoidi per il trattamento della sindrome metabolica e aterosclerosi: analisi dei dati sperimentali e clinici. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* **2017** , *72* , 59-65. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Li, Y .; Kim, J. La cancellazione dei recettori

cannabinoidi CB2 riduce la trasmissione sinaptica e il potenziamento a lungo termine nell'ippocampo del topo. *Hippocampus* **2016** , 26 , 275-281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Unamuno, X .; Gomez-Ambrosi, J .; Rodriguez, A .; Berrecil, S .; Fruhbeck, G .; Disregolazione catalana, V. Adipocerina e infiammazione del tessuto adiposo nell'obesità umana. *Euro. J. Clin. Investig.* **2018** , e12997. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Louthan, MV; Lafferty-Oza, MJ; Smith, ER; Hornung, CA; Franco, S .; Theriot, JA Diagnosi e frequenza di trattamento per bambini e adolescenti in sovrappeso in visita a bambini benestanti. *Clin. Pediatr.* **2005** , 44 , 57-61. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Kadowaki, T .; Yamauchi, T. Adiponectina e recettori adiponectinici. *Endocr. Rev.* **2005** , 26 , 439-451. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Gruden, G .; Barutta, F .; Kunos, G .; Pacher, P. Ruolo del sistema endocannabinoide nel diabete e complicanze diabetiche. *Br. J. Pharmacol.* **2016** , 173 , 1116-1127. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Pacher, P .; Mechoulam, R. La segnalazione lipidica attraverso i recettori cannabinoidi 2 fa parte di un sistema protettivo? *Prog. Lipid Res.* **2011** , 50 , 193-211. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Agudo, J .; Martin, M .; Roca, C .; Molas, M .; Bura, AS; Zimmer, A .; Bosch, F .; Maldonado, R. La

carezza di recettori cannabinoidi CB2 nei topi migliora la sensibilità all'insulina ma aumenta l'assunzione di cibo e l'obesità con l'età. *Diabetologia* **2010** , 53 , 2629-2640. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Deveaux, V .; Cadoudal, T .; Ichigotani, Y .; Teixeira-Clerc, F .; Louvet, A .; Manin, S .; Nhieu, JT; Belot, MP; Zimmer, A .; Anche, P .; et al. Il recettore cannabinoido CB2 potenzia l'infiammazione associata all'obesità, la resistenza all'insulina e la steatosi epatica. *PLoS ONE* **2009** , 4 , e5844. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Xu, H .; Cheng, CL; Chen, M .; Manivannan, A .; Cabay, L .; Pertwee, RG; Coutts, A .; Forrester, JV Proprietà antinfiammatoria dell'agonista selettivo del recettore cannabinoido-2 JWH-133 in un modello di roditore di uveoretinite autoimmune. *J. Leukoc. Biol.* **2007** , 82 , 532-541. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Finkelstein, EA; Graham, WC; Malhotra, R. Durata diretta dei costi medici dell'obesità infantile. *Pediatrics* **2014** , 133 , 854-862. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Lee, TC; McDonald, EG Prevenendo le infezioni del tratto urinario associate a catetere. *N. Inglese J. Med.* **2016** , 375 , 1297-1299. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Reilly, JJ; Kelly, J. Impatto a lungo termine del sovrappeso e dell'obesità nell'infanzia e

nell'adolescenza sulla morbilità e mortalità prematura nell'età adulta: revisione sistematica. *Int. J. Obes.* **2011** , *35* , 891-898. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Sinha, R .; Fisch, G .; Teague, B .; Tamborlane, WV; Banyas, B .; Allen, K .; Savoye, M .; Rieger, V .; Taksali, S .; Barbetta, G .; et al. Prevalenza della ridotta tolleranza al glucosio tra bambini e adolescenti con obesità marcata. *N. Inglese J. Med.* **2002** , *346* , 802-810. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

Sonntag, D .; Ali, S .; De Bock, F. Costo indiretto a vita dell'infanzia sovrappeso e obesità: un modello analitico decisionale. *Obesità* **2016** , *24* , 200-206. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

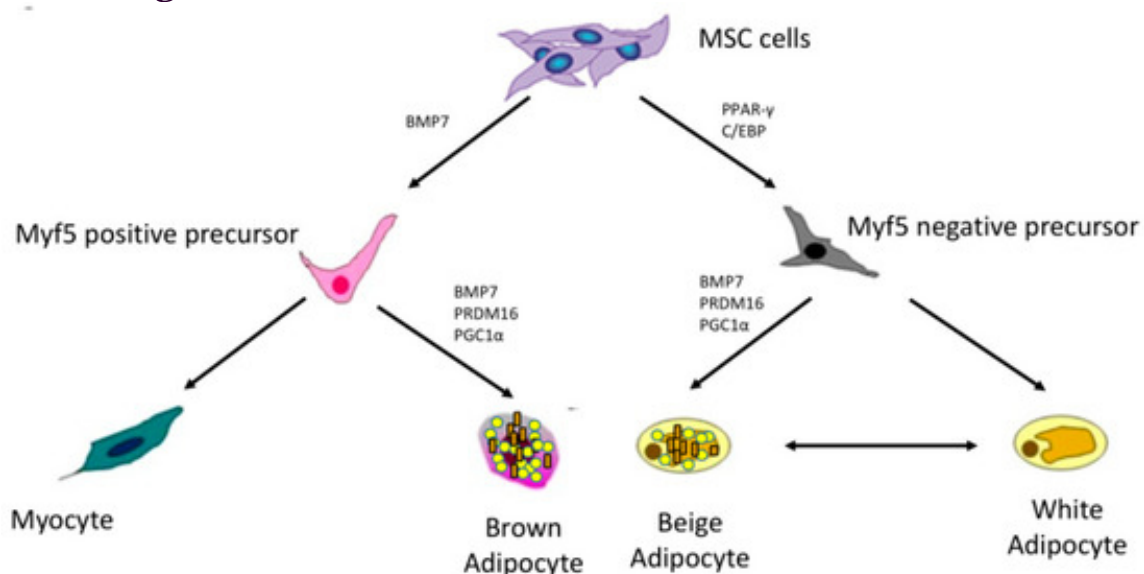


Figura 1. Lignaggi marroni, bianchi e degli adipociti. (Le cellule staminali mesenchimali (MSC) danno origine a precursori positivi e negativi del fattore 5 myogen (Myf5))

I precursori Myf5 positivi generano adipociti marroni sotto l'effetto della proteina morfogenetica ossea 7 (BMP7), dominio PR contenente 16 (PRDM16) e proliferatore del perossisoma Coattivatore gamma recettoriale attivato 1- α (PGC1 α). I precursori negativi Myf5, sotto l'effetto del recettore attivato per proliferatore perossisoma (PPAR- γ) e proteina CCAAT / enhancer binding (C / EBP), generano adipociti bianchi e beige).

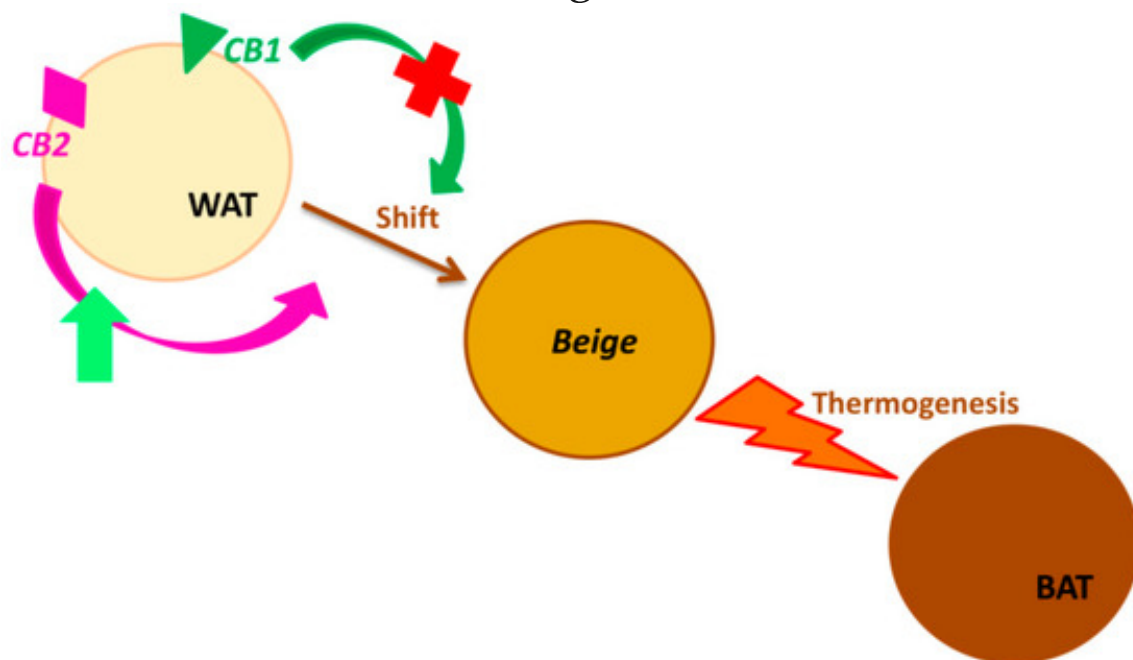


Figura 2. Recettori di cannabinoidi (CB1 e CB2) in Browning. (Browning è il processo mediante il quale la fisiologia e la morfologia del tessuto adiposo bianco passano dal bianco (WAT) al fenotipo marrone (BAT), attraverso il fenotipo beige intermedio. La stimolazione del recettore CB2 migliora questa trasformazione, innescando la termogenesi. il recettore induce lo stesso cambiamento del fenotipo degli adipociti).