



Regulación de la ingesta de alimento: una aproximación al sistema endocannabinoide.

Blanca Guadalupe Baez Duarte ¹ .

Irma Zamora Ginez ² .

Tania Bilbao Reboredo ³ .

Jorge Cebada Ruiz ⁴ .

Salvador Galicia ⁵ .

Marcela Vèlez Pliego ⁶ .

Celso Enrique Cortès Romero ⁷ .

¹Doctora en Ciencias Licenciatura en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina BUAP

²Doctora en Ciencias Licenciatura en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina BUAP

³Doctora en Ciencias Licenciatura en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina BUAP

⁴Doctor en Ciencias Laboratorio de Biomedicina. Hospital Universitario BUAP

⁵Doctor en Ciencias Laboratorio de Neurobiología del Desarrollo. Escuela de Biología BUAP.

⁶Máster en Ciencias Licenciatura en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina BUAP

⁷Doctor en Ciencias Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ecortes49@gmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud mundial y su prevalencia continúa en aumento. Se calcula que son 300 millones de adultos obesos y 4 veces más tienen sobrepeso. El panorama para la población infantil tampoco es alentador, si consideramos que 43 millones de niños menores a 5 años son obesos o tienen sobrepeso. La acumulación de grasa corporal puede deberse a un desequilibrio en la compleja interacción de señales químicas entre el sistema nervioso central y tejidos periféricos encargados del control de la conducta alimentaria. Diversos estudios sugieren la participación del sistema endocannabinoide como un regulador clave de la ingesta de alimento. La inhibición farmacológica de los receptores CB1 y la regulación de su expresión a través de la dieta tienen un gran potencial como alternativa para el tratamiento de alteraciones de la conducta alimentaria y de uno de los trastornos más prevalentes, el síndrome metabólico.

PALABRAS CLAVE: sistema endocannabinoide, ingesta de alimento, balance energético, receptor CB1, hipotálamo.

REGULATION OF FOOD INTAKE: AN APPROACH TO THE ENDOCANNABINOID SYSTEM

SUMMARY

Overweight and obesity are a global health problem and its prevalence continues to rise. An estimated 300 million adults are obese and 4 times more are overweight. The outlook for children is not encouraging, considering that 43 million children under five years are obese or overweight. The accumulation of body fat may be due to an imbalance in the complex interplay of chemical signals between the central nervous system and peripheral tissues responsible for controlling feeding behavior. Several studies suggest the involvement of the endocannabinoid system as a key regulator of food intake. Pharmacological inhibition of CB1 receptors and the regulation of their expression through diet have great potential as an alternative for the treatment of disorders of eating behavior and one of the most prevalent disorders, metabolic syndrome.

KEY WORDS: endocannabinoid system, food intake, energy balance, CB1 receptor, hypothalamus

REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTO: UNA APROXIMACIÓN AL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son considerados como problemas de salud pública a nivel mundial y su prevalencia continúa en aumento tanto en países desarrollados como en los que están en vía de desarrollo⁽¹⁾.

En el mundo existen 300 millones de adultos obesos y aproximadamente 4 veces más tienen

sobrepeso. Ambas condiciones son un problema de salud a nivel mundial que predisponen a serios trastornos en la salud. Según datos de la OMS son la causa primaria del 44% de los casos de diabetes a nivel mundial y del 23% de las cardiopatías isquémicas, de igual forma ciertos tipos de cáncer están fuertemente vinculados con el sobrepeso y la obesidad⁽²⁾.

Adicionalmente el panorama para la población infantil tampoco es alentador, si consideramos que en 2012 la cifra de niños menores a 5 años con obesidad y sobrepeso se estimó en 43 millones⁽³⁾.

En las sociedades actuales la disponibilidad y consumo de alimento con alto contenido energético suele encontrarse combinada con una disminución de la actividad física, lo que favorecería por mucho un aumento en los niveles de adiposidad corporal⁽⁴⁾.

La acumulación de grasa corporal y el síndrome metabólico son condiciones estrechamente relacionadas, lo que se refuerza con el hecho de que el metabolismo y los productos derivados del tejido adiposo acumulado en exceso son factores predisponentes para desarrollar resistencia a la insulina, esto último está considerado como un evento clave en la fisiopatología del síndrome metabólico⁽⁵⁾.

Regulación central de la conducta alimentaria

Comer es una conducta en la que subyacen una serie de mecanismos de señalización tanto a nivel central como periférico, capaces de regular la selección y cantidad de alimento ingerido, así como el inicio y término de una comida. Por lo tanto el desequilibrio funcional de los sistemas reguladores del hambre y la saciedad puede dar lugar a una conducta alimentaria inadecuada⁽⁶⁻⁸⁾.

El hipotálamo es un área cerebral localizada en la porción inferior del diencéfalo, y tiene como función el control del estado homeostático a través de la regulación de las funciones autonómicas, endócrinas y conductuales. En lo referente a la regulación de la ingesta de alimento y del gasto energético, los núcleos hipotalámicos involucrados son el núcleo arqueado (ARC), el núcleo paraventricular (NPV), el núcleo ventromedial (NVM), el núcleo dorsomedial (NDM) y el área hipotalámica lateral (AHL)^(9,10).

Los trabajos que iniciaron con la descripción de la participación del hipotálamo en la regulación de la conducta alimentaria, demostraron que las lesiones en el NVM, NPV y el NDM causan hiperfagia y obesidad. Estas estructuras fueron consideradas como centros reguladores de la saciedad, mientras que la lesión o destrucción del AHL que produce anorexia severa y pérdida de peso corporal, se denominó centro del hambre^(11,12).

De manera sencilla, el ARC que recibe información periférica del estado nutricional, está compuesto por dos poblaciones neuronales: a) una de ellas es productora de proopiomelanocortina (POMC) y del transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), y su activación da lugar a un efecto anorexígeno⁽¹³⁾; b) la otra población neuronal del ARC produce el péptido relacionado con la proteína agouti (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY), y su actividad tiene un efecto orexígeno⁽¹⁴⁾. Cuando una señal anorexígena (i.e. leptina) llega al

ARC, la población neuronal POMC/CART incrementa su actividad y la de las neuronas NPY/AgRP disminuye, esto da lugar a la estimulación del NPV que a su vez inhibe a las neuronas del AHL, produciéndose finalmente un decremento en la ingesta de alimento y el aumento del gasto energético. Por otro lado, la estimulación de las neuronas NPY/AgRP por medio de una señal orexígena (i.e. grelina), conlleva a la inhibición de las neuronas POMC/CART y del NPV, simultáneamente el incremento en la actividad del AHL promueve la liberación de señales orexígenas que estimulan la conducta alimentaria y decrementan el gasto de energía (figura 1) (9,10,15).

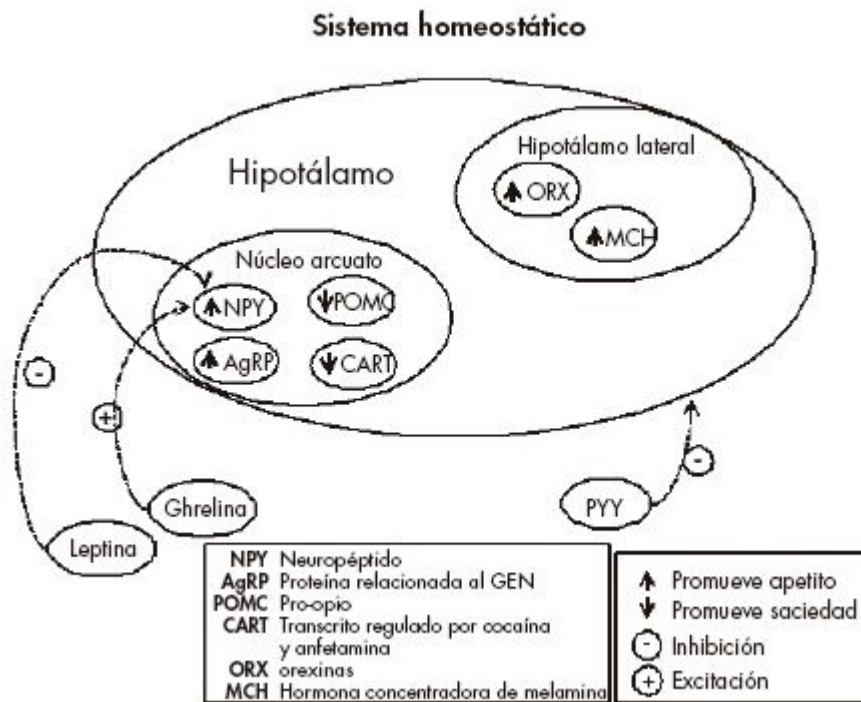


Figura 1. Esquema simplificado del sistema homeostático para el control de la ingesta alimentaria. Se muestran los núcleos hipotalámicos y las moléculas involucradas con la regulación del apetito y la saciedad. Tomado de Ref. 36

Actualmente se considera que dentro de esta intercomunicación neuronal, la expresión y co-localización de los receptores CB1 con moléculas de acción orexígena en el NPV, en el AHL y en el NVM revelan una importante participación del sistema endocannabinoide en el control de la ingesta de alimento y del gasto energético^(16,17).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide es un complejo de señalización central y periférica constituido por receptores, ligandos y enzimas de síntesis y degradación. Se han descrito dos tipos de receptores para endocannabinoides, denominados CB1 y CB2. El primero de ellos tiene una localización en tejido nervioso y ocupa una localización presináptica, lo que implica funcionalmente que la activación de dicho receptor regula la liberación de otros neurotransmisores (ácido gamma-aminobutírico, glutamato, norepinefrina, serotonina y dopamina) en la terminal sináptica^(18,19). El receptor CB1 también se localiza en los tejidos

gastrointestinal, adiposo, musculo esquelético y hepático⁽²⁰⁾. Por su parte, el receptor CB2 se encuentra presente primordialmente en células del sistema hematopoyético e inmunológico (21) y de manera secundaria en sistema nervioso⁽²²⁾. Los receptores para endocannabinoides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, y su activación inhibe la producción del segundo mensajero AMPc (adenosina monofosfato-3',5' cíclico), el cierre de canales iónicos activados por voltaje para calcio (tipo N, P, Q y L), la apertura de canales de potasio y la activación de factores de transcripción^(23,24).

El descubrimiento de los receptores CB1 y CB2 supuso la existencia de cannabinoides producidos por el propio organismo, es decir de cannabinoides endógenos. El primero de ellos, el N-araquidonoil etanolamina, identificado en 1992 recibió el nombre de anandamida, término que deriva de la palabra en sánscrito, ananda, que quiere decir “éxtasis o bienestar interior”. Otro endocannabinoide, el 2-araquidonoil glicerol (2-AG) junto con el primero, derivan del ácido araquidónico^(25,26). Respecto a la síntesis y degradación de los endocannabinoides antes mencionados, tenemos que la enzima de síntesis para anandamida es la N-acil-fosfatidiletanolamina fosfolipasa. Mientras que su degradación se debe a la enzima ácido graso amida hidrolasa. Para la síntesis de 2-AG hay dos posibles enzimas, la diacilglicerol lipasa alfa y beta, mientras que su catabolismo está a cargo de la enzima lipasa de monoglicerol, primordialmente (figura 2)^(27,28).

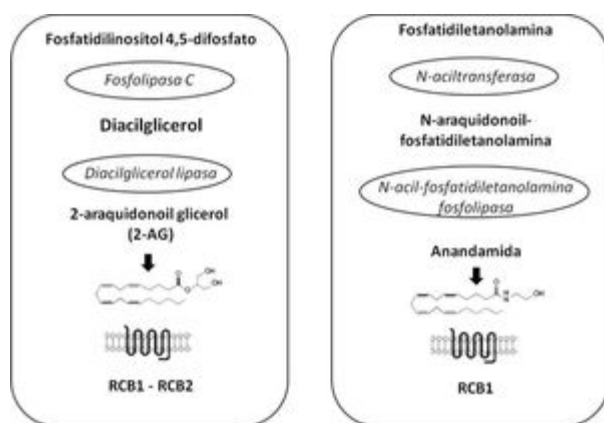


Figura 2. Síntesis de endocannabinoides.

ACCIONES DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE SOBRE LA INGESTA DE ALIMENTO

Tanto en roedores como en humanos, es sabido que el uso de *cannabis* produce entre sus consumidores una motivación por la ingesta de alimentos, esto ha quedado demostrado por el hecho de que el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), la principal sustancia psicoactiva de la *cannabis sativa*, es capaz de promover una conducta hiperfágica y que dicho efecto se

encuentra mediado por la activación del receptor CB1^(29,30,31). Lo anterior se refuerza con la observación de que la administración sistémica de anandamida en ratas favorece un incremento en la ingesta de alimento, y que tal efecto puede ser bloqueado en roedores con el tratamiento previo de rimonabant, un antagonista para los receptores CB1, pero no de los CB2^(29,32).

Otro dato acerca de la implicación del sistema endocannabinoide en la conducta alimentaria es aquel que describe que la administración de los agonistas Δ -9-THC, anandamida y 2-araquidonoil glicerol tiene como efecto reducir la latencia entre los periodos de comida de ratas que mostraban una baja motivación por el alimento⁽³³⁾.

Un estudio más sobre la participación de los endocannabinoides en la regulación de la ingesta de alimento y en la regulación metabólica periférica consistió en comparar a un grupo de ratones “knockout” para el receptor CB1 (CB1^{-/-}) con ratones control (CB1^{+/+}), ambos sometidos a una dieta estándar de laboratorio y a una dieta rica en grasa. Los resultados de tal comparación revelaron que los ratones (CB1^{-/-}) sometidos a una dieta estándar de laboratorio tuvieron un peso corporal y una adiposidad significativamente menor respecto de los ratones CB1^{+/+}. Además, los ratones (CB1^{-/-}) sometidos a una dieta rica en grasa en comparación con los (CB1^{+/+}) que estuvieron bajo el mismo régimen, no desarrollaron obesidad y tampoco generaron una conducta hiperfágica (tabla 1; figura 3)^(34,35).

Group	Body weight (g)	Fat (%)	Protein (%)
STD ^{-/-}	31.8±1.2*	12.5±1.6*	19.8±0.3*
ST/HFD ^{-/-}	34.3±2.4	19.3±4.4*	19.1±0.5*
STD ^{+/+}	41.1±1.6	24.3±2.2	17.5±0.4
ST/HFD ^{+/+}	48.6±1.6*	36.7±2.5*	15.8±0.4*

Tabla 1. Composición corporal de los ratones CB1^{-/-} y CB1^{+/+} mantenidos por 12 semanas bajo una dieta estándar de laboratorio e inductora de obesidad. Tomado de Ref. 34.

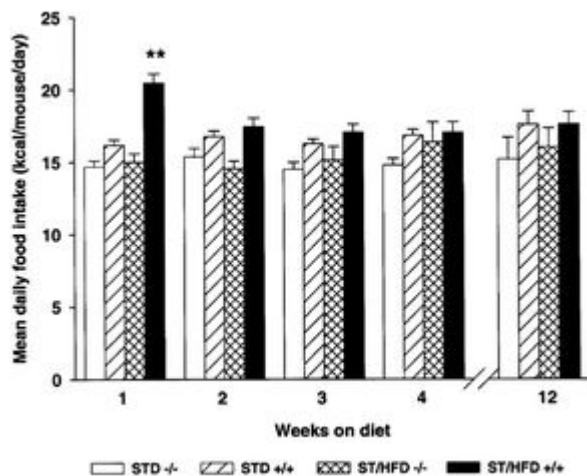


Figura 3. Promedio de la ingesta energética diaria en ratones CB1^{-/-} y CB1^{+/+} (normales) mantenidos bajo una dieta estándar de laboratorio (STD) y bajo una dieta inductora de obesidad (ST/HFD). Puede observarse que el ofrecimiento *ad libitum* de la dieta inductora de

obesidad es rápidamente aceptada en ratones CB1^{+/+} y ocasiona además una conducta hiperfágica. En ratones CB1^{-/-} la aceptación de la dieta (ST/HFD) presenta un retraso y siempre tuvo un menor promedio en su consumo. Tomado de Ref. 34.

Es importante mencionar que la conexión fisiológica entre el sistema hipotalámico que estimula o frena la alimentación tiene una interconexión con el sistema de recompensa cerebral o también conocido como sistema dopaminérgico mesolímbico, el cual está básicamente conformado por la conexión funcional entre el área tegmental ventral, una región ventral del mesencéfalo compuesto por neuronas dopaminérgicas, el núcleo accumbens, la amígdala, el hipocampo, tálamo y regiones prefrontales de la corteza cerebral (corteza prefrontal medial, corteza del cíngulo anterior y corteza orbitofrontal), entre otras⁽³⁶⁾. Las fibras nerviosas del área tegmental ventral que liberan dopamina se proyectan principalmente al núcleo accumbens, y también se dirigen a la amígdala y al hipotálamo lateral, dando lugar a una sensación placentera ante el consumo de sustancias de abuso y de alimento (figura 4) ⁽³⁷⁾.

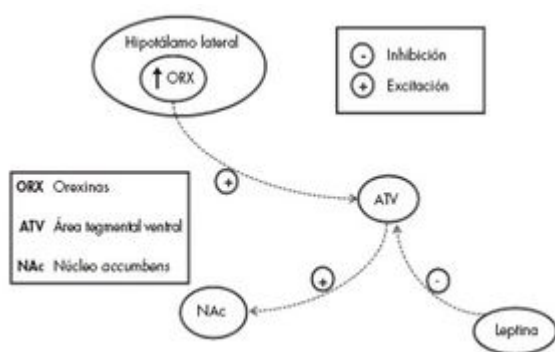


Figura 4. Regiones cerebrales del sistema hedónico y su interconexión con la región hipotalámica lateral involucrada en la regulación de la ingesta de alimento. Tomado de Ref. 36.

Precisamente los estímulos alimentarios, entre otros, son capaces de activar el área tegmental ventral y con ello la liberación y acción de la dopamina en el núcleo accumbens durante el ayuno y ante la presencia de un alimento de apariencia apetitosa^(38,39).

Tanto anandamida como Δ-9-THC favorecen la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, efecto que puede ser bloqueado con la administración del antagonista cannabinoide SR141716A, también conocido como rimonabant, lo que sugiere que el sistema endocannabinoide tiene la capacidad de facilitar la activación del sistema de recompensa para estimular el apetito y la cantidad de alimento ingerido, esto es, el gusto o placer por consumir alimentos apetitosos ^(40,41). Es interesante mencionar que la conducta alimentaria promovida por endocannabinoides puede funcionar de manera sinérgica con el sistema opioide, puesto que ambos son capaces favorecer la conducta alimentaria ^(38,42,43).

Otras evidencias han propuesto que los niveles de leptina tienen una correlación inversa con los niveles séricos de endocannabinoides, por lo que cuando se ha cumplido con la ingesta de alimento, la liberación y señalización de leptina a nivel de hipotálamo reduciría la producción

de endocannabinoides junto con la de otras señales orexigénicas. Adicionalmente, se ha observado que los roedores obesos deficientes de las acciones de leptina muestran un aumento significativo de la concentración de endocannabinoides en el hipotálamo (figura 5) (44).

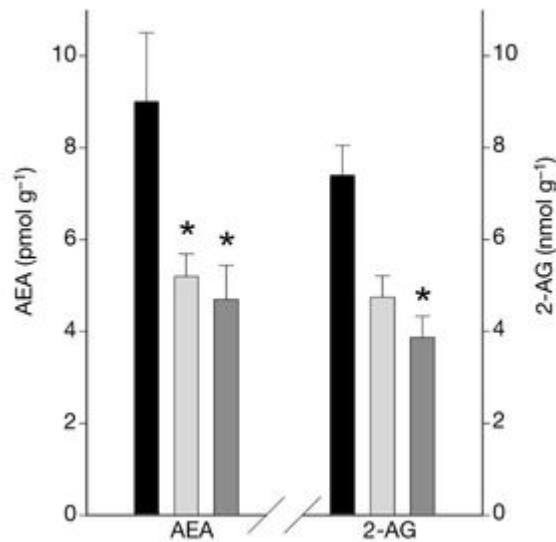


Figura 5. Niveles hipotalámicos de anandamida y 2-araquidonoil glicerol (2-AG). La gráfica muestra que la administración de leptina en ratas control (barra en negro), ratas tratadas con 125 µg de leptina (barra en gris claro) y ratas tratadas con 250 µg de leptina (barra en gris oscuro), es capaz de disminuir la concentración de endocannabinoides en hipotálamo. El efecto de leptina sería promover una menor síntesis y acción de los endocannabinoides en hipotálamo y de ese modo disminuir la ingesta de alimento en los roedores. Tomado de Ref. 44.

Por otro lado, la presencia de endocannabinoides no es exclusiva del sistema nervioso central, como lo revelan los estudios que describen que durante la privación de alimento en ratas los niveles de anandamida en el duodeno son elevados, condición que estimularía a las terminales sensitivas viscerales del nervio vago que conectan sinápticamente al tracto gastrointestinal con el núcleo del tracto solitario (NTS) para después proyectarse hacia el ARC hipotalámico. Así, una mayor producción de endocannabinoides junto con una mayor expresión de sus receptores CB1 tanto en terminales vagales como en las que expresan el receptor CCK1 para colecistocinina (CCK), tendrían como función disminuir el reflejo vagal de saciedad y bloquear las acciones anorexigénicas de la hormona intestinal CCK. Inversamente, la administración de rimonabant, la liberación de CCK y activación de su receptor CCK1 en terminales del nervio vago, ocasionan la inhibición del sistema endocannabinoide y favorecen la saciedad a nivel central (figura 6) (32,45).

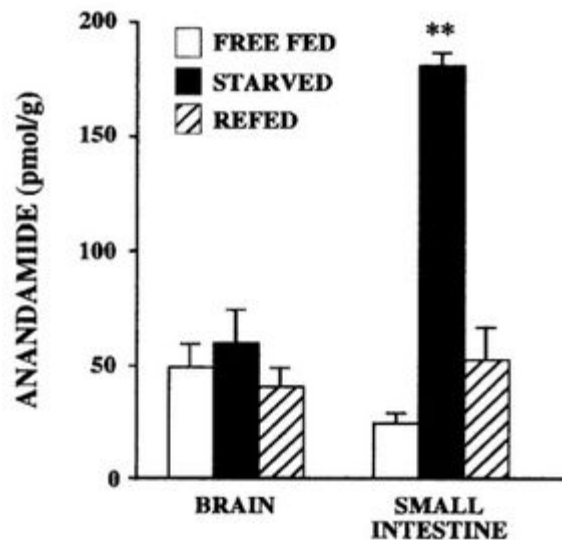


Figura 6. Efecto de la inanición y alimentación sobre los niveles de anandamida en cerebro e intestino delgado de rata. La inanición promueve la acumulación de anandamida en el intestino delgado. Una mayor concentración de endocannabinoides a nivel central y periférico promovería una mayor ingesta de alimento y menor saciedad. Tomado de Ref. 32.

Aún más, el bloqueo de los receptores CB1 decrementa la ingesta de alimento en animales privados de comida, pero no interfiere con la ingesta de agua ^(30,46,47). En conclusión, se considera que la disminución de peso y de la masa grasa en roedores sometidos a un bloqueo de receptores CB1 se debe a un efecto anoréxico a corto plazo y posteriormente a cambios metabólicos en tejidos periféricos como hígado, músculo y tejido adiposo ^(34,48,49).

Otro dato interesante es que la acción de los endocannabinoides no es particular de mamíferos adultos, es decir, al momento del nacimiento existe la expresión funcional de receptores para endocannabinoides, puesto que en roedores de un día de nacidos se ha revelado que el bloqueo farmacológico de los receptores CB1 suprime la succión y la ingesta de leche materna y aumenta por mucho la probabilidad de muerte por desnutrición. Los roedores deficientes de dicho receptor ingieren menor cantidad de alimento ⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾.

MODULACIÓN DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Las estrategias terapéuticas contempladas para el tratamiento de la obesidad se han basado en el empleo de fármacos inhibidores de la digestión de grasas en el tracto gastrointestinal⁽⁵⁵⁾ de aquellos que modulan la neurotransmisión central promotora del hambre⁽⁵⁶⁾ y más recientemente de los inhibidores de la señalización endocannabinoide⁽⁵⁷⁾.

Los estudios clínicos fase III han dado lugar a un panorama muy alentador para el empleo de fármacos reguladores del sistema endocannabinoide. Sin duda el desarrollo y efecto de dichos fármacos que han demostrado mejorar el perfil metabólico en los sujetos de estudio han abierto una prometedora alternativa para el tratamiento de trastornos que ocupan los primeros lugares a nivel mundial de enfermedad y mortalidad, como lo son la obesidad y

síndrome metabólico (58,59).

Sin embargo, en la actualidad no hay todavía una certeza clínica sobre el empleo comercial de fármacos moduladores del sistema endocannabinoide, puesto que el empleo regular de estas drogas ha ocasionado ansiedad, depresión, trastornos alimentarios e insomnio, entre otros⁽⁶⁰⁾. Por otro lado, la elaboración de protocolos experimentales enfocados en el desarrollo y estudio de fármacos que modulen la síntesis o la degradación de los componentes del sistema endocannabinoide, tanto a nivel de sistema nervioso central como periférico son una potencial alternativa, ya que es sabido, que ciertas condiciones de sobrepeso y obesidad pueden ser debidas a un mal funcionamiento del sistema de degradación endocannabinoide de origen genético⁽¹⁸⁾. Adicionalmente, es posible contemplar una terapia nutricional que reduzca los niveles de endocannabinoides a nivel central y periférico con base al aumento en el consumo de ácidos grasos omega- 3 (ω -3) y a la disminución de la ingesta de ácidos grasos omega- 6 (ω -6). Precisamente una dieta rica en ácidos grasos ω -3 ha demostrado mejorar la sensibilidad tisular para la insulina y favorecer una menor acumulación de grasa en tejido adiposo, efectos obtenidos a través de un sistema endocannabinoide poco activo^(6,61). Lo anterior se refuerza con el hecho de que una alimentación con una dieta rica en grasa es capaz de promover la pérdida de la población neuronal productora de POMC, cuya actividad está dedicada a reducir la ingesta y mantener un peso adecuado, por lo que una respuesta reducida de este grupo neuronal incrementaría la predisposición a la obesidad⁽⁷⁾. En ratones consumidores de una dieta rica en grasa el sistema endocannabinoide tiene una activación tónica que promueve la inhibición de fibras GABAérgicas encargadas de controlar la actividad de neuronas del AHL, resultando en una facilitación orexígena ⁽⁸⁾.

Es importante mencionar que en los humanos el consumo de determinados alimentos está influenciado por factores como son la cultura, la economía, la geografía, y de manera importante, también por la genética ^(62,63).

La preferencia alimentaria es cambiante a lo largo de la vida, por ejemplo, los infantes están fuertemente atraídos por alimentos dulces, salados, y con una alta densidad de energía. En otra etapa de la vida se observa una preferencia alimentaria con un carácter hedónico, que finalmente puede cambiar hacia una dieta más saludable conforme la edad del individuo va en aumento^(64,65).

Conclusiones

La conducta alimentaria y el gasto energético son procesos que se encuentran controlados por medio de una intercomunicación finamente orquestada entre el sistema nervioso central y órganos periféricos. El sistema endocannabinoide tiene una función clave en la regulación de la conducta alimentaria y del gasto energético, primordialmente mediada por la activación de receptores CB1. La modulación de la expresión de los receptores CB1 por medio de la dieta, o bien su bloqueo farmacológico han demostrado una mejoría de diferentes parámetros metabólicos, por lo que el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de trastornos derivados de una mala conducta alimentaria por medio de la modulación del sistema endocannabinoide, podría brindar una respuesta a un problema de salud mundial

como lo es el sobrepeso y la obesidad en los humanos.

REFERENCIAS

1. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature reviews. Endocrinology* 2013; 9: 13 - 27.
2. World Health Organization (WHO). *Obesity and overweight*. [en línea], Media centre; 2014 [accesado 10 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>
3. De Onis M, Blossner M, Borghi E: Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010, 92(5):1257-1264.
4. Rosenkilde M, Reichkender MH, Auerbach P, Toräng S, Gram AS, Ploug T, et al. Appetite regulation in overweight, sedentary men after different amounts of endurance exercise: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol* 2013; 115 (11):1599-609.
5. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-6.
6. Banni, S. Di Marzo, V. Effect of dietary fat on endocannabinoids and related mediators: consequences on energy homeostasis, inflammation and mood. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 82-92.
7. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 153-62.
8. Cristino L, Busetto G, Imperatore R, Ferrandino I, Palomba L, Silvestri C, et al. Obesity-driven synaptic remodeling affects endocannabinoid control of orexinergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: E2229-2238.
9. Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutr Diabetes* 2012; 16; 2: e26.
10. Yeo GSH, Heisler LK. Unraveling the brain regulation of appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1343-1349.
11. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
12. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and Appetite Control. *Exp Diabetes Res* 2012; ID 824305: 1-19.
13. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol* 2004; 89: 507-516.

14. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C, Kelly J, et al. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol* 1998; 402: 442-459.
15. Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74: 683-701.
16. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003a; 27: 289-301.
17. Horvath TL. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Inv* 2003; 112: 323-6.
18. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585-589.
19. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77(2): 299-318.
20. McPartland JM, Guy GW, Di Marzo V. Care and Feeding of the Endocannabinoid System: A Systematic Review of Potential Clinical Interventions. *PloS ONE, Public library of Science* 2014; 9(3): 1-21.
21. Graham ES, Angel CE, Schwarcz LE, Dunbar, PR, Glass M. Detailed characterisation of CB2 receptor protein expression in peripheral blood immune cells from healthy human volunteers using flow cytometry. *Int J immunopathol pharmacol* 2010; 23: 25-34.
22. Callen L, Moreno E, Barroso-Chinea P, Moreno-Delgado D, Cortés A, Mallo J, et al. Cannabinoid receptors CB1 and CB2 form functional heteromers in brain. *J Biol Chem* 2012; 287: 20851-20865.
23. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 315-348.
24. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International union of pharmacology, XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev* 2002; 54: 161-202.
25. Devane WA, Breuer A, Sheskin T, Järbe TU, Eisen MS, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1992; 35(11): 2065-9.
26. Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 1-18.
27. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*.1996; 384 (6604): 83-7.
28. Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, Kathuria S, Piomelli D. Brain

monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16): 10819-24.

29. Hao S, Avraham Y, Mechoulam R, Berry EM. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol* 2002; 392: 147-156.

30. Williams CM, Kirkham TC. Reversal of Δ^9 -THC hyperphagia by SR141716 and naloxone but not dexfenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 341-348.

31. Foltin RW, Brady JV, Fischman MW. Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25(3):577-82.

32. Gomez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002; 22: 9612-9617.

33. Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev* 2001; 14: 65-86.

34. Ravinet 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.

35. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003b, 112: 423-31.

36. Prospéro-García O, Méndez Díaz M, Alvarado Capuleño I, Pérez Morales M, López Juárez Jehú, Ruiz Contreras A E. Inteligencia para la alimentación: alimentación para la inteligencia. *Salud mental*, 2013; 36: 109-113.

37. Adinoff B. Neurobiologic Processes in Drug Reward and Addiction. *Harvard review of psychiatry* 2004; 12(6): 305-320.

38. Solinas M, Goldberg SR. Motivational effects of cannabinoids and opioids on food reinforcement depend on simultaneous activation of cannabinoid and opioid systems. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(11): 2035-45.

39. Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143: 315-317.

40. Melis T, Succu S, Sanna F, Boi A, Argiolas A, Melis MR. The cannabinoid antagonist SR 141716A (Rimonabant) reduces the increase of extracellular dopamine release in the rat nucleus accumbens induced by a novel high palatable food. *Neurosci Lett* 2007; 419: 231-235.

41. Kirkham TC. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21: 163-71.

42. Pecina S, Berridge KC. Opioid site in nucleus accumbens shell mediates eating and

hedonic 'liking' for food: map based on microinjection Fos plumes. *Brain Res.* 2000; 863(1-2):71-86.

43. Latimer LG, Duffy P, Kalivas PW. Mu opioid receptor involvement in enkephalin activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 241(1): 328-37.

44. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jári Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 12: 822-5.

45. Burdyga G, Lal S, Varro A, Dimaline R, Thompson DC, Dockray CJ. Expression of cannabinoid CB1 receptors by vagal afferent neurons is inhibited by cholecystokinin. *J Neurosci* 2004; 24: 2708-15.

46. Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, and Gessa GL. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716. *Life Sci* 1998; 63: 113-7.

47. Rowland NE, Mukherjee M, Roberston K. Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dexfenfluramine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology* 2001; 159: 111-116.

48. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Peleraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J* 2005; 19:1567-1569.

49. 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* 2005; 29:183-187.

50. Fride E. The endocannabinoid-CB1 receptor system during gestation and postnatal development. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 289-297.

51. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med* 2005; 230: 225-234.

52. Berrendero F, Sepe N, Ramos JA, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz JJ. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse* 33:181-191, 1999.

53. Fride E. Cannabinoids and feeding: role of the endogenous cannabinoid system as a trigger for newborn suckling. *J Cannabis Ther* 2:51-62, 2002.

54. Fride E, Foox A, Rosenberg E, Faigenboim M, Cohen V, Barda L, et al. Milk intake and survival in newborn cannabinoid CB1 receptor knockout mice: evidence for a "CB3" receptor. *Eur J Pharmacol* 461:27-34, 2003.

55. Kopelman P, Groot Gde H, Rissanen A, Rossner S, Toubro S, Palmer R, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(1):108-15.

56. Franco RR, Cominato L, Damiani D. The effect of sibutramine on weight loss in obese adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(3):243-50.
57. Kelly DL, Gorelick DA, Conley RR, Boggs DL, Linthicum J, Liu F, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor antagonist rimonabant on psychiatric symptoms in overweight people with schizophrenia: a randomized, double-blind, pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31(1):86-91.
58. Van Gaal L, Pi-Sunyer X, Després JP, McCarthy C, Scheen A. Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care*. 2008; 31(2):229-40.
59. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1660-72.
60. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31: 145-53.
61. Kim J, Li Y, Watkins BA. Endocannabinoid signaling and energy metabolism: a target for dietary intervention. *Nutrition*. 2011; 27: 624-32.
62. Breen FM, Plomin R, Wardle J. Heritability of food preferences in young children. *Physiol Behav* 2006; 88, 443-447.
63. Falciglia GA, Norton PA. Evidence for a genetic influence on preference for some foods. *J Am Diet Assoc* 1994; 94, 154-158.
64. Drewnowski A, Henderson SA, Hann CS., Barratt-Fornell A, Ruffin M. Age and food preferences influence dietary intakes of breast care patients. *Health Psychol* 1999; 18, 570-578.
65. Glanz K, Basil M, Maibach E., Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J. Am. Diet. Assoc* 1998; 98, 1118-1126.