

PRACE POGLĄDOWE

Ewa Otto-Buczowska

Układ endokannabinoidowy i kontrola homeostazy glukozy

The endocannabinoid system and the control of glucose homeostasis

Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

STRESZCZENIE

Endogenny kanabinoidowy układ uczestniczy w regulacji homeostazy energetycznej organizmu, reguluje także homeostazę glukozy. Ostatnio ustalono jego ważną rolę jako systemu modulatorowego w funkcji mózgu, tkanek endokrynnych i immunologicznych. Odgrywa on bardzo ważną regulacyjną rolę w sekrecji hormonów. Ważnymi elementami tego układu są receptory (CB1 i CB2). Receptory endokannabinoidowe rozmieszczone są zarówno w ośrodkowym jak i obwodowym układzie nerwowym i w wielu tkankach obwodowych. Zlokalizowane są także na wyspach Langerhansa. Układ endokannabinoidowy odgrywa rolę w regulacji endokrynej sekrecji w trzustce. Ten układ kontroluje także ośrodki regulujące przyjmowanie pożywienia w ośrodkowym układzie nerwowym i aktywność przewodu pokarmowego. Układ endokannabinoidowy reguluje nie tylko ośrodkowe i obwodowe mechanizmy regulujące przyjmowanie pożywienia, ale także syntezę lipidów i przemianę w wątrobie i tkance tłuszczowej oraz metabolizm glukozy w mięśniach.

Słowa kluczowe: układ endokannabinoidowy, receptory endokannabinoidowe, metabolizm glukozy, endokryjna sekrecja trzustki.

ABSTRACT

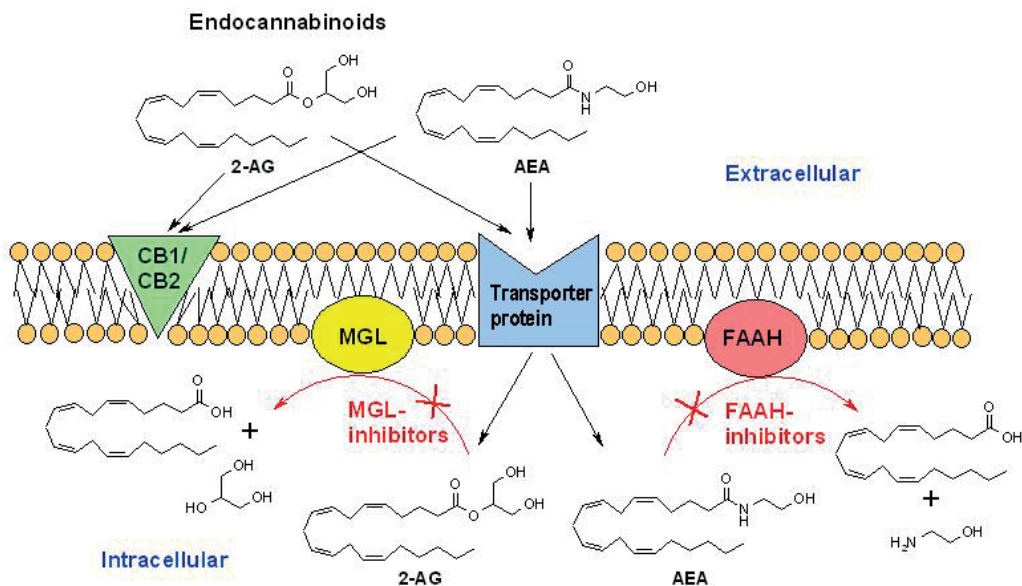
The endogenous cannabinoid system participates in the regulation of energy homeostasis, regulation also of glucose homeostasis. It has been recently recognized as an important modulatory system in the function of brain, endocrine, and immune tissues. It appears to play a very important regulatory role in the secretion of hormones. The important elements of this system are endocannabinoid receptors (types CB1 and CB2). The endocannabinoid receptors are distributed both in the central and peripheral nervous system, in multiple peripheral tissues. Localisation are also on islets of Langerhans. Endocannabinoid system plays role in regulation of endocrine secretion in the human pancreas. This system also controls of the food intake centers of the central nervous system and gastrointestinal tract activity. The endocannabinoid system regulates not only the central and peripheral mechanisms of food intake, but also lipids synthesis and turnover in the liver and adipose tissue as well as glucose metabolism in muscle cells.

Key words: endocannabinoid system, endocannabinoid receptors, glucose metabolism endocrine secretion pancreas

Układ endokannabinoidowy (endocannabinoid system – ECS) reguluje wiele procesów fizjologicznych w organizmie (tab. 1). Kontroluje mechanizmy równowagi energetycznej przez wpływ na ośrodki nerwowe odpowiedzialne za pobór pokarmu, wpływa na metabolizm lipidów i węglowodanów oraz na magazynowanie tłuszczów, oddziałując na czynność układu dokrewnego i odpornościowego. Na układ endokannabinoidowy

składają się receptory centralne (CB1) i obwodowe (CB2), agoniści egzogeni i endogeni: kanabinoidy i endokannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i degradację endogennych ligandów tego układu [1].

Endokannabinoidy (EKB) są lipidowymi cząsteczkami sygnałowymi, których synteza odbywa się „on demand” pod wpływem określonych impulsów, w przeciwieństwie do monoaminowych neurotransmitterów, takich jak



MGL: lipaza monoacyloglicerolowa (monoacylglycerol lipase); **FAAH:** hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (Fatty acid amide hydrolase); **2-AG:** 2-arachidonyloglicerol (2-arachidonoylglycerol); **AEA:** anandamid (endocannabinoids anandamide)

Ryc. 1. Lokalizacja receptorów endokannabinoidowych (CB1/CB2) w błonie komórkowej

Fig. 1. Endocannabinoids receptors (CB1/CB2) in cellular membrane

GABA, dopomina czy acetylocholina Biosynteza EKB pozostaje nadal niewyjaśniona i jest przedmiotem badań i dyskusji [2]. Są to związki o silnych właściwościach lipofilnych. Należą one do tzw. transmiterów wstecznych, gdyż uwalniane są z komórek postsynaptycznych i działają na komórki presynaptyczne, gdzie znajdują się ich receptory. Regulacja przekazywania sygnałów przez te substancje jest kontrolowana przez układy enzymatyczne determinujące ich syntezę, wychwyt oraz enzymatyczną degradację [3].

Ważną rolę w regulacji dystrybucji endokannabinoidów odgrywa białko błonowe EMT (endocannabinoid membrane transporter), kontrolujące ich interakcję z receptorami i enzymami degradującymi. Enzymami związanymi z biosyntezą są NAPE-PLD (N-acylphosphatidylethanolamide-phospholipase D), DAGL (diacylglycerol lipase). Do enzymów katalizujących degradację należy MGL (monoacylglycerol lipase) i FAAH (fatty acid amide hydrolase) (Ryc. 1) [4].

Układ endokannabinoidowy tworzą: endogenne ligandy – pochodne omega 6 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA - *polyunsaturated fatty acids*) bezpośrednio wpływają na poziom endogennych kanabinoidów, prawdopodobnie poprzez tworzenie przez nie prekursorów fosfolipidów, z których powstają endokannabinoidy. Po uwolnieniu z komórki oddziałują z różną siłą na receptory kanabinoidowe i w zależności od powinowactwa wywierają określone efekty biologiczne.

Dotychczas zidentyfikowano dwa receptory dla kanabinoidów, które oznaczono symbolami CB1 oraz CB2. Należą one do receptorów o 7 pętach transbłonowych przekazujących informację za pośrednictwem białek $G_{i/o}$. Początkowo sądzono, że receptory CB1 występują głównie w mózgu, natomiast CB2 na komórkach układu immunologicznego, obecnie podział ten nie odzwierciedla już faktycznego stanu wiedzy na temat ich lokalizacji tkankowej [5]. Ten fakt wskazuje na niezwykle istotną rolę układu endokannabinoidowego, który odgrywa ważną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu [6, 7, 8]. Układ endokannabinoidowy bierze udział w kontroli łaknienia, bilansu energetycznego, metabolizmu glukozy i lipidów [9–23].

Adipogeneza, lipogeneza i zużycie glukozy są stymulowane przez endokannabinoidy poprzez CB1 receptory a ich działanie jest blokowane przez selektywnego antagonistę tego receptora. Sugeruje się, że obniżanie masy ciała jest efektem blokady receptora CB1 [24]. To wskazuje na rolę endokannabinoidów w metabolizmie tkanki tłuszczowej, produkcji adipokin i interakcji pomiędzy endokannabinoidami i receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów (PPAR, peroxisome proliferator activated receptors) podczas adipogenezy [1, 25, 26, 27].

Ostatnio ukazało się opracowanie dotyczące udziału receptorów kanabinoidowych w regulacji metabolizmu w obrębie komórki mięśniowej i modulacji wrażliwości mięśni szkieletowych na działanie insuliny [28].

Tabela 1. Działanie ośrodkowe i obwodowe ECS i jego znaczenie kliniczne
Table 1. Central and peripheral sites of actions and clinical implications of the ECS

Miejsce działania	Proces	Znaczenie kliniczne
Podwzgórze, jądro połączone	↑ pobierania pokarmu	Masa ciała Obwód w pasie
Tkanka tłuszczowa	↓ adiponektyny ↑ lipogenezy	Dyslipidemia Insulinooporność
Mięśnie	↓ wychwyty glukozy pobudzonego insuliną	Insulinooporność
Wątroba	↑ enzymów regulatorowych uczestniczących w syntezie kwasów tłuszczowych	Dyslipidemia Insulinooporność Otuszczona wątroba
Przewód żołądkowo-jelitowy	↓ oznak sytości Zmiana motoryki i szybkości opróżniania żołądka	Masa ciała Pobieranie energii

Źródło: Drzewoski 2007

Woun endokannabinoidy pełnią funkcję neuromodulatorów i neuroprzekazników [29]. Po zadziałaniu bodźca depolaryzującego i wzrostu stężenia jonów wapnia we wnętrzu neuronu zainicjowany zostaje proces syntezy endokannabinoidów, które uwalniane są następnie do przestrzeni zewnątrzsynaptycznej, gdzie wstecznie oddziałują na receptory CB1. Efektem tego jest zmniejszenie uwalniania neuroprzekaznika, który sam wcześniej wywołał kaskadę prowadzącą do syntezy i uwalniania endokannabinoidów (efekt hamujący).

Układ kanabinoidowy odgrywa rolę również w regulacji funkcji endokrynych. Początkowo sądzono, że głównym miejscem działania kanabinoidów w układzie hormonalnym są podwzgórze i przysadka. Obecność receptorów CB1 stwierdzono także w komórkach kortykotropowych, somatotropowych, laktotropowych oraz pęcherzykowo-gwiazdzistych. W badaniach *in vitro* wykazano, że ligandy receptora CB1 zmniejszają uwalnianie hormonu wzrostu, gonadotropin oraz prolaktyny, natomiast zwiększają sekrecję ACTH. Egzogenne stosowane kanabinoidy hamują także uwalnianie wazopresyny oraz oksytocyny. Receptory CB1 stwierdzono również w gruczole tarczowym. Uważa się, że układ endokannabinoidowy wpływa bezpośrednio na funkcje wydzielnicze gruczołu tarczowego i proces ten może być w dużej mierze niezależny od wpływów przysadki czy podwzgórze. Obecność receptorów CB1 stwierdzono także w jądrach w komórkach Leydiga, obecne są również w jajnikach, mięśniówce macicy oraz jajowodów. Wskazuje to, że układ endokannabinoidowy moduluje czynności układu hormonalnego na wszystkich piętach regulacji, tj. w podwzgórze, przysadce i gruczołach docelowych. Wykazano także powiązanie układu endokannabinoidowego z klasycznymi układami neuroprzekaznikowymi w mózgu, układem endorfinowym, a także innymi hormonami, jak np. leptyną. Stwierdzono, że stymulacja CB1 w tkance tłuszczowej promuje lipogenezę, co powoduje hipertrofię

komórek tłuszczowych, a w konsekwencji zmniejszenie produkcji adiponektyny – adipokiny o udowodnionym działaniu przeciwwzapalnym i insulinouwrażliwiającym.

Rola układu endokannabinoidowego w regulacji homeostazy glukozy

Endokannabinoidy są aktywnymi czynnikami o działaniu immunosupresyjnym, stąd też ich ważna rola w schorzeniach o podłożu autoimmunologicznym, jak między innymi cukrzyca. Precyzyjne mechanizmy, przez które kanabinoidy mediują procesy immunosupresji nie zostały jeszcze poznane. Prawdopodobnie działania te zachodzą na drodze apoptozy, hamowania proliferacji, supresji cytokin i produkcji chemokin oraz indukcji regulatorowych limfocytów T (T-reg) [30].

Obecność receptorów kanabinoidowych CB1 i CB2 stwierdzono w izolowanych wysepkach Langerhansa uzyskanych z trzustek ssaków, w tym człowieka. Wykazano także, że receptory kanabinoidowe CB1 umieszczone są na komórkach α wysepek trzustkowych, natomiast CB2 głównie na komórkach wydzielających somatostatynę.

Obszerne omówienie roli receptorów kanabinoidowych (CB1, CB2) oraz agonistów tych receptorów na sekrecję insuliny, glukagonu i somatostatyny w badaniach *in vitro* przedstawili Bermúdez-Silva i wsp. [9, 10, 31, 32]. Badania eksperymentalne prowadzone przez Duvivier i wsp. [33] wykazały protekcyjne działanie rimonabantu, antagonisty receptora, w rozwoju hiperinsulinemii i dysfunkcji komórek β . Także inni autorzy zwracają uwagę na udział receptorów kanabinoidowych oraz ich agonistów w regulacji endokrynej funkcji trzustki [34, 35]. Wyniki badań udziału układu endokannabinoidowego w modulacji sekrecji insuliny i glukagonu potwierdzają, że obserwacje te mają znaczenie praktyczne, mogą bowiem znaleźć zastosowanie w regulacji homeostazy glukozy [36]

Badania Nakata i Yada [34] oraz Bermúdez-Silva [9] potwierdzają poprawę metabolizmu glukozy w tkance

łuszczowej poprzez zastosowanie agonistów receptorów CB2. U ssaków wykazujących insulinooporność stwierdzono obniżenie zawartości endogennych kanabinoidów w tkance tłuszczowej wskazujące na powiązanie między wspomnianym hormonem a endogennym systemem kanabinoidowym [34].

Badania Eckardt i wsp. [37] wykazały, że receptory CB1 odgrywają rolę w rozwoju insulinooporności w mięśniach szkieletowych. Podobne obserwacje uzyskane w badaniach eksperymentalnych przedstawili Lipina i wsp. [28]. Stwierdzili, że modulacja aktywności układu endokannabinoidowego w mięśniach szkieletowych reguluje zarówno insulinozależną aktywowaną przez mitogeny kinazę białek, jak i kinazę fosfoinozytoli PI3K. Wyniki tych badań wskazują na udział ECS w regulacji metabolizmu glukozy i lipidów [38].

Stwierdzono również, że kanabinoidowy układ bierze udział w regulacji egzokrynnej funkcji trzustki [39]. Badano wpływ syntetycznego WIN55212 agonisty receptorów kanabinoidowych na sekrecję amylazy [40]. Sugeruje to możliwość wspomagania leczenia cukrzycy poprzez zastosowanie agonistów receptorów.

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono zmniejszenie ekspresji receptorów kanabinoidów CB1 w neuropatii cukrzycowej, co wskazuje na możliwość zastosowania agonistów receptora jako leczenia wspomagającego w hamowaniu rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy [41]. Także kolejne badanie tych autorów poświęcone jest roli receptorów CB1 w patogenezie neu-

ropatii cukrzycowej [42]. Zastosowaniu modulacji układu kanabinoidowego w neuropatii cukrzycowej poświęcone były badania eksperymentalne przedstawione ostatnio przez Toth i wsp. [43].

Wiele uwagi poświęca się także badaniom wpływu kanabinoidów na zużycie glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym, ponieważ glukoza jest jedynym źródłem energii dla mózgu [44].

Eksperymentalne badania Kunos'a [16] wykazały, że farmakologiczna blokada receptora CB1 powoduje przejściową redukcję łaknienia, obniżenie masy ciała, redukcję tkanki tłuszczowej oraz odwrócenie zmian metabolicznych i hormonalnych, takich jak zwiększenie we krwi poziomu leptyny, insuliny, glukozy, triacylogliceroli i redukcji poziomu adiponektyny.

Podsumowanie

Podsumowując, wszystkie opisane różnorodne efekty biologiczne kanabinoidów stwarzają nadzieję na wprowadzenie do lecznictwa, w tym też terapii cukrzycy i jej następstw, nowej grupy leków [14, 45–50].

Już teraz do terapii wielu schorzeń wprowadzone zostały leki związane z układem kanabinoidów, np. selektywni antagoniści receptorów CB1 w leczeniu otyłości, leki aktywujące układ endokannabinoidowy w schorzeniach układu nerwowego [1].

Przypuszcza się, że pochodne endogennych kanabinoidów mogą stać się nową skuteczną grupą leków o wszechstronnym (plejotropowym) działaniu.

Piśmiennictwo / References

1. Drzewoski J., Śliwińska A. *Rymonabant – nadzieja w leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2*. *Experimental and Clinical Diabetology* 2007;7:53-63.
2. De Petrocellis L, Di Marzo V. *An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:1-15.
3. Di Marzo V. *Endocannabinoids: synthesis and degradation*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2008;160:1-24.
4. Minkkilä A, Savinainen JR, Käsänen H, Xhaard H, Nevalainen T, Laitinen JT, Poso A, Leppänen J, Saario SM. *Screening of various hormone-sensitive lipase inhibitors as endocannabinoid-hydrolyzing enzyme inhibitors*. *Chem Med Chem.* 2009;4:1253-1259.
5. Lunn CA, Reich EP, Fine JS, Lavey B, Kozłowski JA, Hipkin RW, Lundell DJ, Bober L. *Biology and therapeutic potential of cannabinoid CB2 receptor inverse agonists*. *Br J Pharmacol.* 2008;153:226-239.
6. Brus R, Nowak P. *Efekty metaboliczne endogennych kanabinoidów u ssaków*. W: Otto-Buczkowska E. (red.). *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2009,55-60.
7. Mackie K, Stella N. *Cannabinoid receptors and endocannabinoids: Evidence for New Players*. *AAPS Journal.* 2006;8(2):E298-E306.
8. Nowak P, Brus R. *Układ endokannabinowy – przyszłość nowoczesnej farmakoterapii wybranych schorzeń endokrynologicznych u dzieci*. W: Otto-Buczkowska E. (red.). *Endokrynologia wieku rozwojowego – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2008;286-293.
9. Bermudez-Silva FJ, Sanchez-Vera I, Suárez J, Serrano A, Fuentes E, Juan-Pico P, Nadal A, Rodríguez de Fonseca F. *Role of cannabinoid CB2 receptors in glucose homeostasis in rats*. *Eur J Pharmacol.* 2007;565:207-211.
10. Bermúdez-Silva FJ, Suárez Pérez J, Nadal A, Rodríguez de Fonseca F. *The role of the pancreatic endocannabinoid system in glucose metabolism*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:87-102.
11. Cavuoto P, Wittert GA. *The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy expenditure*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:79-86.
12. Cota D, Sandoval DA, Olivieri M, Prodi E, D'Alessio DA, Woods SC, Seeley RJ, Obici S. *Food intake-independent effects of CB1 antagonism on glucose and lipid metabolism*. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1641-1645.
13. D'Eon TM, Pierce KA, Roix JJ, Tyler A, Chen H, Teixeira SR. *The role of adipocyte insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related elevation in endocannabinoids*. *Diabetes,* 2008;57:1262-1268.

14. Díaz-Asensio C, Setién R, Echevarría E, Casis L, Casis E, Garrido A, Casis O. *Type 1 diabetes alters brain cannabinoid receptor expression and phosphorylation status in rats*. *Horm Metab Res*. 2008;40:454-458.
15. Kunos G. *Understanding metabolic homeostasis and imbalance: what is the role of the endocannabinoid system?* *Am J Med*. 2007;120(9 Suppl 1):S18-24; discussion S24.
16. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, Godlewski G, Bátkai S. *Endocannabinoids and the control of energy homeostasis*. *J Biol Chem*. 2008;283:33021-33025.
17. Matias I, Cristino L, Di Marzo V. *Endocannabinoids: some like it fat (and sweet too)*. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 Suppl 1:100-109.
18. Nogueiras R, Rohner-Jeanrenaud F, Woods SC, Tschöp MH. *The endocannabinoid system and the control of glucose homeostasis*. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 Suppl 1:147-151.
19. Nogueiras R, Diaz-Arteaga A, Lockie SH, Velásquez DA, Tschöp J, López M, Cadwell CC, Diéguez C, Tschöp MH. *The endocannabinoid system: role in glucose and energy metabolism*. *Pharmacol Res*. 2009;60:93-98.
20. Richard D, Guesdon B, Timofeeva E. *The brain endocannabinoid system in the regulation of energy balance*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:17-32.
21. Scheen AJ, Paquot N. *Inhibitors of cannabinoid receptors and glucose metabolism*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:505-511.
22. Sudano I, Périat D, Noll G. *The endocannabinoid system*. *Praxis (Bern 1994)*. 2008;97: 375-380.
23. Wang J, Ueda N. *Role of the endocannabinoid system in metabolic control*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:1-10.
24. Komorowski J, Stępień H. *Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka*. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2007;61:99-105.
25. Pagano C, Pilon C, Calcagno A, Urbanet R, Rossato M, Milan G, Bianchi K, Rizzuto R, Bernante P, Federspil G, Vettor R. *The endogenous cannabinoids system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium dependent mechanism*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 4810-4819.
26. Pagano C, Rossato M, Vettor R. *Endocannabinoids, adipose tissue and lipid metabolism*. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 Suppl 1:124-129.
27. Vettor R, Pagano C. *The role of the endocannabinoid system in lipogenesis and fatty acid metabolism*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:51-63.
28. Lipina C, Stretton C, Hastings S, Hundal JS, Mackie K, Irving AJ, Hundal HS. *Regulation of MAP kinase-directed mitogenic and protein kinase B-mediated signaling by cannabinoid receptor type 1 in skeletal muscle cells*. *Diabetes*. 2010;59:375-85.
29. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. *The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance*. *Endocrinol. Rev.*, 2006, 27, 73-100.
30. Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P. *Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression*. *Immunobiology* 2010;215:598-605.
31. Bermúdez-Siva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, Sánchez Vera I, Juan-Pico P, Nadal A, Fuentes E, Rodríguez de Fonseca F. *Activation of cannabinoid CB₁ receptors induces glucose intolerance in rats*. *Eur. J. Pharmacol*. 2006;531:282-284.
32. Bermúdez-Silva FJ, Suárez J, Baixeras E, Cobo N, Bautista D, Cuesta-Muñoz AL, Fuentes E, Juan-Pico P, Castro MJ, Milman G, Mechoulam R, Nadal A, Rodríguez de Fonseca F. *Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas*. *Diabetologia* 2008;51:476-487.
33. Duvivier VF, Delafoy-Plasse L, Delion V, Lechevalier P, Le Bail JC, Guillot E, Pruniaux MP, Galzin AM. *Beneficial effect of a chronic treatment with rimonabant on pancreatic function and beta-cell morphology in Zucker Fatty rats*. *Eur J Pharmacol*. 2009; 616:314-320.
34. Nakata M, Yada T. *Cannabinoids inhibit insulin secretion and cytosolic Ca²⁺ oscillation in islet beta-cells via CB1 receptors*. *Regul Pept*. 2008;145:49-53.
35. Tharp WG, Lee YH, Maple RL, Pratley RE. *The cannabinoid CB1 receptor is expressed in pancreatic delta-cells*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;372:595-600
36. Bermúdez-Silva FJ, Suárez Pérez J, Nadal A, Rodríguez de Fonseca F. *The role of the pancreatic endocannabinoid system in glucose metabolism*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:87-102.
37. Eckardt K, Sell H, Taube A, Koenen M, Platzbecker B, Cramer A, Horrigs A, Lehtonen M, Tennagels N, Eckel J. *Cannabinoid type 1 receptors in human skeletal muscle cells participate in the negative crosstalk between fat and muscle*. *Diabetologia* 2009;52:664-674.
38. Motaghedi R, McGraw TE. *The CB1 endocannabinoid system modulates adipocyte insulin sensitivity*. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1727-1734.
39. Juan-Picó P, Fuentes E, Bermúdez-Silva FJ, Javier Díaz-Molina F, Ripoll C, Rodríguez de Fonseca F, Nadal A. *Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic β-cell*. *Cell Calcium* 2006;39:155-162.
40. Linari G, Agostini S, Amadoro G, Ciotti MT, Florenzano F, Improta G, Petrella C, Severini C, Broccardo M. *Involvement of cannabinoid CB1- and CB2-receptors in the modulation of exocrine pancreatic secretion*. *Pharmacol Res*. 2009;59: 207-214.
41. Zhang F, Hong S, Stone V, Smith PJ. *Expression of cannabinoid CB₁ receptors in models of diabetic nephropathy*. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2007;323:508-515.
42. Zhang F, Challapalli SC, Smith PJ. *Cannabinoid CB(1) receptor activation stimulates neurite outgrowth and inhibits capsaicin-induced Ca(2+) influx in an in vitro model of diabetic neuropathy*. *Neuropharmacology*. 2009;57:88-96
43. Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey WH. *Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain*. *Mol Pain*. 2010;6:16.

44. Fride E. *The endocannabinoid – CB₁ receptor system in pre- and postnatal life*. Eur. J. Pharmacol. 2004;500:289-297.
45. Davis SN, Perkins JM. *Role of the endocannabinoid system in management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors*. Endocr Pract. 2007;13:790-804.
46. Di Marzo V. *The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes*. Diabetologia 2008;51:1356-1367.
47. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. *Endocannabinoids and food intake: Newborn suckling and appetite regulation in adulthood*. Exp. Biol. Med. 2005;230:225-234.
48. Janero DR, Makriyannis A. *Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis*. Expert Opin Emerg Drugs. 2009;14:43-65.
49. Scheen AJ, Paquot N. *Use of cannabinoid CB1 receptor antagonists for the treatment of metabolic disorders*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23:103-116.
50. Scheen AJ. *The endocannabinoid system: a promising target for the management of type 2 diabetes*. Curr Protein Pept Sci. 2009;10:56-74.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Ewa Otto-Buczowska
ul. Jasnogórska 16/21 44-100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl