

# Farmakološka manipulacija endokanabinoidnim sustavom i rizik od razvoja metaboličkih bolesti

---

Flatscher, Iris

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:696809>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Iris Flatscher**

**Farmakološka manipulacija endokanabinoidnim  
sustavom i rizik od razvoja metaboličkih bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se svojoj divnoj mentorici, prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky, na stručnom vodstvu i svim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada, ali i svom trudu da pruži znanje svojim studentima i olakša fakultetske dane što je više moguće izlazeći im u susret neprekidno.*

*Najviše hvala mami, tati, seki, striki, strini, Meri i Maroju koji su me tijekom ovog studija neprekidno bodrili i bili veliki vjetar u leđa. Na vas sam uvijek mogla računati. Hvala i bakama i djedama, kao i ostatku moje obitelji.*

*Hvala mom Krešimiru na brisanju svake suze tijekom ovih pet godina, mojoj Mirjam koja mi je uljepšala svaki vikend koji bi me posjetila u Zagrebu, kao i mom Davidu koji me je nasmijavao svakog dana kada bih potonula. Hvala i mojim kolegicama koje su mi našim druženjima olakšale fakultetske dane.*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svojoj mami Snježani zbog svih žrtvi koje je podnijela u svom životu kako bih ja bila osoba koja danas jesam. Uvijek si bila tu za mene kada mi je bilo najteže. Volim te*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Konoplja, kanabis ili marihuana .....	1
1.1.1. Kanabinoidi .....	3
1.1.2. Povijest kanabisa i njegova zlouporaba .....	6
1.1.3. Negativni učinci i opasnosti povezane s kanabisom .....	8
1.1.4. Zakonska regulativa uporabe medicinske konoplje u Republici Hrvatskoj .....	9
1.1.5. Endokanabinoidni sustav .....	10
1.2. Uloga grelina, leptina i inkretina u regulaciji tjelesne težine .....	13
1.3. Šećerna bolest .....	17
1.3.1. Regulacija lučenja inzulina iz $\beta$ stanica gušterače .....	19
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	21
3. MATERIJALI I METODE .....	23
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	24
4.1. Uloga endokanabinoidnog sustava u metaboličkim funkcijama .....	24
4.2. Endokanabinoidni sustav u vezi s pretilosti i povezanim metaboličkim komplikacijama .....	25
4.3. Regulacija funkcije $\beta$ stanica gušterače djelovanjem endokanabinoidnog sustava .....	26
4.4. Endokanabinoidna regulacija proliferacije i preživljavanja $\beta$ stanica Langerhansovih otočića gušterače .....	29
4.5. Klinička studija – Učinak oralnog, pušenog i inhaliranog kanabisa na endokrine puteve povezane s regulacijom apetita i metabolizma u ljudi .....	30
4.6. Uloga endokanabinoidnog sustava u komplikacijama šećerne bolesti .....	32
5. ZAKLJUČCI .....	36
6. LITERATURA .....	38
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	42
SAŽETAK .....	42
SUMMARY .....	43
8. PRILOZI .....	44
8.1. Kratice .....	44
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTARY CARD	

# 1. UVOD

## 1.1. Konoplja, kanabis ili marihuana

Konoplja je biljka koja u botaničkom svijetu ima dvojaku klasifikaciju. Najzastupljenija je ona koja konoplju svrstava u porodicu konopljovki (lat. *Cannabaceae*), rod *Cannabis*, a zatim dijeli na tri vrste:

- a) *Cannabis sativa* – industrijska konoplja
- b) *Cannabis indica* – indijska konoplja
- c) *Cannabis ruderalis* – divlja (ruderalna) konoplja (Markus Klarić i sur., 2020)

Osim morfološki, razlikuju se i po sadržaju sastavnica u različitim dijelovima biljke, pri čemu su posebno bitne tvari nazvane fitokanabinoidi, tetrahidrokanabinol i kanabidiol. *C. sativa* pronalazi se prvenstveno u vrućoj i suhoj klimi Afrike, Srednje Amerike te jugoistočne i zapadne Azije. Visoka je biljka kojoj treba duže vremena za sazrijevanje u usporedbi s drugim vrstama konoplje. Uspoređujući omjer tetrahidrokanabinola (THC-a) i kanabidiola (CBD-a) unutar industrijske konoplje, ona često sadrži veću količinu THC-a, a nižu CBD-a u odnosu na ostale podvrste. *C. indica* raste u Afganistanu, Indiji, Pakistanu i Turskoj. Lako se prilagodila suhoj i turbulentnoj klimi. Raste brže od industrijske konoplje, a daje i više pupova. Ova vrsta često ima višu razinu CBD-a, ali sami sadržaj THC-a nije nužno manji. Ruderalna konoplja dolazi iz područja Rusije te središnje Europe i Azije. Manje je istraživana od ostalih, a koristi se kao i industrijska konoplja zbog manjeg udjela THC-a u odnosu na udio CBD-a. Ukoliko je riječ o kanabisu za medicinsku primjenu, biljnu sirovinu je potrebno standardizirati na udio THC-a i CBD-a. Pritom se razlikuju tri sorte kanabisa za medicinsku primjenu obzirom na udio THC-a i CBD-a izražen na masu suhog biljnog materijala. THC tip sadrži najmanje 10% THC-a te je taj udio barem 2,5 puta veći od udjela CBD-a. THC/CBD tip sadrži manje od 10% THC-a, a udio je CBD-a najmanje 1%. Njihov je omjer u granicama od 0,25 do 2,5. Treća je sorta CBD tip čiji sadržaj CBD-a iznosi najmanje 10%, a omjer THC-a i CBD-a mora biti manji od 0,25 (Vladimir-Knežević i Marković, 2015).

Kanabis je jednogodišnja, dvodomna, zeljasta kriptosjemenjača. Karakteriziraju ga prstenasto razdijeljeni listovi koji su sastavljeni od dugih i utanjenih listaka. Jednospolni cvjetovi čine obično manje ili više produžene cvatove: muške s više cvjetova, ženske s manje. U muškom se cvijetu nalazi i jednostruko ocvijeće (od pet dijelova). Ženske jedinke su veće i nose brojne

neugledne cvjetove u skupinama poput klasova. Muške jedinke su manje i tvore cvatove u obliku metlice. Plodovi su sitni, jednosjemeni oraščići (Tomašić Paić, 2012). Dlačice u kojima biljka luči tvari halucinogenog djelovanja se pojavljuju na svim dijelovima cvjetova ženskih biljaka. Visina stabljike ovisi o mjestu i uvjetima uzgoja biljke, tipu tla na kojem se biljka uzgaja te tehnici uzgoja. Ona može varirati od nekoliko desetaka centimetara pa sve do šest metara. Najčešće je stabljika muške biljke viša od stabljike ženske biljke (Markus Klarić i sur., 2020). Žlijezde s ekskretima prisutne su na ograncima i pojedinim dijelovima cvijeta. One su bogate alkaloidima, trjeslovinama, aromatskim smolastim stvarima... Sama kora kanabisa ima najduža i najčvršća vlakna od svih biljaka, čime je idealna za iskorištavanje u obliku tekstilnih i građevnih materijala. Osim toga, ekološki je održiva i ne zahtjeva nikakve herbicide i pesticide prilikom uzgoja. Ona štiti tlo od teških minerala i stvara humus (Tomašić Paić, 2012).

Iako je u današnjem društvu uvriježeno da su kanabis, konoplja i marihuana isti ili gotovo isti pojmovi, razlike postoje. Pojam „kanabis“ označava naziv roda biljke (lat. *Cannabis*). Dakle, riječ „kanabis“ se praktički odnosi na oba pojma – konoplja i marihuana. Pojam „konoplja“, odnosno „industrijska konoplja“, koristi se za biljku koja sadrži zakonski dozvoljenu količinu THC-a u sebi. Članak 2. stavak 5. Zakona o suzbijanju zlouporabe droga kaže da je industrijska konoplja je konoplja (*Cannabis sativa L.*) s ukupnim sadržajem THC-a 0,2% i manjim, čije sorte se nalaze na Zajedničkoj sortnoj listi Europske unije i nije uvrštena u Popis droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti droga. Konoplja se može uzgajati i proizvoditi u medicinske svrhe (<https://www.zakon.hr/>). Što se tiče pojma „marihuana“, on potječe iz Meksika. Marihuana je psihoaktivna droga koja se, za razliku od konoplje, nalazi na Popisu droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti droga (<https://narodne-novine.nn.hr/search.aspx>).

Za pojam marihuane stvorili su se brojni *sleng* izrazi, poput trava i vutra. Marihuana se dobiva iz osušenog lista i cvijeta konoplje. Marihuana se priprema od osušenih listova kanabisa bez peteljke i bez smolaste mase, koji se usitne i miješaju s duhanom u smotuljak, „joint“, a učinak mu ovisi o prethodnom psihičkom, fizičkom stanju osobe i o primijenjenoj dozi. „Skank“ je vrsta kanabisa intenzivnog i neugodnog mirisa, a dobiva se križanjem biljki *Cannabis sativa* i *Cannabis indica*. „Skank“ sojevi marihuane sadrže veći udio THC-a nego kanabidiola u odnosu na hašiš ili biljne vrste. „Hašiš“ se dobiva iz smole cvijeta ženske biljke indijske konoplje (Duraković, 2016). Smola hašiša jačeg je učinka nego smola marihuane,

dolazi u krutom stanju ili u obliku ulja, a sadržava veću koncentraciju THC-a nego marihuana. Unosi se pušenjem pomiješan s duhanom u „jointu“, ali se može unositi i udisanjem para, kao i probavnim sustavom u „kolačićima.“ Dakle, kanabis se gotovo uvijek puši. Isto tako, biljni materijal ove biljke može biti koncentriran u smoli – prethodno spomenuti hašiš ili u obliku ljepljive i crne tekućine – hašiševo ulje. Ukoliko se kanabis pije ili jede, najčešće je to u obliku kolačića ili čaja (<https://drogeiovisnosti.gov.hr/>). Osim toga, kanabis se može primjenjivati u obliku tinktura (Batori, 2018).

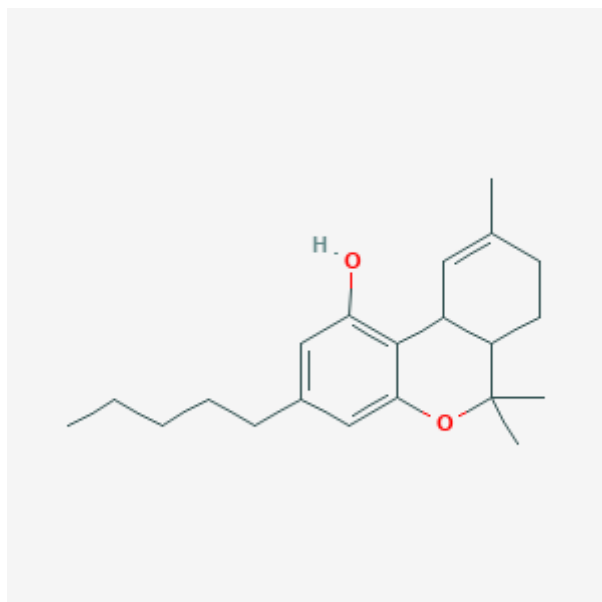
### **1.1.1. Kanabinoidi**

U posljednjih nekoliko godina, istraživanja medicinskog potencijala kanabisa znatno se povećavaju. Kanabis sadrži više od 400 kemijskih spojeva, od toga oko 80 kanabinoida, i više od 200 nekanabinoida. Sa stajališta medicine klinički najznačajniji kanabinoidi su  $\Delta^9$ -tetrahidronakabinol i kanabidiol, a od nekanabinoida terpenoidi i flavonoidi (Lončarić-Katušin i sur., 2019). THC je spoj svojstven kanabisu. Kanabis uzgojen u zatvorenim prostorijama općenito ima veći postotak kanabinoida u suhoj tvari u usporedbi s biljkama kanabisa koje se uzgajaju na otvorenom. Uzgoj u optimalnim uvjetima može rezultirati ženskim cvjetovima sa sadržajem THC-a do 30% suhe težine. U pravilu, svi dijelovi biljke sadrže određene količine kanabinoida, osim sjemena. Tragovi kanabinoida na sjemenu najčešće su rezultat kontaminacije smolom s cvjetova. Zapravo, kvalitativne razlike u spektru kanabinoida među različitim dijelovima biljke nema, postoji samo kvantitativna razlika. Najveća koncentracija kanabinoida (u postotcima u suhoj tvari biljnog materijala) se može pronaći u smoli na površini cvjetova biljke (Vlašić, 2019).

Svi su kanabinoidi prisutni su isključivo u obliku kiselina – THCA (engl. tetrahydrocannabinolic acid), CBDA (engl. cannabidiolic acid), CBCA (engl. cannabichromenic acid). Prekursor im je kanabigerolska kiselina (CBGA). Karboksilna je skupina tih molekula izrazito nestabilna te do dekarboksilacije molekule dolazi lako utjecajem topline ili svjetlosti, a pritom nastaje neutralna molekula. Primjerice, sami se THC ne nalazi u aktivnom obliku unutar biljke, već nastaje dekarboksilacijom THCA. Reakciju te dekarboksilacije katalizira toplina, a nastaju ugljikov dioksid i tetrahidrokanabinol. Dakle, ako osoba konzumira kanabis koji nije toplinski obrađen, ona neće iskusiti psihoaktivne učinke. To je upravo razlog zašto se rekreativno konzumiranje kanabisa temelji na upotrebi

nekog izvora topline (pušenje, vaporizacija, izrada raznih čajeva, kolača) (Markus Klarić i sur., 2020).

Kao što je prethodno spomenuto, jedan od najvažnijih fitokanabinoida biljke kanabisa je upravo tetrahidrokanabinol, koji se još u literaturi naziva i  $\Delta^1$ -THC,  $\Delta^9$ -THC (Slika 1.). Prvi je puta izoliran 1964. godine. THC je viskozna smola koja ne može kristalizirati. U čistome obliku na hladnom je čvrst i staklast, a ugrijan postaje ljepljiv i viskozan. THC je vrlo slabo topljiv u vodi, ali je vrlo topljiv u većini organskih otapala poput etanola ili heksana. Kao i kod nikotina i kofeina, glavna funkcija THC-a u kanabisu, poput mnogih farmakološki aktivnih sekundarnih metabolita u biljaka, najvjerojatnije je zaštita biljke od štetočina (Tomašić Paić, 2012).



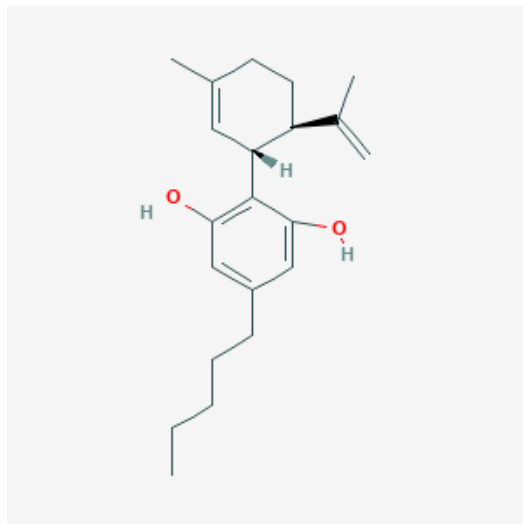
Slika 1. Struktura  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola (preuzeto iz <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/delta9-tetrahydrocannabinol#section=2D-Structure>)

Koncentracija THC-a unutar biljke se najčešće kreće između 2 i 7%, a količina varira ovisno o vrsti pripravka koji je proizveden, podvrsti i zrelosti konoplje, dobu godine u kojem se ona



uzgaja (Markus Klarić i sur., 2020). THC, kao i ostali kanabinoidi, proizvode se isključivo unutar glavice trihoma kanabisa pod utjecajem UV-B zraka. Upravo su iz tog razloga ti smolasti končići glavni izvor za proizvodnju hašiša i ulja kanabisa (Tomašić Paić, 2012).

Osim THC-a, važan fitokanabinoid kanabisa je kanabidiol, CBD (Slika 2.). Najviše je zastupljen u industrijskoj konoplji, ali se može pronaći u gotovo svim vrstama konoplje (Bujas, 2020). Gledano kemijski, CBD ima istu strukturu kao i THC – sastoji se od 21 atoma ugljika, 30 atoma vodika i 2 atoma kisika. Međutim, raspored je tih atoma unutar same molekule različit što onda objašnjava i činjenicu da ova dva spoja djeluju na različite načine na ljudski organizam. Tako CBD, za razliku od THC-a, nema ili ima vrlo slabi psihoaktivni učinak (Markus Klarić i sur., 2020).



Slika 2. Struktura kanabidiola (preuzeto iz <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cannabidiol#section=2D-Structure>)

Psihomotorni i kognitivni učinci THC-a pokazani su kroz brojna istraživanja, gdje je općenito utvrđeno kako THC doziran ispitanicima u rasponu doza od 40 do 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  uzrokuje opadanje motornih funkcija, pamćenja, te pažnje tijekom izvođenja testova. Najizraženiji učinci THC-a očituju se prvi sat nakon pušenja ili između jedan i dva sata nakon oralnoga unosa, a opadaju 3-4 sata nakon uzimanja THC-a (Tomašić Paić, 2012). THC može uzrokovati osjećaj euforije, poremećaje u audiovizualnoj i prostornoj percepciji, dehidraciju,

omamljenost, crvenilo očiju i poremećaj motorike, a ponekad i halucinacije. Unutar ljudskih pluća djeluje slično kao i duhan pri kroničnoj primjeni. Dovodi do bronhitisa, kroničnog kašlja i upale grkljana. Istraživanja su pokazala da osoba koja konzumira kanabis udahne 3-5 puta veću količinu katrana i ugljikovog monoksida od osobe koja konzumira duhan. Unos štetnih tvari je općenito veći zbog pušenja bez filtra. Također, dim se kanabisa duže zadržava u plućima zbog specifičnog načina pušenja (Markus Klarić i sur., 2020).

Sintetski kanabionidi su najbrže rastuća skupina novih psihoaktivnih tvari na ilegalnom tržištu droga. Prema izvješću Europskog centra za praćenje droga i ovisnosti o drogama iz 2021. godine, u Europi je od 2008. otkriveno ukupno 209 novih sintetičkih kanabinoida, uključujući njih 11 koji su prvi put prijavljeni 2020 ([https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page_en)). Oni svojom strukturom i djelovanjem oponašaju THC. Sintetski kanabinoidi se najčešće primjenjuju prskanjem po nekom biljnom materijalu ili dijelovima biljke koja se zatim puši ili pije u obliku čaja. Budući da se radi o vrlo potentnim molekulama s neispitanim farmakološko-toksikološkim profilom, učinci tih tvari su uglavnom nepredvidivi. Sintetski kanabinoidi uzrokuju iskustva slična onim pri konzumiranju marihuane (kanabisa) i koji se prodaju kao „sigurne“ legalne alternative te droge. Međutim, mogu uzrokovati cijeli spektar učinaka kao što su: ubrzan i nepravilan rad srca, opuštenost, euforija, brzi tok misli, usporene reakcije, suhoća usta, vrtoglavica, agitacija, paranoja, a u višim dozama uzrokuju hipertenziju, bol u prsima, palpitacije, halucinacije, napadaje pa čak i smrt. Na tržištu su dostupni pod mnogim imenima uključujući lažna trava (fake weed), Yucatan Fire, Skunk, Moon Rocks, Galaxy, Rainbow, te ostalima pri čemu je navedeno da „nisu za ljudsku uporabu“. Kao i marihuana, Spice se najčešće konzumira pušenjem. Ponekad se Spice miješa s kanabisom ili se priprema kao biljna infuzija za piće (<https://drogeiovisnosti.gov.hr/>).

### **1.1.2. Povijest kanabisa i njegova zlouporaba**

Brojni zapisi i nalazišta otkriveni posvuda u svijetu govore u prilog primjene kanabisa u dalekoj prošlosti. Tako su sjemenke kanabisa pronađene u ostacima kineske hrane koja potječe iz 8500. godina prije Krista. Osim toga, primjena se kanabisa spominje i u kineskim spisima *Chinese materia medica* nastalih 2737. godine prije Krista. U različitim kulturama kroz povijest, od indijske, preko perzijske i židovske, spominje se primjena medicinskog kanabisa (Tomašić Paić, 2012). Smatra se da je ova biljka prvi put u Europu donesena od strane nomadskog naroda Skita iranskoga podrijetla, što je i zabilježio Herodot 430. godine

prije Krista. Grčki liječnik Dioskorid smatrao ju je rimskom medicinskom biljkom, a istaknuti rimski liječnik i filozof Galen opisao je psihoaktivna svojstva biljke kanabisa. U 9. stoljeću hašiš se upotrebljavao kao lijek protiv boli. Početkom 10. st. počelo se pisati o nekim negativnim učincima hašiša. Tako je jedan arapski liječnik upozoravao na komplikacije prilikom upotrebe hašiša. Tvrdio je da miješanje hašiša s drugim psihoaktivnim tvarima može uzrokovati smrt (Batori, 2018).

U srednjem vijeku kanabis je dobio na važnosti zahvaljujući Marcu Polu i njegovim putovanjima. Poznato je također da je Johannes Guttenberg 1445. godine otiskao prve stranice Biblije upravo na papiru proizvedenom od kanabisa, a i Američka deklaracija neovisnosti 1776. godine, skicirana je na takvom papiru (Tomašić Paić, 2012).

Sjevernoafrički hašiš u Europi postaje poznat u 19. stoljeću, a zasluga za to pripada pariškom *Le Club des Hachichins* kojeg su posjećivali i pjesnici kao što su Baudelaire i Gautiere. Zanimljivo je spomenuti i da je kraljica Viktorija krajem 19. stoljeća primjenjivala kanabis na inicijativu njezinog liječnika kako bi liječila svoje menstrualne bolove. Prve je hlače Levi Strauss u 19. stoljeću izradio od materijala od kanabisa. Zanimljivo je kako je 1941. godine Henry Ford izradio cjelokupnu autokaroseriju od biorazgradive plastike dobivene upravo od vlakana kanabisa (Tomašić Paić, 2012).

Tijekom 60-ih godina rekreativna primjena kanabisa postaje sve popularnija. Tada su indijska konoplja te njezini pripravci proglašeni opasnim narkoticima od strane Ujedinjenih naroda (UNa) koji su na konferenciji 1961. g. prihvatili „Jedinstveni sporazum o opojnim drogama“. Tada se zanemarila medicinska korist te se sve više govorilo o opasnostima korištenja pripravaka od kanabisa (Batori, 2018).

Već niz godina zlouporaba kanabisa veliki je i ozbiljni globalni problem. Zlouporaba obuhvaća kako samu proizvodnju, tako i ilegalnu preprodaju kanabisa. Primjećen je i porast u zapljeni kanabisa i hašiša u RH, a to su upravo prema posljednjem izvješću Europskog centra za praćenje droga i ovisnosti o drogama najčešće primjenjivane droge u posljednjih nekoliko godina. Proizvodi od kanabisa koji su dostupni u Europi sada uključuju proizvode s visokim udjelom THC-a i nove oblike kanabisa na nezakonitom tržištu te niz proizvoda koji sadrže ekstrakte kanabisa, ali niske razine THC-a, koji se komercijalno prodaju. Zanimljivo je reći da je, prilikom izmjene Kaznenog zakona RH 2012. godine, posjedovanje droge u maloj količini pri čemu ne postoji namjera osobe da ju preprodaje, okarakterizirano samo kao prekršajni

postupak. Međutim, ukoliko ta ista osoba primjerice omogući dostupnost „jointa“ drugoj osobi, postaje kazneno odgovorna (Markus Klarić i sur., 2020).

### **1.1.3. Negativni učinci i opasnosti povezane s kanabisom**

Što se tiče negativnih posljedica koje po ljudski organizam može imati zlouporaba kanabisa, one su brojne te nisu bezazlene. Između brojnih središnjih učinaka, osoba osjeća uzbuđenje čime dolazi do promjena u percepciji i raspoloženju, poremećene koordinacije, javljaju se teškoće s razmišljanjem i rješavanjem problema te poremećena sposobnost učenja i pamćenja. Ukoliko se konzumira često, ona kod mladih ljudi može uzrokovati čak i trajne posljedice na razmišljanje i memoriju zbog negativnih učinaka na procese neuralne plastičnosti. Istraživanje provedeno na konzumentima koji su kanabis počeli primjenjivati u pubertetu pokazalo je znatno smanjenu povezanost u područjima mozga odgovornima za učenje i pamćenje. Što je još važnije, izgubljene kognitivne sposobnosti nisu u potpunosti obnovljene kod onih koji su prestali s pušenjem kanabisa u odrasloj dobi (Meier i sur., 2012). Osim toga, dim kanabisa nadražuje pluća, stoga konzumenti mogu iskusiti brojne respiratorne probleme. Istraživanja su pokazala da osobe koje puše kanabis, a istovremeno ne konzumiraju duhan, imaju češće zdravstvene probleme i češće izostaju s posla. Kanabis povećava rizik za srčani udar za 4,8 puta. Pronađena je i poveznica između česte uporabe kanabisa i mentalnih bolesti. Velike doze mogu uzrokovati privremenu psihotičnu reakciju uključujući paranoju i halucinacije. Također, kanabis može pogoršati tijek bolesti pacijenata sa shizofrenijom. Poveznica postoji i s drugim mentalnim bolestima poput depresije, anksioznosti, poremećaja osobnosti. Dijete majke koja tijekom trudnoće konzumira kanabis može se roditi s raznim problemima, poput onih s održavanjem pažnje, pamćenjem i sposobnostima rješavanja problema. „Nedavna analiza podataka iz nekoliko studija pokazuje kako konzumiranje marihuane dvostruko povećava rizik vozača da sudjeluje u prometnoj nesreći. Osobe koje su dugotrajno konzumirale marihuanu te pokušavaju prestati izvještaju o simptomima ustezanja koji uključuju razdražljivost, nesanicu, smanjenje apetita, anksioznost i žudnju za drogom, a sve to zajedno onemogućava osobu od suzdržavanja.“ (<https://drogeiovisnosti.gov.hr/>).

#### **1.1.4. Zakonska regulativa uporabe medicinske konoplje u Republici Hrvatskoj**

Stupanjem na snagu Zakona o izmjenama i dopunama Zakona o suzbijanju zlouporabe droga 25. travnja 2019. godine, hrvatskim je poljoprivrednicima omogućen lakši uzgoj industrijske konoplje. Izmjenom je Zakona uveden pojam „industrijska konoplja“ kao podvrsta konoplje (lat. *Cannabis sativa L.*) s ukupnim sadržajem THC-a 0,2% i manjim. Kao što je rečeno u prethodnom dijelu rada, ona nije uvrštena u Popis droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti droga. Time su hrvatski poljoprivrednici dobili mogućnost iskorištavanja cijele biljke industrijske konoplje, a koja se može koristiti u građevinskoj, prehrambenoj, tekstilnoj, kozmetičkoj industriji te industriji papira, autoindustriji i proizvodnji biogoriva. Izmjenom Zakona, ukinuta su ranije važeća ograničenja koja su dopuštala uzgoj kanabisa samo u svrhu proizvodnje hrane i hrane za životinje. Kako bi sami postupak bio lako reguliran, uspostavljena je Evidencija proizvođača industrijske konoplje pod nadzorom Ministarstva poljoprivrede RH. Pravo uzgoja imaju fizičke i pravne osobe koje su dužne upisati se u Evidenciju proizvođača industrijske konoplje prije početka proizvodnje i u roku od 15 dana od nastanka promjene dostaviti svu dokumentaciju Ministarstvu poljoprivrede RH (<https://poljoprivreda.gov.hr/>).

Osim što je omogućen uzgoj industrijske konoplje, u Republici Hrvatskoj je 2015. godine na snagu stupio i Pravilnik o izmjenama i dopunama Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept.. Osim u RH, on se koristi legalno i u Kanadi, SAD-u, te većini zemalja Europske Unije, premda postoje razlike u dostupnim pripravcima i regulatornom okviru. (Duraković, 2016, [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf)). Zakon propisuje da se „lijekovi koji sadrže THC, dronabinol i nabilon mogu propisivati za ublažavanje tegoba kod multiple skleroze, karcinoma, epilepsije i AIDS-a.“. Pritom te lijekove mogu propisivati „izabrani doktori medicine u djelatnosti opće/obiteljske medicine, zdravstvene zaštite predškolske djece i zdravstvene zaštite žena po preporuci doktora medicine specijalista neurologije, internističke onkologije, onkologije i radioterapije, infektologije i specijalista pedijatra sa subspecijalizacijom iz neuropedijatrije na neponovljivi recept.“ Zakon određuje da se lijekovi koji sadrže THC propisuju na recept u količini koja je dostatna za liječenje u trajanju od 30 dana. Osim toga, ukupna količina THC-a propisanog po receptu za 30 dana ne smije biti veća od 7,5 g. Ovaj Pravilnik predviđa i primjenu galenskih i magistralnih pripravaka. Pritom su liječnici obavezni na recept propisati količinu THC-a za

pojedinačnu dozu, vrstu biljne droge i pripravka iz kojeg će se pripravak izraditi, broj pojedinačnih doza, ljekoviti oblik te doziranje i način uporabe (<https://narodne-novine.nn.hr/search.aspx>).

Trenutno se na tržištu nalazi nekoliko sintetskih analoga THC-a. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and drug administration, FDA) je odobrila dronabinol 2002., a nabilon 2006., za ublažavanje mučnine i povraćanja kod osoba na kemoterapiji te za ublažavanje stanja kaheksije u oboljelih od AIDS-a. Tijekom prošlog stoljeća britanski GW Pharmaceuticals razvio je lijek trgovačkog naziva SATIVEX® koji sadrži i THC i CBD u odnosu 1:1, a za indikaciju ima olakšanje spasticiteta kod oboljelih od multiple skleroze te smanjenje boli kod oboljelih od karcinoma. Dronabinol, kao sintetski izomer THC-a, postoji u obliku kapsula u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg. Nabilon, sintetski je kanabinoid čija doza od 1 mg odgovara 7-8 mg dronabinola. SATIVEX®, oromukozni je sprej koji sadrži ekstrakt biljke kanabisa odnosno 2,7 mg THC-a i 2,5 mg CBD-a u 100 µL (Batori, 2018). Osim toga, 2020. godine odobren je i EPIDIOLEX® u obliku oralne otopine. Biljni je ekstrakt koji sadrži isključivo CBD, a indiciran je za liječenje teških oblika dječje epilepsije (<https://www.fda.gov/>).

Ukoliko se puši, liječnici savjetuju što kvalitetniju biljnu drogu, s većim udjelom THC-a jer će tada biti potrebna i kraća primjena do postizanja učinkovitosti. Postoji i mogućnost primjene lule čime se izbjegava inhalacija kemikalija prisutnih u papiru za izradu cigarete, a dim manje iritira grlo. Iparivači djeluju na način da zagrijavaju biljnu drogu do temperature pri kojoj aktivni sastojci ispare i stvore paru koja se udiše. Prednost im je činjenica da se para zadržava unutar kapsule isparivača pa se aktivni sastojci ne šire u prostor. Tinkture od kanabisa mogu se primjenjivati kao dodatak hrani i piću, ali i koristiti sublingualno i topikalno. Učinak im traje duže od pušenja, a ima manje štetnih učinaka (Batori, 2018).

### **1.1.5. Endokanabinoidni sustav**

Endokanabinoidni sustav složen je i čini ga nekoliko segmenata – endogeni kanabinoidi, kanabinoidni receptori i endokanabinoidni razgradni putevi. Danas je poznata njegova važna uloga u modulaciji različitih fizioloških funkcija. Do prije tridesetak godina, istraživanje kanabisa i njegovog djelovanja na ljudski organizam bilo je područje interesa malog broja znanstvenika. S obzirom na vrlo lipofilni karakter farmakološki aktivnih

sastojaka, smatrano je da kanabis svoje psihoaktivne učinke ispoljava djelujući na lipide koji čine membrane stanica te mijenjajući njezinu fluidnost. Ta se teorija pokazala pogrešnom. Koristeći radioaktivno obilježene ligande, znanstvenici su uspjeli pronaći distribuciju kanabinoidnih receptora unutar organizma. To je dovelo i do otkrića CB<sub>1</sub> receptora u mozgu sisavaca, a dokazana je njihova prisutnost i na perifernim tkivima. Također su pronađene i dvije varijante CB<sub>1</sub> receptora – CB<sub>1A</sub> (promjena u N terminalnom kraju) i CB<sub>1B</sub> (delecija 33 aminokiseline na N terminalnom kraju). CB<sub>2</sub> receptor primarno je eksprimiran na stanicama imunskog sustava i hematopoetskim stanicama, iako se može pronaći i u neparenhimskim stanicama jetre, gušterači, mozgu i kostima (Pacher i sur., 2006).

Kanabinoidni CB<sub>1</sub> i CB<sub>2</sub> receptori su spregnuti s G proteinom. To je heterotrimerni protein sastavljen od  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  podjedinice.  $\alpha$  podjedinica veže GDP ukoliko ligand nije vezan za receptor. Međutim, vezanjem liganda za receptor dolazi do konformacijske promjene receptora te otcjepljenja GDP-a i njegove zamjene s GTP-om čime se ta ista  $\alpha$  podjedinica aktivira i disocira od  $\beta\gamma$  dimera. Bitno je naglasiti da su pritom sve tri podjedinice i dalje vezane uz lipidnu membranu, ali su se otcijepile od samog receptora spregnutog s G proteinom. Potom  $\alpha$  podjedinica aktivira daljnje signalizacijske puteve unutar stanice. Kada dođe do hidrolize GTP-a u GDP, podjedinice se međusobno spajaju i formiraju inaktivni oblik.  $\alpha$  podjedinica i  $\beta\gamma$  dimer mogu aktivirati brojne signalne puteve unutar stanice stupajući u interakciju s određenim molekulama. Primjerice, to mogu biti signalni putevi vezani uz adenilat ciklazu zaduženu za stvaranje cikličkog AMP-a. Česta meta aktiviranih G proteina je i fosfolipaza C. Ovaj enzim katalizira nastanak dva sekundarna glasnika – diacilglicerola (DAG) i inozitoltrifosfata (IP<sub>3</sub>). Također, mogući signalizacijski put je i djelovanje na fosfolipazu A2 (PLA2) koja inducira oslobađanje arahidonske kiseline iz same membrane stanice (Katzung i Trevor, 2020).

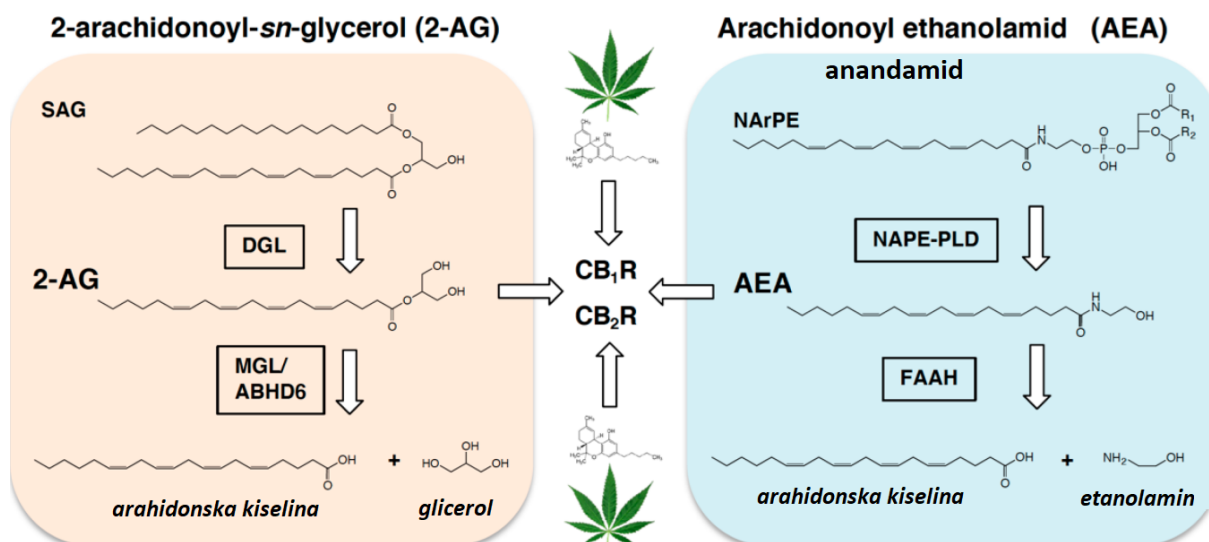
Signalizacija putem kanabinoidnih receptora iznimno je složena, a najčešće otpuštanjem  $\alpha$  podjedinice dolazi do inhibicije aktivnosti adenilat ciklaze i inhibicije nastanka cAMP-a. Posljedično ne dolazi do aktivacije protein kinaze A (PKA). Unatoč tome, kanabinoidi mogu i stimulirati određene izoforme ovog enzima preko  $\beta\gamma$  dimera. Kanabinoidi mogu inhibirati i različite vrste kalcijevih kanala, ali i aktivirati određene vrste kalijevih kanala putem  $\beta\gamma$  dimera. Oni mogu aktivirati i članove sve tri porodice mitogenom aktiviranih protein kinaza (MAPK) – p44/42 MAPK, p38 kinazu i JUN-terminalnu kinazu. Također aktiviraju i

fosfatidilinozitol-3-kinazni signalizacijski put. Mogu i regulirati aktivnost kalcineurina (Pacher i sur., 2008).

Nakon što su pronađeni kanabinoidni receptori unutar organizma, otkriveni su i endogenih liganada tih receptora. Anandamid ili arahidonoil-etanolamid (AEA) i 2-arahidonoil glicerol (2-AG) vežu se za kanabinoidne receptore različitim afinitetom, a zatim ispoljavaju određene učinke (Jourdan i sur., 2016). Anandamid je parcijalni ili potpuni agonist CB<sub>1</sub> receptora, ovisno o tkivu u kojem djeluje, dok preko CB<sub>2</sub> receptora postiže slabe ili nikakve učinke pa se može smatrati i antagonistom ovog tipa receptora (Pacher i sur., 2008). U drugu ruku, 2-AG se veže s većim afinitetom za CB<sub>2</sub> receptor (Jourdan i sur., 2016). Prekursor u sintezi anandamida je N-acil-fosfatidil-etanolamin (NAPE) koji nastaje kondenzacijom glicerofosfolipida i fosfatidil-etanolamina djelovanjem N-acil-transferaze (NAT). Iz sintetizirane NAPE anandamid može nastati na dva načina: 1) hidrolizom NAPE djelovanjem enzima NAPE-selektivne fosfolipaze D (PLD) ili 2) preko fosfo-anandamida katalitičkim djelovanjem NAPE-fosfolipaze C (PLC) i fosfataze (Slika 3.). Djelovanjem fosfolipaze C glicerofosfolipid se prevodi u acil-arahidonoil glicerol iz kojeg, djelovanjem diacil-glicerol lipaze (DAGL) nastaje 2-arahidonoil glicerol (2-AG) (DiPatrizio, 2021).

Obzirom na to da su oba ova endokanabinoida visoke lipofilnosti, a osim toga se i brzo degradiraju, oni djeluju poglavito lokalnim autokrinim i parakrinim učinkom. To je posebno bitno kod gušterače gdje endokanabinoid proizveden u jednoj stanici gušterače može djelovati na receptor koji se nalazi na površini te iste stanice ili pak susjedne. Učinak endokanabinoida ograničen je prisutnošću enzima koji ih razgrađuju. Tako hidrolaza amida masnih kiselina (engl. Fatty acid amide hydrolase, FAAH) razgrađuje AEA na arahidonsku kiselinu i etanolamin, a monoacilglicerol lipaza (MAGL) 2-AG na arahidonsku kiselinu i glicerol. Upravo se zato razmatra mogućnost razvoja inhibitora razgradnih enzima endokanabinoida čime bi se učinci endokanabinoida mogli ispoljavati duže i češće. To je posebno poželjno kod pacijenata koji trpe kroničnu bol ili boluju od kroničnih anksioznih poremećaja (Jourdan i sur., 2016).





Slika 3. Grafički prikaz biosinteze i razgradnje endokanabinoida. Prekursor 2-arahidonoil glicerola (2-AG) je 1-stearil-2-arahidonoil-sn glicerol (SAG). Djelovanjem enzima diacil-glicerol lipaze (DGL) nastaje 2-AG. On se u većoj mjeri degradira djelovanjem monoacilglicerol lipaze (MGL), a u manjoj  $\alpha$ - $\beta$  hidrolaze 6 (ABHD6). Pritom nastaju arahidonska kiselina i glicerol. Anandamid (arahidonoil etanolamid) se sintetizira iz svog prekursora N-acil-fosfatidil-etanolamin (NArPE) djelovanjem NAPE-selektivne fosfolipaze D (NAPE-PLD). Njegovu degradaciju katalizira hidrolaza masno kiselinskih amida (FAAH) pri čemu nastaju arahidonska kiselina i etanolamin (preuzeto i prilagođeno prema DiPatrizio, 2021).

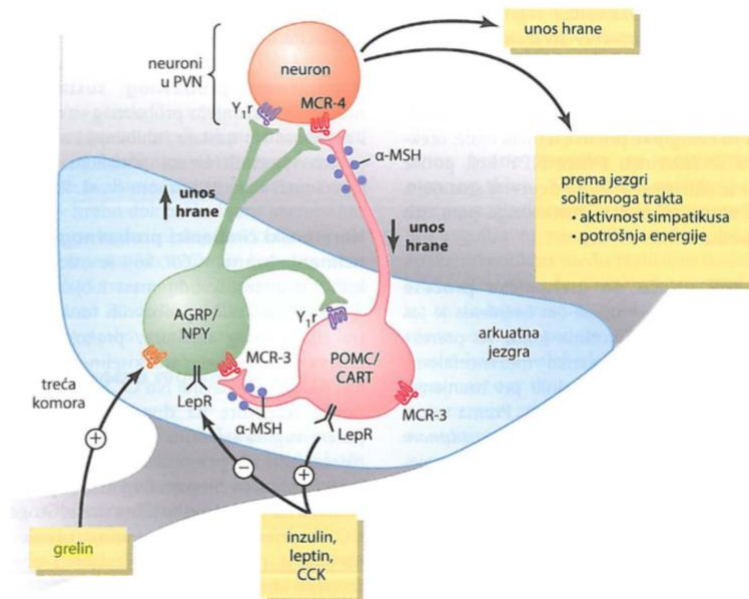
## 1.2. Uloga grelina, leptina i inkretina u regulaciji tjelesne težine

Pretilost je stanje prekomjernog nakupljanja masnoga tkiva u organizmu. Indeks tjelesne mase (ITM), tj. omjer tjelesne težine (kg) i kvadrata visine ( $m^2$ ) osobe dobro korelira s masom masnoga tkiva. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), osoba je prekomjerno teška ako je ITM veći od  $25 \text{ kg/m}^2$ , a pretila ako je ITM veći od  $30 \text{ kg/m}^2$  (Vrhovac i sur., 2008). Pretilost je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2 pa je bitno spriječiti njezinu pojavu. Ona danas predstavlja javnozdravstveni problem, a prema podacima SZO 1,5 milijardi ljudi ima prekomjernu tjelesnu težinu, od čega se njih 500 milijuna smatra pretilima. U Republici Hrvatskoj se oko 25,3% muškaraca i oko 34,1% žena smatra pretilima (Medanić i Pucarín-Cvetković, 2012). Vodeći je uzrok smrti današnjice jer se povezuje s nizom drugih štetnih posljedica na ljudski organizam. Pretilost se javlja kada dođe do nastanka neravnoteže između unosa i potrošnje energije iz hrane. Grelín,

leptin i inkretini hormoni su uključeni u regulaciju tjelesne težine. Djelujući na unos hrane u ljudski organizam, imaju važnu ulogu u djelovanju na složeni međudodnos gladi, apetita i sitosti (Guyton i Hall, 2017).

Centri smješteni u hipotalamusu i moždanom deblu ključni su u regulaciji unosa hrane u organizam. Hipotalamus je tu najvažniji, a čine ga lateralne jezgre koje imaju ulogu centra za glad i ventromedijalne jezgre koje čine centar za sitost. Aktivacija centra za glad dovodi do nekontroliranog uzimanja hrane, dok aktivacija centra za sitost dovodi do afagije odnosno odbijanja i najslasnije hrane. Osim ovih jezgara, u samoj regulaciji unosa hrane i tjelesne težine sudjeluju i dorzomedijalna, paraventrikularna i arkuatna jezgra hipotalamusa. Oštećenje paraventrikularnih jezgara uzrokuje pojačano uzimanje hrane, dok oštećenje dorzomedijalnih jezgara sprječava uzimanje hrane (Guyton i Hall, 2017).

Neuroni iz arkuatne jezgre hipotalamusa koji oslobađaju neuropeptid Y (NPY) i aguti-srodan peptid (AgRP) stimuliraju unos hrane, dok neuroni koji oslobađaju proopiomelanokortin (POMC) te prijelazni reguliran kokainom i amfetaminom (CART) inhibiraju unos hrane. Kao odgovor na signale koji u živčane centre dolaze iz periferije, kao što su glukoza, leptin, grelin, adiponektin, rezistin i inzulin, modificira se sinteza navedenih neuropeptida u hipotalamusu. Leptin aktivira neurone POMC/CART i inhibira neurone NPY/AgRP i tako dovodi do smanjenog unosa hrane i povećanja energetske potrošnje. Grelin, naprotiv, aktivira neurone NPY/AgRP što rezultira porastom unosa hrane i smanjenjem energetske potrošnje (Slika 4.). (Guyton i Hall, 2017).



Slika 4. Regulacija unosa hrane u organizam. Oslobođeni iz neurona na poticaj inzulina, leptina i kolekistokinina, proopiomelanokortin (POMC) i neuropeptid CART inhibiraju unos hrane. Grelin pak potiče lučenje neuropeptida NPY i AgRP iz neurona te posljedično stimulira unos hrane u ljudski organizam (preuzeto iz Guyton i Hall, 2017).

Grelin je hormon kojeg čini 28 aminokiselina, a luči se iz želuca. To je ujedno i glavno mjesto njegove sinteze, ali se velike količine sintetiziraju i u tankom crijevu, dok se manje sintetiziraju i u bubrežima, gušterači, srcu i masnom tkivu. Naziva se i „hormon gladi“. Kako bi grelin bio biološki aktivan, potrebna je esterifikacija hidroksilne grupe serinskog ostatka na trećem mjestu aminokiselinskog lanca. Ovu posttranslacijsku modifikaciju katalizira enzim grelin-O-aciltransferaza, a odvija se u endoplazmatskom retikulumu. Nastali se grelin naziva acilirani grelin i glavni je aktivni oblik grelina. Osim njega, u želucu i plazmi se može pronaći i neacilirani grelin, čija je koncentracija 3-4 puta manja od koncentracije aciliranog oblika. Pretpostavlja se da on ima djelovanje suprotno aciliranom grelinu pa djeluje anoreksigeno na unos hrane u organizam (Klok i sur., 2006).

Masti i ugljikohidrati sadržani u hrani koju osoba unosi, snizuju koncentraciju grelina unutar plazme. Na smanjenje više utječe hrana bogata ugljikohidratima nego ona bogata mastima. Gladovanje je glavni podražaj koji potiče sintezu i porast koncentracije grelina u plazmi. To dovodi do preprandijalnog porasta koncentracije. Postprandijalno dolazi do pada

koncentracije grelina unutar 1-2 h. Time je utvrđeno da grelin sudjeluje u kratkoročnoj regulaciji unosa hrane. Inzulin je fiziološki i dinamički modulator koncentracije grelina u plazmi, a njegovo smanjenje povezano s gladovanjem dovodi do povećanja grelina dok postprandijalno otpuštanje inzulina smanjuje koncentraciju grelina u plazmi. Istraživanja su pokazala da kontinuirana primjena grelina ne dovodi samo do porasta unosa hrane nego i općenito usporava metabolizam i katabolizam masti, a potiče lipogenezu, odnosno grelin je uključen u dugoročnu regulaciju energetske ravnoteže (Klok i sur., 2006).

Leptin se sastoji od 146 aminokiselina, a naziva se još i „hormon sitosti“. Uglavnom se sintetizira i luči iz adipocita, stanica bijelog masnog tkiva koje su odgovorne za 95% proizvodnje leptina. Osim toga, male količine leptina stvaraju se i u smeđem masnom tkivu, epitelu želuca i dojke, placenti, jajnicima, skeletnim mišićima, srcu, koštanoj srži i hipofizi. Studije su pokazale prisutnost slobodnog i vezanog leptina u krvotoku. Pritom su dobiveni rezultati koji govore da je razina ukupnog leptina značajnije veća u pretilih ispitanika nego u onih koji su mršavi (Klok i sur., 2006). U mršavih ispitanika se veći dio leptina nalazi u vezanom obliku, dok je u pretilih u slobodnom obliku. Ukupna bazalna razina leptina se u jednih i drugih ispitanika značajno smanjuje nakon 24-satnog gladovanja i vraća se na osnovne razine nakon ponovnog unosa hrane (Klok i sur., 2006).

Lučenje leptina podliježe cirkadijalnom ritmu pa su tako njegove koncentracije oko podne niske, a maksimalnu koncentraciju postiže tijekom noći. Porast koncentracije leptina u plazmi proporcionalan je porastu ITM i količine masnog tkiva (Klok i sur., 2006). Proteini nemaju učinak na koncentraciju leptina u plazmi, a inzulin i glukoza potiču njegovu proizvodnju.

Leptin inhibira sintezu i oslobađanje NPY u arkuatnoj jezgri hipotalamusa i time smanjuje unos hrane u organizam. Osim toga, potiče i lipolizu u bijelom masnom tkivu te kontrolira ekspresiju enzima koji sudjeluju u oksidaciji slobodnih masnih kiselina. Smanjuje i razinu inzulina i glukokortikoida. Ovaj hormon ima učinak suprotan onom koji ima grelin – smanjuje izlučivanje želučane kiseline, pokretljivost i pražnjenje želuca. Leptin utječe negativno na otpuštanje i djelovanje grelina. Svoje anoreksigeno djelovanje, osim preko hipotalmusa, postiže i djelovanjem na periferiji gdje inhibira oslobađanje i djelovanje grelina (Guyton i Hall, 2017).

Hormone inkretine čine peptid sličan glukagonu 1 (GLP-1) i inzulinotropni peptid ovisan o glukozu (GIP). Dio su skupine probavnih hormona, zajedno s gastrinom, sekretinom i

kolecistokininom, koji mogu umjereno povećati lučenje inzulina iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače kao odgovor na povećanje koncentracije glukoze u krvi. Također inhibiraju i lučenje glukagona iz  $\alpha$  stanica Langerhansovih otočića gušterače (Guyton i Hall, 2017). GLP-1, peptid građen od 30 aminokiselina, sintetizira se u L-stanicama distalnog dijela tankog crijeva i debelom crijevu, a GIP u K-stanicama koje se nalaze u dvanaesniku i početnom dijelu tankog crijeva. Oba hormona podliježu vrlo brzom razgradnji djelovanjem dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4) te imaju kratko vrijeme poluživota u plazmi, 1-2 minute (Celinščak, 2017).

Ugljikohidrati i lipidi najpotentniji su stimulansi sekrecije GLP-1 i GIP. Nekoliko je mehanizama kojima oni utječu na regulaciju postprandijalne koncentracije glukoze u krvi (GUK). Osim što povećavaju ekspresiju transportera glukoze 2 u  $\beta$  stanicama gušterače i time potiču njezin utjecaj na lučenje inzulina iz gušterače, oni i izravno potiču sekreciju inzulina kao odgovor na unesenu glukozu. Istovremeno i inhibiraju lučenje glukagona iz  $\alpha$  stanica gušterače. Također, smanjuju nastanak proupalnih citokina u organizmu. Vezanjem za odgovarajuće receptore, aktiviraju adenilat ciklazu koja povećava koncentraciju unutarstaničnog cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). To dovodi do aktivacije signalnih puteva pri čemu dolazi do promjena u ionskim kanalima i povišenja unutarstaničnog kalcija. Posljedično dolazi do egzocitoze vezikula s inzulinom iz stanica gušterače. Prva faza lučenja inzulina je brza i ima ulogu smanjenja proizvodnje glukoze u jetri i lipolize, a druga je faza sporija i povećava iskorištavanje glukoze u tkivima. GLP-1 djeluje i na aferentne živčane puteve u crijevnoj sluznici i portalnim venama čime također potiče lučenje inzulina. Inkretini pozitivno djeluju na proliferaciju i preživljavanje  $\beta$  stanica gušterače. Djelovanjem na mozak utječu na regulaciju apetita i unos hrane (Celinščak, 2017).

### **1.3. Šećerna bolest**

Šećerna bolest (ili dijabetes) je stanje hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti. Bolest karakteriziraju akutne metaboličke te kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva. Nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećana stvaranja glukoze te prekomjerna djelovanja hormona sa suprotnim učinkom od inzulina. Izrazito je važno rano otkrivanje šećerne bolesti kako bi se komplikacije spriječilo što je više moguće (Vrhovac i sur., 2008).

Brojni su rizični čimbenici razvoja ove bolesti. Pod povećanim su rizikom pacijenti s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa, oni koji boluju od policističnih jajnika, pretilosti (ITM veći od  $30 \text{ kg/m}^2$ ), hipertenzije (krvni tlak iznad 140/90 mmHg), žene koje su rodile djecu težu od 4,5 kg te pacijenti s razinom HDL kolesterola ispod 0,9 mmol/L i/ili razinom triglicerida iznad 2,82 mmol/L (Vrhovac i sur., 2008). Tjelesna neaktivnost je zasigurno jedan od najvećih rizičnih čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2.

Upravo zbog raznolikosti etiologije i kliničke slike ove bolesti, ona se klasificira u nekoliko različitih tipova.

Razvoj šećerne bolesti tipa 1 posljedica je zajedničkog međudjelovanja genetičkih, imunosnih i okolišnih čimbenika, pri čemu dolazi do razaranja  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. Posljedično dolazi do apsolutnog nedostatka inzulina u krvi pacijenta te se gubi kontrola nad razinom glukoze u krvi. Incidencija dijabetesa tipa 1 je u stalnom porastu u industrijaliziranim zapadnim zemljama, ali se i paradoksalno povećava, poboljšanjem higijenskih uvjeta, u zemljama u razvoju (Lipozenčić i sur., 2011).

Šećerna bolest tipa 2 javlja se češće od tipa 1. Klasificira se kao progresivna, degenerativna, kronična bolest – poremećaj metabolizma glukoze uzrokovan manjkavom funkcijom gušterače i/ili, najčešće neosjetljivošću na inzulin. Neosjetljivost stanica na inzulin stanje je koje se naziva i inzulinska rezistencija. Okarakterizirana je nemogućnošću stanica da iskoriste inzulin koji im je na raspolaganju, što potiče gušteraču na pojačanu proizvodnju i lučenje inzulina. Time dolazi do povećanja inzulinske rezistencije (Lipozenčić i sur., 2011).

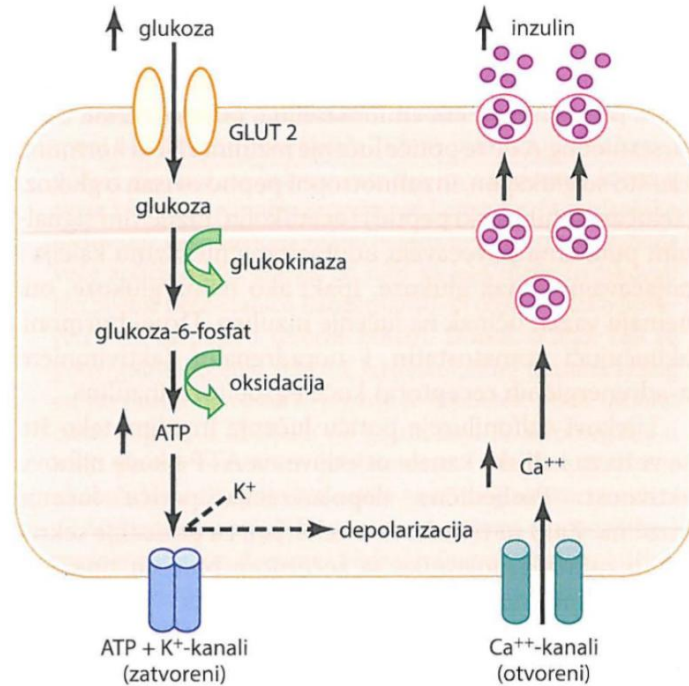
Osim poblježe opisanih, postoje i ostali oblici šećerne bolesti poput genskih poremećaja djelovanja inzulina, šećerne bolesti uzrokovane bolešću gušterače, dijabetesa vezanog uz cističnu fibrozu, trudnoću (Lipozenčić i sur., 2011).

Klinička slika bolesnika koji boluju od šećerne bolesti razlikuje se ovisno o tipu bolesti, dobi, ali i drugim bolestima koje dovode do razvoja dijabetesa. Za razliku od šećerne bolesti tipa 2 koja nema karakteristične simptome, kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 1 tipično se javljaju polidipsija (žeđanje), poliurija (obilno mokrenje), polifagija (pojačani apetit) te brzi gubitak tjelesne težine. U žena često dolazi i do razvoja vaginalnih gljivičnih infekcija. Pacijenti su konstatno umorni, smanjena im je otpornost organizma, a mogu imati prisutne i gnojne prištiće i ekceme na koži (Vrhovac i sur., 2008).

### 1.3.1. Regulacija lučenja inzulina iz $\beta$ stanica gušterače

Nekoliko je mogućih načina kojima se kontrolira lučenje inzulina iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače. Lučenje inzulina potiče povišena razina glukoze u krvi. Prilikom normalne razine glukoze u krvi natašte (4,5-5,0 mmol/L), lučenje je inzulina minimalno i ima neznatnu fiziološku aktivnost. Međutim, ukoliko se razina glukoze u krvi naglo povisi dva do tri puta, unutar 3-5 minuta razina se inzulina poveća deseterostruko. Međutim, to povišeno lučenje ne traje dugo već se u idućih 5-10 minuta razina inzulina smanji za pola. Nakon otprilike 15 minuta, lučenje se inzulina ponovno povećava, a zatim nakon 2-3 sata postiže novi plato. Lučenje je inzulina u ovoj fazi još veće nego u prvoj. Razlog tomu je dodatno oslobađanje već stvorenog inzulina i aktivacija enzimskog sustava zaduženog za sintezu i otpuštanje inzulina. Dakle, između koncentracije glukoze u krvi i lučenja inzulina postoji svojevrsna povratna sprema. Zbog povišene razine glukoze u krvi, dolazi do lučenja inzulina koji zatim pospješuje prijenos glukoze u stanice jetre, mišića i ostalih organa. Posljedično dolazi do smanjenja razine glukoze u krvi na normalnu vrijednost (Guyton i Hall, 2017).

Otkriveno je i kako izgleda mehanizam lučenja inzulina potaknut glukozom na staničnoj razini (Slika 5.). Stanična membrana stanica gušterače bogata je prijenosnicima glukoze (GLUT2) koji omogućavaju da veličina ulaska glukoze u stanice bude proporcionalna njezinoj koncentraciji u krvi pri fiziološkom rasponu. Ulaskom glukoze u stanicu preko GLUT2, ona se fosforilira djelovanjem glukokinaze pri čemu nastaje glukoza-6-fosfat. Oksidacijom glukoze-6-fosfata u adenzin-trifosfat (ATP) unutar mitohondrija, nastali ATP zatvara kalijeve kanale osjetljive na ATP. Posljedično dolazi do depolarizacije  $\beta$  stanice gušterače i otvaranja naponom reguliranih kalcijevih kanala. Povišenjem razine kalcijevih iona unutar stanice, vezikule ispunjene inzulinom stapaju se sa staničnom membranom te se inzulin luči u izvanstanični prostor procesom egzocitoze (Guyton i Hall, 2017).



Slika 5. Mehanizam lučenja inzulina na staničnoj razini. Ulaskom glukoze u stanicu gušterače, povećava se unutarstanična koncentracija ATP-a. Posljedično dolazi do zatvaranja o ATP-u ovisnih kalijevih kanala i depolarizacije stanice. Ulaskom kalcija u stanicu, potiče se egzocitoza vezikula ispunjenih inzulinom (preuzeto iz Guyton i Hall, 2017).

Nekoliko je i ostalih čimbenika koji mogu potaknuti lučenje inzulina. Primjerice, to su i same aminokiseline od kojih najjači učinak imaju arginin i lizin.

Osim toga, lučenje inzulina može potaknuti i interakcija nekoliko važnih probavnih hormona – gastrina, sekretina, kolecistokinina, GLP-1 i GIP-a. Istraživanja pritom pokazuju da inkretini (GLP-1 i GIP) imaju najsnažnije djelovanje.

Konačno, glukagon, hormon rasta, kortizol te u manjoj mjeri progesteron i estrogen jesu također hormoni koji mogu sudjelovati u kontroli lučenja inzulina. U stanju hiperglikemije, lučenje se inzulina može povećati i aktivacijom parasimpatičkih živaca koji inerviraju gušteraču. Suprotno, u stanju hipoglikemije, aktivacijom simpatičkih živaca lučenje se inzulina smanjuje (Guyton i Hall, 2017).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Šećerna bolest je kronična bolest koja pogađa sve veći udio svjetske populacije. Podaci govore da je u 2014. godini 8,5% svjetske odrasle populacije bolovalo od dijabetesa. U svijetu od šećerne bolesti boluje 463 milijuna ljudi u dobi od 20 do 79 godina, a procjenjuje se da će taj broj narasti na 700 milijuna do 2045. godine. Svaka druga osoba ne zna da je oboljela od šećerne bolesti, a još 374 milijuna ljudi ima poremećaj podnošenja glukoze (predijabetes). U svijetu svake godine od šećerne bolesti umire 4,2 milijuna ljudi, odnosno 1 osoba svakih 8 sekundi, a gotovo polovica je mlađa od 60 godina (<https://www.who.int/>).

U Republici Hrvatskoj 2000. godine osnovan je Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću (CroDiab), čiji je cilj unaprijediti zdravstvenu zaštitu osoba koje boluju od dijabetesa, utvrditi prevalenciju i incidenciju dijabetesa i njegovih akutnih i kroničnih komplikacija, pratiti morbiditet i mortalitet i osnovne kliničke pokazatelje na nacionalnoj razini. Prema podacima CroDiab-a iz 2020. godine, u Republici Hrvatskoj je registrirano preko 310 000 oboljelih od šećerne bolesti (<https://www.hzjz.hr/>).

Primjena kanabisa, bilo u rekreativne ili medicinske svrhe, sve je prisutnija, kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj. Na temelju podataka iz 26 zemalja koje su između 2015. i 2020. godine provele istraživanje, uporaba kanabisa među stanovnicima EU-a u dobi od 15 do 34 godine tijekom prošle godine procjenjuje se na 15,4 % ([https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page_en)). U Republici Hrvatskoj kanabis je najčešće korištena droga, a zabrinjava činjenica da je konzumiraju mlade osobe (djeca i adolescenti), s uobičajenim početkom primjene oko 17.-te godine života.

Endokanabinoidni sustav uključen je u regulaciju metabolizma hrane i apetita. Primjenom kanabisa, čije su ključne sastavnice fitokanabinoidi, postižu se brojni loši, ali i dobri učinci, ovisno o tipu receptora na koji se djeluje, ali i dužini primjene. Pretilost, koju kanabis može inducirati aktivacijom CB1 receptora, jedan je od ključnih rizika razvoja inzulinske rezistencije i šećerne bolesti u ljudi. S druge strane, aktivacija CB2 receptora posreduje brojne pozitivne učinke unutar ljudskog organizma. Primjerice, smanjuje upalne procese, kao i razvoj fibroze i proliferaciju tkiva. Također, smanjuje rizik razvoja dijabetičkih komplikacija uzrokovanih aktivacijom CB1 receptora.

S obzirom na opisanu sve veću učestalost primjene kanabisa, posebice među mlađom populacijom, cilj je ovog diplomskog rada bio opisati pozitivne i negativne utjecaje primjene kanabisa na metaboličke procese u pozadini pretilosti i razvoja šećerne bolesti.

### 3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su podaci objavljeni na mrežnim stranicama, u stručnim priručnicima i znanstvenim radovima, a koji su usko povezani s istraživanom problematikom. Osim toga, pretraživane su baze podataka PubMed, Medscape, Cochrane. Pritom su korištene ključne riječi *cannabis*, *diabetes*, *endocannabinoid system*, *ghrelin*, *leptin*, *GLP-1*, *obesity*, te njihove kombinacije. Podaci o spomenutim lijekovima preuzeti su s mrežnih stranica Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA). Statistički podaci vezani uz zaplenu najčešćih droga u RH preuzeti su s mrežnih stranica Ministarstva unutarnjih poslova RH, a oni vezani uz incidenciju dijabetesa i smrtnosti s mrežnih stranica Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ).

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. Uloga endokanabinoidnog sustava u metaboličkim funkcijama**

Iako se kanabinoidni CB1 i CB2 receptori mogu pronaći posvuda po tijelu, u nekim su organskim sustavima zastupljeni više i tamo reguliraju određene učinke. Tako je CB1 receptor, zvan i centralni receptor, poglavito prisutan u središnjem živčanom sustavu odnosno mozgu i leđnoj moždini. Posebno je bitan u područjima mozga koji reguliraju određene funkcije ljudskog organizma koje su povezane s učincima kanabisa – spavanje, apetit, percepciju vremena i boli, memorije... CB2 receptor se poglavito pronalazi u stanicama imunskog sustava gdje može djelovati na bol i upalu. Zastupljenost mu je većinom ograničena na hematopoetske matične stanice i stanice imunskih tkiva poput slezene i krajnika (Jourdan i sur., 2016).

Nekoliko je oreksigenih i anoreksigenih puteva unutar ljudskog organizma povezano s endokanabinoidnim sustavom. Studije pokazuju da su oreksigeni učinci kanabinoida vezani poglavito uz CB1 receptore koji su smješteni unutar hipotalamusa, a CB2 receptori imaju tek manju ulogu u povećanom unosu hrane. Bliska je poveznica i između endokanabinoidnog sustava i endokrinih puteva bitnih za regulaciju metabolizma i želje za hranom. Primjerice, na transgeničnim miševima s utišanim genom za CB1 receptor pokazano je da se oreksigeno djelovanje sistemski primjenjenog grelina poništava. Također, istovremena primjena grelina i antagonista CB1 receptora, rimonabanta, smanjila je grelinom potaknutu aktivaciju mezolimbickog dopaminskog sustava kao sustava ključnog u osjećaju nagrade i ugone. Suprotno tome, aktivacija kanabinoidnih receptora, poboljšala je osjetljivost stanica za leptin te inhibirala lučenje inzulina i njegovo signaliziranje (Farokhnia i sur., 2020).

Određene su znanstvene studije otkrile da agonističko djelovanje na kanabinoidne receptore akutno potiče želju za hranom i unosom hrane. Osim toga, promovira pohranu energije u adipoznim tkivima. Međutim, kronična svakodnevna primjena THC-a pokazuje druge učinke. Ona smanjuje porast tjelesne težine, stvaranje masnog tkiva i unos kalorija u pretilih štakora. Otkriveno je da postoji poveznica između kronične primjene kanabisa i smanjene zastupljenosti pretilosti i šećerne bolesti. Upravo ova saznanja govore o tome kako kanabinoidi igraju važnu ulogu u modulaciji mehanizma apetita i metaboličkim procesima. Dakle, zasad se čini da akutna i kronična primjena kanabisa mogu dovesti do različitih ishoda, što je potrebno detaljnije istraživati (Farokhnia i sur., 2020).

## **4.2. Endokanabinoidni sustav u vezi s pretilosti i povezanim metaboličkim komplikacijama**

Šećerna bolest tipa 2 često se razvija u pretilih osoba. Pretilost je pritom rizičan faktor za razvoj inzulinske rezistencije – nesposobnosti stanica u inzulin-osjetljivim tkivima da odgovore na inzulinsku stimulaciju – kao odgovor na povišenu razinu glukoze u krvi. Smatrano je da inzulinsku rezistenciju slijedi i disfunkcija  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače te razvoj šećerne bolesti tipa 2. Međutim, moguće je i da do inzulinske rezistencije i disfunkcije stanica gušterače dolazi istovremeno. Dokazi iz pretkliničkih i kliničkih studija govore u prilog tome da pretjerana aktivacija CB1 receptora pridonosi razvoju inzulinske rezistencije i oba tipa šećerne bolesti. S druge strane, blokada CB1 receptora pokazuje korisne učinke u smanjenju pretilosti, metaboličkog sindroma i njegovih komplikacija poput šećerne bolesti tipa 2. Upravo ta činjenica dokazuje da su komponente endokanabinoidnog sustava važni regulatori glikemije (Jourdan i sur., 2016).

Nekoliko je kliničkih studija koristeći rimonabant, antagonist CB1 receptora, pokazalo da povećana aktivnost endokanabinoidnog sustava može pridonijeti razvoju pretilosti i njezinih metaboličkih posljedica u ljudskom organizmu. U životinjskom modelu prehranom inducirane pretilosti, rimonabant je bio učinkovit u smanjenju tjelesne težine, kao i u poboljšanju povezanih metaboličkih abnormalnosti. Treća faza studije koja je uključivala 1507 pretilih Europljana, s ITM većim od  $30 \text{ kg/m}^2$  ili ITM većim od  $27 \text{ kg/m}^2$  i prisutnom dislipidemijom i umjerenom hipertenzijom, pokazala je kako godišnja primjena rimonabanta u dozi od 20 mg/dnevno, zajedno s umjerenom hipokaloričnom dijetom, nije samo smanjila tjelesnu težinu već i plazmatske razine triglicerida, plazmatske razine inzulina i inzulinsku rezistenciju, a povećala je HDL kolesterol. Pritom je do gubitka tjelesne težine došlo poglavito smanjenjem visceralnog masnog tkiva, kao glavnog predisponirajućeg faktora razvoja metaboličkog sindroma (Van Gaal i sur., 2005). Druga je slična studija, nakon godinu dana primjene rimonabanta, ispitanike randomizirala u grupu koja je nastavila primjenjivati rimonabant i grupu koja je primala placebo. Tijekom druge godine ispitivanja, grupa koja je primala rimonabant je i dalje uspjela održati sve pozitivne učinke primjene rimonabanta tijekom prve godine studije, za razliku od skupine s placeboom kod koje je došlo do ponovnog povećanja tjelesne težine (Pi-Sunyer i sur., 2006). Treća je studija pokazala kako godišnja primjena rimonabanta dovodi do značajnog smanjenja tjelesne težine pretilih pacijenata, razine plazmatskih triglicerida, LDL kolesterola, s posljedično do 50%-tno manjom prevalencijom metaboličkog sindroma (Pacher i sur., 2006).

Već i prije otkrića samih kanabinoidnih receptora i njihovih liganada, postojala su saznanja kako THC inducira intoleranciju na glukozu primjenjen akutno. Kasnijim je eksperimentima na životinjama i studijama na ljudima koja su uključivala primjenu agonista ili antagonista CB receptora pokazano da kroničnom primjenom potentnih agonista CB1 receptora, također dolazi do intolerancije na glukozu u miševa, dok je poboljšana tolerancija na glukozu postignuta kroničnom blokadom CB1 receptora (Despres i sur., 2005; Scheen i sur., 2006). Ta su saznanja u potpunoj suprotnosti od onih dobivenih u studijama provedenim na konzumentima kanabisa, koja kažu da je kronična primjena kanabisa povezana s nižom stopom pretilosti i pojave šećerne bolesti te normalnom osjetljivošću na inzulin i funkcijom  $\beta$  stanica gušterače. Ovaj se paradoks može objasniti mogućnošću da kronična primjena kanabisa dovodi do brze desenzitizacije i smanjenja dostupnosti CB1 receptora. Posljedično dolazi do smanjene, a ne povećane aktivacije kanabinoidnih receptora. Tu mogućnost potkrepljuje i činjenica da kronična primjena THC-a u miševa dovodi do brzog gubitka CB1 receptora u aksonima GABA-ergičkih neurona u mozgu, kojima treba nekoliko tjedana za oporavak (Jourdan i sur., 2016).

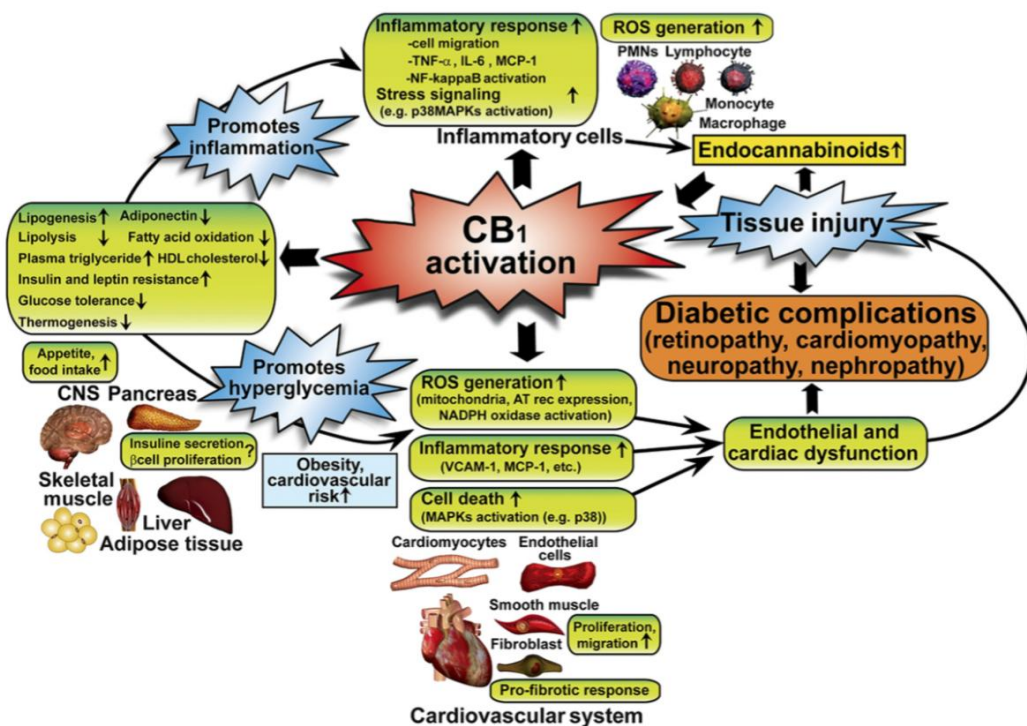
Protektivni učinak THC-a prilikom njegove kronične primjene uočen je i u streptozotocinom induciranom dijabetesu u miševa. Sedmodnevna primjena 3 mg/kg/dnevno THC-a značajno je povisila razinu glutaciona, katalaze i superoksid dismutaze koji gušteraču miša štite od oksidativnog stresa. Osim toga, u još jednom životinjskom modelu, THC je smanjio plazmatske razine glukoze i proupalnih markera poput interferona- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i IL-12 (Jourdan i sur., 2016).

### **4.3. Regulacija funkcije $\beta$ stanica gušterače djelovanjem endokanabinoidnog sustava**

Aktivacijom CB1 receptora u središnjem živčanom sustavu, dolazi do povećanja unosa hrane. To se postiže moduliranjem aktivnosti hipotalamičkih neurona te lučenjem oreksigenih i anoreksigenih neuropeptida. Signaliziranje putem CB1 receptora povezano je i s osjećajem ugone te uživanjem u hrani. CB1 receptor prisutan je i u perifernim organima važnima u kontroli metabolizma hrane i aktivaciji anaboličkih reakcija. U bijelim adipocitima, aktivacija CB1 receptora povećava *de novo* sintezu masnih kiselina, povećava akumulaciju triglicerida i smanjuje lipolizu. Povećava se i hepatska lipogeneza te aktiviraju oksidativni procesi. Hiperaktivacija endokanabinoidnog sustava može pridonijeti akumulaciji masnog tkiva

povećanjem unosa hrane i smanjenjem potrošnje energije. Učinak inhibicije CB1 receptora na unos hrane je primarno posljedica inhibicije perifernih CB1 receptora (Slika 6.). Zanimljivo je spomenuti da CB1 receptor u skeletnim mišićima remeti unos glukoze u stanicu posredovan inzulinom. Naime, dolazi do inhibicije signalnih puteva potrebnih za translokaciju glukoznih transportera na membranu stanice. Posljedično se glukoza ne unosi u stanice i dolazi do razvoja hiperglikemije i hiperinzulinemije. Aktivacija CB1 receptora u jetri može smanjiti sistemsku inzulinsku osjetljivost neovisno o tjelesnoj težini. Naime, aktivacija CB1 receptora smanjuje degradaciju inzulina na način da smanjuje hepatsku ekspresiju enzima koji ga razgrađuju. Osim toga, ta aktivacija smanjuje i signalizaciju inzulina. Posljedično to vodi do povišene proizvodnje glukoze u jetri. Drugi mogući razlog tome je i da aktivacija CB1 receptora dovodi do razvoja oksidativnog stresa unutar endoplazmatskog retikuluma stanica, čime dolazi do povišenja razine ceramida koji inhibiraju signalizaciju inzulina (Gruden i sur., 2016).

Pozitivni učinak blokade CB1 receptora je pokazan i u modelu štakora sa šećernom bolesti tipa 2 povezanom s gubitkom stanica gušterače. Važna uloga perifernih CB1 receptora u poboljšanju kontrole glikemije, u usporedbi s onim centralnim, je uočena primjenom CB1 antagonista koji ne prolaze krvno-moždanu barijeru. Tu je činjenicu dodatno potvrdila i primjena antagonista CB1 receptora rimonabanta. Njegova primjena u pacijenata oboljelih od metaboličkog sindroma smanjila je razinu glukoze u krvi natašte te glikirani hemoglobin, a poboljšala je kontrolu glikemije u pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 2 gdje su razine endokanabinoida više nego u zdravih pojedinaca te posreduju loše učinke (Jourdan i sur., 2016).



Slika 6. Negativni učinci povezani s aktivacijom CB1 receptora. Aktivacijom CB1 receptora pokreće se stvaranje ROS i upale, a zatim dolazi do smrti stanica. Isto tako, aktivacija CB1 receptora potiče lipogenezu, povišenje razine triglicerida i razvoj rezistencije na inzulin i leptin. Smanjuju se plazmatske razine adiponektina, lipoliza, oksidacija MK, razina HDL kolesterola, tolerancija na glukozu i termogeneza. Osim toga, dolazi do povećanja apetita i unosa hrane u organizam. To promovira razvoj hiperglikemije te povećava kardiovaskularni rizik te onaj od razvoja pretilosti. Uslijed štetnih promjena u različitim tkivima, razvijaju se komplikacije šećerne bolesti poput dijabetičke retinopatije, kardiomiopatije, neuropatije i nefropatije (preuzeto iz Horvath i sur., 2012).

Na RIN-m5F stanicama štakora koje eksprimiraju sve ključne enzime uključene u sintezu i razgradnju endokanabinoida AEA i 2-AG, količina endokanabinoida se povećava pri visokoj razini glukoze u krvi. Međutim, u metaboličkom sindromu i njegovim komplikacijama poput šećerne bolesti, koncentracija je endokanabinoida povećana upravo zbog manjka inzulina koji ne može smanjiti visoku koncentraciju glukoze u krvi i veliku proizvodnju endokanabinoida koji onda generiraju razne loše učinke (Jourdan i sur., 2016).



Istraživanjima na izoliranim otočićima gušterače miša, pokazano je da endokanabinoid 2-AG inhibira oscilacije unutarstanične koncentracije kalcija potrebne za pulsirajuće lučenje inzulina. Međutim, određene su studije dokumentirale endokanabinoidima stimulirano bazalno i glukozom stimulirano lučenje inzulina posredovano preko CB1 receptora (Jourdan i sur., 2016).

#### **4.4. Endokanabinoidna regulacija proliferacije i preživljavanja $\beta$ stanica Langerhansovih otočića gušterače**

Inzulin je hormon koji autokrino može djelovati na stanice gušterače te poticati njihovu proliferaciju, a šećerna bolesti tipa 2 povezana je sa smanjenom ukupnom masom  $\beta$  stanica gušterače. Poznato je da je šećerna bolest tipa 2 upalno stanje. Prijašnja su se istraživanja pritom fokusirala na upalu prisutnu u masnom tkivu i njezin doprinos razvoju inzulinske rezistencije. Međutim, novija saznanja govore o tome kako se upala odvija i u samoj gušterači. Osim toga, oksidativni stres u  $\beta$  stanicama aktivira Nlrp3 inflamatom i IL-1 $\beta$ , dovodeći do apoptoze stanica gušterače. Aktivacijom CB1 receptora prisutnih na makrofagima, dolazi do njihove migracije u gušteraču gdje generiraju apoptozu otpuštajući citotoksične IL-1 $\beta$  i IL-18. Visoke razine glukoze dovode do povećane sinteze endokanabinoida u  $\beta$  stanicama, a aktivacija CB1 receptora dovodi do stanične apoptoze. Ta saznanja govore da endokanabinoidi djeluju autokrino na stanicu u kojoj su i stvoreni. Dodatna saznanja o događanjima *in vivo* dobivena su u istraživanju na životinjskom modelu s progresivnim oblikom šećerne bolesti tipa 2 (Zucker diabetic fatty štakore). Taj životinjski model ima povećanu ekspresiju CB1 receptora i Nlrp3 inflamatosoma. Primjena perifernog antagonista CB1 receptora dovela je do inhibicije progresivnog propadanja  $\beta$  stanica i povezane hiperglikemije. U drugoj je studiji kronična blokada tih receptora inhibirala gubitak stanica i razvoj hiperglikemije, ali nije smanjila bazalnu hiperinzulinemiju i inzulinsku rezistenciju. To ukazuje na mogućnost da su razni mehanizmi uključeni u bazalnu inzulinsku hipersekreciju (Jourdan i sur., 2016).

#### **4.5. Klinička studija – Učinak oralnog, pušenog i inhaliranog kanabisa na endokrine puteve povezane s regulacijom apetita i metabolizma u ljudi**

Porastom legalizacije kanabisa u mnogim državama svijeta, dolazi i do porasti primjene kanabisa u njegovim raznim oblicima. Iako postoje studije koje govore o štetnosti primjene kanabisa u rekreacijske svrhe na fizičko i psihičko stanje ljudi, kanabinoidi (prirodni i sintetski) primjenjuju se u terapiji određenih bolesti/stanja. Upravo je zato važno razumijeti endokanabinoidni sustav i otkriti učinke primjene kanabisa na ljudski organizam.

Farokhnia i sur. (2020) proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju proučavajući učinke kanabisa na perifernu koncentraciju endokrinih markera povezanih s apetitom i metabolizmom. Zbog različite farmakokinetike ovisno o načinu primjene, kanabis je primjenjen oralno, pušenjem i inhalacijom. Ispitanici su podijeljeni u dvije grupe – povremeni korisnici kanabisa (prosječna primjena od 2 ili više puta mjesečno, ali manje od 3 puta tjedno u zadnja tri mjeseca) i učestali korisnici kanabisa (prosječna primjena od 5 ili više puta tjedno u zadnja tri mjeseca te test urina pozitivan na kanabinoide). Ovisno o eksperimentalnoj skupini, ispitanicima je uzorak krvi uzet u nekoliko vremenskih točaka te su mjerene koncentracije THC-a i metaboličkih (endokrinih) markera.

Rezultati su pokazali da je koncentracija THC-a u krvi (mjereno kao površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme, AUC i maksimalna koncentracija u krvi  $C_{max}$ ) bila značajno viša ukoliko su ispitanici pušili kanabis, u odnosu na inhalaciju (vaporizaciju) ili oralnu primjenu. Vrijeme postizanja  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) je bilo kraće za pušenje/inhalaciju odnosno u odnosu na oralnu primjenu.

Od endokrinih markera mjerena je koncentracija leptina, grelina i inzulina u krvi u različitim vremenskim točkama od primjene kanabisa te je dobiveno nekoliko zanimljivih rezultata. Koncentracija inzulina je za sve načine primjene kanabisa bila značajno niža u odnosu na placebo skupinu, dok se vrijednosti izjednačavaju u posljednjoj vremenskoj točki, odnosno 2 i 1,5 sata od oralne primjene i inhalacije/pušenja kanabisa. Očekivano, endokanabinoidi, djelujući na autokrini, parakrini i endokrini način, djeluju na samu funkciju  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače, njihovu proliferaciju i preživljavanje kao i na produkciju inzulina, njegovu sekreciju te rezistenciju na isti. Prijašnja su istraživanja pokazala da povećana aktivacija endokanabinoidnog sustava može dovesti do razvoja inzulinske rezistencije, intolerancije na glukozu i pretilosti. Međutim, bitno je napomenuti da samo

međudjelovanje između inzulina i endokanabinoidnog sustava nije strogo linearno i ovisi o mnogo faktora, poput metaboličkog stanja u kojem se sama osoba nalazi, dužini trajanja i učestalosti izlaganja THC-u. Prijašnje provedene studije pokazuju da akutna primjena kanabisa potiče apetit i unos hrane dok ona kronična smanjuje rizik od pretilosti, inzulinske rezistencije i razvoja šećerne bolesti. Međutim, sami pozitivni učinak kanabisa na inzulinsku rezistenciju nije izravan već posredan – kanabis smanjuje ITM te posljedično poboljšava i sami metabolički profil osobe. Jedna je studija pokazala i to da niska razina THC-a unutar krvi dovodi do povećanja unosa glukoze u organizam, dok visoka razina THC-a dovodi do smanjenja unosa glukoze u organizam (Farokhnia i sur., 2020).

Prilikom primjene kanabisa došlo je i do pada razine GLP-1 neovisno o načinu primjene. Međutim, kod oralne primjene kanabisa, do značajnog smanjenja GLP-a dolazi tek u posljednjoj točki mjerenja (2 h nakon primjene). GLP-1 pomaže u regulaciji razine glukoze u krvi nakon obroka, najviše stimulirajući sekreciju inzulina, a inhibirajući sekreciju glukagona iz stanica gušterače. Odnos GLP-1 i inzulina je dvosmjernan – inzulin je taj koji potiče lučenje GLP-1 iz enteroendokrinih stanica. Dakle, moguće je da je učinak kanabisa na smanjenje razine GLP-1 posredan – smanjenjem razine inzulina, smanjuje se i lučenje GLP-1. U prilog tome govore rezultati istraživanja koji kažu da učinak antagonista CB1 receptora na apetit, unos hrane i tjelesnu težinu nije posredovan putem GLP-1. Međutim, potrebno je još istraživanja kako bi se saznao kakav direktni ili indirektni učinak na razinu GLP-1 ima sami endokanabinoidni sustav.

Koncentracija ukupnog grelina u krvi značajno je porasla nakon oralne primjene, ali ne i inhalacije/pušenja kanabisa. Kako THC povećava lučenje grelina, a grelin inhibira lučenje inzulina – to je mogući razlog smanjenog lučenja inzulina, i posljedično GLP-1, prilikom primjene kanabisa. Iako ova studija potvrđuje saznanja prijašnjih koje opisuju povezanost aktivacije endokanabinoidnog sustava i grelina, još uvijek nije poznato zašto određeni način primjene kanabisa igra ulogu u djelovanju na razinu grelina. Za razliku od povišenja razine ukupnog grelina, nije došlo do promjene aciliranog oblika, što zahtijeva daljnja istraživanja (Farokhnia i sur., 2020)

#### **4.6. Uloga endokanabinoidnog sustava u komplikacijama šećerne bolesti**

Inzulinska rezistencija i smanjenje lučenja inzulina iz  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića gušterače ključni su uzroci razvoja šećerne bolesti tipa 2. Studije provedene u posljednja dva desetljeća govore o važnom utjecaju endokanabinoidnog sustava na razvoj pretilosti i metabolizam glukoze i lipida u ljudi. Procijenjeno je da približno 80% slučajeva šećerne bolesti tipa 2 je moglo biti spriječeno adekvatnom kontrolom tjelesne težine pacijenata. I makrovaskularne i mikrovaskularne su komplikacije veliki uzrok mortaliteta i morbiditeta u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti. Oboljeli imaju dva do šest puta veću šansu za razvoj makrovaskularnih komplikacija u usporedbi sa zdravom osobom. U gotovo polovice svih pacijenata dođe do razvoja dijabetičke retinopatije, a šećerna je bolest vodeći uzrok sljepoće u odraslih (čak 10 000 novih slučajeva svake godine u SAD-u). Dijabetička nefropatija pogađa približno 30% pacijenata, a šećerna je bolest odgovorna i za preko 50% slučajeva transplantacije bubrega u SAD-u. Isto tako, približno 60% slučajeva amputacije donjih udova u osoba starijih od 20 godina, uzrokovano je šećernom bolešću i dijabetičkom neuropatijom (Gruden i sur., 2016).

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok terminalne bolesti bubrega u razvijenim zemljama. Razlozi nastanka oštećenja bubrega nisu utvrđeni. Najčešće se spominju: interakcija brojnih čimbenika (faktor rasta, angiotensin II, endotelin, uznapredovali produkti glukoze), hemodinamske promjene u mikrocirkulaciji bubrega (glomerularna hiperfiltracija, povišeni glomerularni intrakapilarni pritisak) i povećanje mase izvanstaničnog matriksa, zadebljanje bazalne membrane, širenje mezangija, fibroza. Proteinurija u bolesnika sa šećernom bolešću praćena je smanjenim preživljavanjem i povećanom učestalošću kardiovaskularnih komplikacija (Vrhovac i sur., 2008). Osim spomenutog, i oksidativni stres i upala igraju značajnu ulogu u razvoju dijabetičke nefropatije. U zdravom bubregu, CB1 receptor je eksprimiran primarno na endotelnim stanicama bubrežnih arterija, a slabo na podocitima i tubularnim epitelnim stanicama, dok je ekspresija CB2 receptora najveća na podocitima. Međutim, u šećernoj se bolesti ta distribucija značajno mijenja. CB1 receptor je pretjerano eksprimiran na podocitima, a uočen je nedostatak 2-AG, kao glavnog liganda CB2 receptora unutar bubrežnog korteksa. Uslijed hiperglikemije dolazi do povećane ekspresije CB1 receptora, dok hipertenzija dovodi do smanjenja ekspresije CB2 receptora. Može se zaključiti da je protektivna signalizacija putem CB2 receptora u ovoj bolesti narušena, a štetna je signalizacija putem CB1 receptora pojačana. Proteinurija također može smanjiti ekspresiju

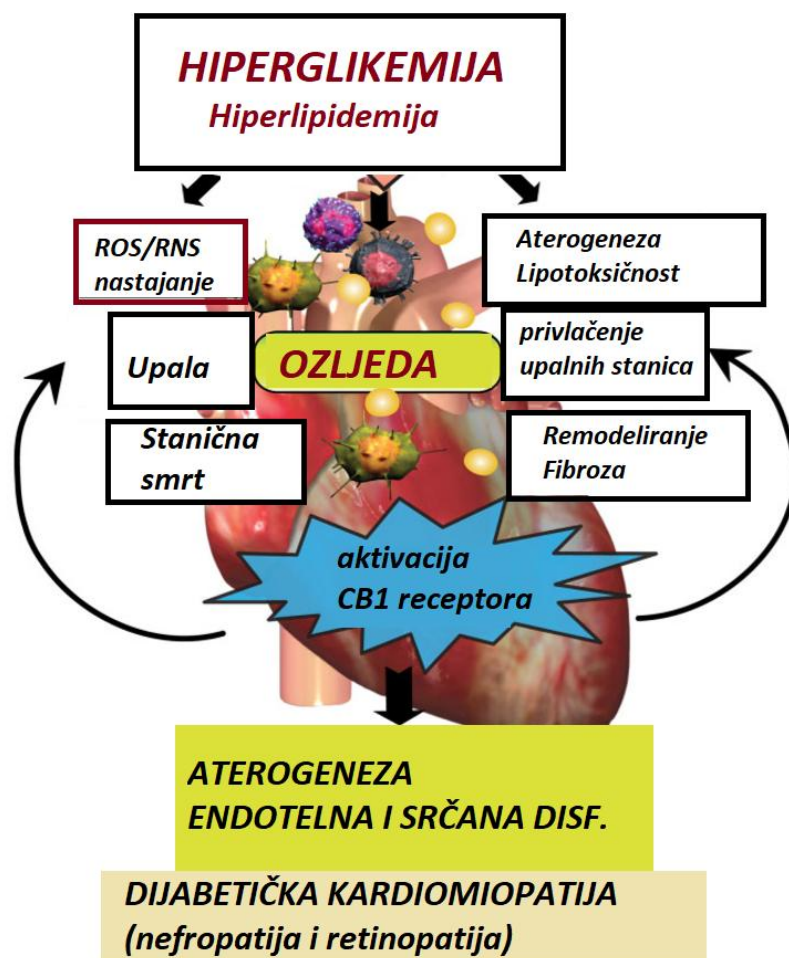
CB2 receptora. Studija koju su proveli Jourdan i suradnici (2016), otkrila je da blokada perifernih CB1 receptora nije samo učinkovita u sprječavanju karakterističnih simptoma dijabetičke nefropatije poput albuminurije, smanjenja glomerularne filtracije, oksidativnog stresa, gubitka podocita i povećane ekspresije CB1 receptora u glomerulima, već može i smanjiti te promjene čak i nakon što su nastupile. Nadalje, AEA, koja se primarno veže za CB1 receptor, uzrokuje hipertrofiju epitelnih stanica proksimalnog tubula, a taj je učinak smanjen blokadom CB1 receptora. Suprotno tome, studije su pokazale da blokada CB2 receptora dovodi do proteinurije, pretjerane ekspresije komponenata ekstracelularnog matriksa bubrega, infiltracije monocita i gubitka bubrežne funkcije. Rezultati različitih pretkliničkih studija na animalnim modelima nefropatije govore u prilog nefroprotektivnog djelovanja posredovanjem blokade CB1, a aktivacije CB2 kanabinoidnih receptora s posljedičnim smanjenjem oštećenja tkiva, upale i oksidativnog stresa (Gruden i sur., 2016).

Dijabetička neuropatija najčešći je oblik kasnih komplikacija šećerne bolesti u zemljama razvijenog svijeta, a uključuje nekoliko različitih sindroma, prema anatomskom rasporedu promjena i kliničkom tijeku. Kao i u ostalim komplikacijama šećerne bolesti, neuropatija je izravno ovisna o trajanju šećerne bolesti i regulaciji bolesti. Patohistološki je karakterizirana demijelinizacijom, kao i suženjem krvnih žila koje nastaju zbog zadebljanja bazalnih membrana te hiperplazije i hipertrofije stanica endotela. Zahvaćeni su periferni senzorni neuroni, simpatički neuroni, a nerijetko i središnji živčani sustav (Vrhovac i sur., 2008). U životinjskom modelu dijabetičke neuropatije primjena agonista CB1 receptora pokazuje antinociceptivno djelovanje, a analgezija je uglavnom rezultat aktivacije CB1 receptora na perifernim nociceptorima. Međutim, kao što je maloprije spomenuto, aktivacija CB1 receptora promovira nastanak šećerne bolesti tipa 2 i njezinih komplikacija, što onda i ograničava primjenu ovih agonista za liječenje boli. Aktivacija bi CB2 receptora mogla imati pozitivne učinke, međutim ovaj se učinak dobiven u glodavaca ne mora preslikati i na ljudski organizam. *In vivo* studije pokazuju da i inhibicija CB1 receptora može biti korisna budući da je primjena rimonabanta djelomično spriječila gubitak gustoće živčanih vlakana, smanjila alodiniju, oksidativni stres u perifernim živcima te razine proupalnog faktora TNF- $\alpha$  (Gruden i sur., 2016).

CB1 receptori prisutni su i u mrežnici oka, cilijarnom tijelu, šarenici, dok su CB2 receptori primarno prisutni u mrežnici. Ispitivanjima se došlo do saznanja da su visoke razine endokanabinoida prisutne u osoba s dijabetičkom retinopatijom. Razine su 2-AG visoke u

šarenici, dok su one AEA povišene u rožnici, cilijarnom tijelu, mrežnici oka. Na životinjskom modelu dijabetičke retinopatije je pokazano da delecija CB1 receptora ili njegova blokada može smanjiti upalu i apoptozu stanica mrežnice, a blokadom CB1 receptora smanjuje se oksidativni stres, MAPK aktivacija, aktivaciju nF- $\kappa$ B proupalnog transkripcijskog faktora (Horvath i sur., 2012). Uloga CB2 receptora u dijabetičkoj je retinopatiji i dalje neistražena (Gruden i sur., 2016).

Endokanabinoidni sustav ima ulogu i u dijabetičkoj kardiomiopatiji (Slika 7). Ovdje opet dolazi do suprotnih učinaka koje posreduju CB1 i CB2 receptori. Endokanabinoidi koji djeluju putem CB1 receptora eksprimiranih na živčanim okončinama simpatičkih i parasimpatičkih živaca poglavito promoviraju razvoj hipotenzije, bradikardije i smanjenje kontraktilnosti miokarda. Osim toga, promoviraju i stvaranje ROS i aktivaciju proapoptičkih mehanizama te dolazak brojnih proupalnih stanica i citokina na mjesto ozljede (Slika 10.). U drugu ruku, aktivacija CB2 receptora smanjuje proupalni odgovor u tkivu i proliferaciju glatkog mišićja, a može generirati protektivne učinke unutar kardiomiocita. Rajesh i suradnici (2007) proveli su studiju u kojoj su otkrili povišenu razinu AEA u plazmi i ekspresiju CB1 receptora u kardiomiocitima oboljelih od šećerne bolesti, a ono je bilo popraćeno i oksidativnim stresom, upalom, fibrozom i smrću stanica. U pretilih pacijenata povišene su plazmatske razine AEA i 2-AG povezane s koronarnim događajima i oštećenom koronarnom funkcijom. Stoga je predloženo da plazmatska razina endokanabinoida posluži kao biomarker kardiovaskularnog rizika u pretilih pacijenata (Gruden i sur., 2016).



Slika 7. Dijabetička kardiomiopatija. Hiperglikemija povećava ekspresiju kanabinoidnih CB1 receptora unutar organizma. Oni generiraju stvaranje reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva, aterogenezu i lipotoksičnost, upalu unutar tkiva i privlačenja proupalnih faktora, remodeliranje tkiva i razvoj fibroze te staničnog stresa i smrti stanica. Konačno, dolazi do razvoja disfunkcije endotela i srčanog tkiva te dijabetičke kardiomiopatije (preuzeto i prilagođeno prema Gruden i sur., 2016).

## 5. ZAKLJUČCI

1. Kanabis je biljka koja sadrži brojen sastavnice, a posebno su značajni kanabinoidi, od kojih su dva – tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol najviše istraživani. Pritom je konoplja naziv za biljku kanabis koja sadrži manje od 0,2% THC-a u sebi, a marihuana naziv za biljku koja sadrži više od 0,2% THC-a. Konzumenti kanabisa, zbog psihoaktivnog djelovanja THC-a, mogu osjećati euforiju, omamljenost, poremećaje u audiovizualnoj i prostornoj percepciji, a ponekad se mogu razviti i halucinacije.
2. Prirodni i sintetski kanabinoidi koriste se za terapiju određenih bolesti i stanja poput AIDS-om uzrokovane kaheksije, mučnine i povraćanja prilikom primjene kemoterapije, određenih oblika epilepsije.
3. Endokanabinoidni sustav čine kanabinoidni receptori, endokanabinoidne molekule i enzimi uključeni u njihovu sintezu i razgradnju. CB1 receptori su primarno eksprimirani na stanicama središnjeg živčanog sustava, a CB2 receptori na stanicama imunskog sustava i hematopoetskim matičnim stanicama.
4. Endokanabinoidi su važni fiziološki regulatori glikemije, kao i oreksigenih i anoreksigenih mehanizama važnih za regulaciju unosa hrane i razvoj pretilosti. Razine su endokanabinoida više u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti u usporedbi sa zdravim pojedincima.
5. Akutno agonističko djelovanje na kanabinoidne receptore CB1 receptore potiče unos hrane i pohranu energije u adipoznim tkivima, a kronično agonističko djelovanje smanjuje unos hrane, porast tjelesne težine i stvaranje masnog tkiva.
6. Akutna primjena kanabinoida inducira razvoj intolerancije na glukozu. Kroničnom primjenom postiže se poboljšana tolerancija na glukozu te niža stopa pretilosti zbog kompenzatornog smanjenja dostupnosti kanabinoidnih receptora, kao i njihove brze desenzitizacije.



7. Pretjerana aktivacija CB1 receptora potiče razvoj inzulinske rezistencije i šećerne bolesti. Osim toga, ono potiče lipogenezu, povisuje razine triglicerida i LDL kolesterola te potiče razvoj upale i smrt stanica. Blokada ovih receptora pomaže u smanjenju pretilosti, metaboličkog sindroma i njegovih komplikacija.
8. Aktivacija CB1 receptora u skeletnim mišićima remeti unos glukoze u stanicu posredovan inzulinom. Posljedično se razvijaju hiperglikemija i hiperinzulinemija.
9. Endokanabinoidni sustav ima ulogu i u razvoju komplikacija šećerne bolesti – dijabetičke neuropatije, nefropatije, retinopatije i kardiomiopatije. Najčešće dolazi do narušene signalizacije preko CB1 i CB2 receptora, pri čemu aktivacija CB1 receptora na stanicama perifernih tkiva sudjeluje u patološkim procesima.
10. Istraživanja učinaka kanabinoida, THC-a, kanabidiola, ali i drugih sastavnica kanabisa na metaboličke funkcije i homeostazu su nužna, kako bi se prepoznali akutni i odgođeni rizici primjene kanabisa vezano za razvoj pretilosti, šećerne bolesti, kao i njihovih komplikacija.
11. Takva saznanja mogla bi utjecati na razvoj novih lijekova s djelovanjem na endogeni kanabinoidni sustav kojima bi se mogle spriječiti/liječiti navedeni metabolički/endokreni disbalansi.

## 6. LITERATURA

Batori M. Pozitivni učinci kanabisa na zdravlje. Zdravstveni glasnik, 2018, 4, 50–59.

Bujas T. Konoplja i proizvodi od konoplje. Diplomski rad. Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet, 2020.

Cannabidiol, 2021., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, pristupljeno 08.07.2021.

Celinščak S. Inkretini u terapiji šećerne bolesti tipa 2. Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2017.

Delta9-Tetrahydrocannabinol, 2021., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, pristupljeno 08.07.2021.

Després JP, Golay A, Sjöström L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005, 353, 2121–2134.

FDA Approves New Indication for Drug Containing an Active Ingredient Derived from Cannabis to Treat Seizures in Rare Genetic Disease, 2020., <https://www.fda.gov/>, pristupljeno 10.06.2021.

Diabetes, 2021., <https://www.who.int/>, pristupljeno 20.06.2021.

DiPatrizio NV. Endocannabinoids and the Gut-Brain Control of Food Intake and Obesity. Nutrients, 2021, 13, 1214.

Duraković D. Medicinska marihuana. Jahr : Europski časopis za bioetiku, 2016, 7, 331–342.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018), Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking, Publications Office of the European Union, Luxembourg. Dostupno na: [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf)

Farokhnia M, McDiarmid GR, Newmeyer MN, Munjal V, Abulseoud OA, Huestis MA, Leggio L. Effects of oral, smoked, and vaporized cannabis on endocrine pathways related to appetite and metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, human laboratory study. Transl Psychiatry, 2020, 10, 71.

Gruden G, Barutta F, Kunos G, Pacher P. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *Br J Pharmacol*, 2016, 173, 1116–1127.

Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*, Zagreb, Medicinska naklada, 2017, str. 890-893., 989-991.

Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol*, 2012, 180, 432–442.

Jourdan T, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoid regulation of  $\beta$ -cell functions: implications for glycaemic control and diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18, 549–557.

Katzung BG, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill Education, New York, 2020, str. 1402-1406.

Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, 2007, 8, 21–34.

Lipozenčić J, Gruber F, Čvorišćec B, Markeljević J. *Alergijske i imunosne bolesti*. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 399-400., 406.

Lončarić–Katušin M, Arbanas D, Žilić A, Jančić E, Žunić J. Kanabis u liječenju karcinomske boli. *Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske*, 2019, 73, 65–69.

Marihuana/Kanabis, 2021., <https://drogeiovisnosti.gov.hr/>, pristupljeno 19.06.2021.

Medanić D, Pucarín-Cvetković J, Pretilost-javnozdravstveni problem i izazov. *Acta med Croat : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske*, 2012, 66, 347–354.

Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006, 58, 389–462.

Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(40), 2657-2664.

Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 295, 761–775.

Popis droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti droga te tvari koje se mogu uporabiti za izradu droga, 2019., <https://narodne-novine.nn.hr/search.aspx>, pristupljeno 18.06.2021.

Predstavljeno novo EU Izvješće o drogama 2021., 2021., <https://www.hzjz.hr/>, pristupljeno 02.07.2021.

Proizvođačima industrijske konoplje olakšan uzgoj i omogućeno korištenje cijele biljke, 2019., <https://poljoprivreda.gov.hr/>, pristupljeno 09.06.2021.

Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Haskó G, Liaudet L, Drel VR, Obrosova IG, Pacher P. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293, H610–H619.

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, 368, 1660–1672.

Sintetski kanabinoidi, 2019., <https://drogeiovisnosti.gov.hr/>, pristupljeno 18.06.2021.

Svjetski dan šećerne bolesti 14. studenoga 2020., 2020., <https://www.hzjz.hr/>, pristupljeno 20.06.2021.

Synthetic cannabinoids in Europe, 2017., [https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page_en), pristupljeno 20.06.2021.

Šimić R. Grelin i leptin: hormonska regulacija unosa hrane. Diplomski rad. Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2015.

Tomašić Paić A. Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke *Cannabis sativa*. *Medicinski vjesnik*, 2012, 44, 147–162.

Understanding, Identifying and Using Cannabis Leaves, 2020., <https://sensiseeds.com/en/>, pristupljeno 03.09.2021.

Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and

cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005, 365, 1389–1397.

Vladimir-Knežević S, Marković S. Marihuana kao biljni lijek i magistralni pripravak – registracija, osiguranje kvalitete, nabava i proizvodnja, 2015.

Vlašić A. Percepcija onkoloških bolesnika o primjeni medicinske konoplje. Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2019.

Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb, Naknada Ljevak, 2008, str. 1244-1245., 1258-1259., 1267.

Zakon o suzbijanju zlouporabe droga, 2019., <https://www.zakon.hr/>, pristupljeno 18.06.2021.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati osnovne karakteristike endogenog kanabinoidnog sustava, s naglaskom na njegovu ulogu u regulaciji metaboličkih funkcija. U tom kontekstu naglasit će se učinci te rizici primjene kanabisa na razvoj pretilosti i šećerne bolesti. Iako postoje brojni rizični čimbenici razvoja šećerne bolesti, pretilost je jedan od bitnijih. Primjena kanabisa može uzrokovati razvoj pretilosti aktivacijom CB<sub>1</sub> receptora u centrima za regulaciju gladi/sitosti. CB<sub>1</sub> receptori prisutni su i na perifernim tkivima te zajedno s CB<sub>2</sub> podtipom receptora sudjeluju u održavanju metaboličke homeostaze. Pritom su negativni učinci posljedica aktivacije CB<sub>1</sub> receptora, dok agonističko djelovanje na CB<sub>2</sub> receptore ima protektivno djelovanje. Pokazano je, također, da u pozadini brojnih komplikacija šećerne bolesti, poput dijabetičke neuropatije, nefropatije, retinopatije i kardiomiopatije dolazi do narušavanja modulatornog djelovanja endogenih kanabinoida. Stimulacija CB<sub>1</sub> receptora egzogenim ligandima kao što je THC koji se unosi prilikom konzumacije marihuane, akutno i kronično povećava rizik metaboličkih promjena. Akutno, kanabis inducira razvoj intolerancije na glukozu, kao i unos hrane i pohranu energije. Njegova kronična primjena pak smanjuje unos hrane i porast tjelesne težine. Sve ovo govori u prilog kompleksnosti teme i potrebi za njezinim opširnijim objašnjenjem. Nova će znanja pridonijeti razumijevanju rizika akutne i kronične primjene kanabisa, a mogu usmjeriti i razvoj novih lijekova s djelovanjem na kanabinoidni sustav.

## **SUMMARY**

The aim of this thesis is to present the basic characteristics of the endogenous cannabinoid system, with emphasis on its role in the regulation of metabolic functions. In this context, the effects and risks of cannabis use on the development of obesity and diabetes will be emphasized. Although there are a number of risk factors for developing diabetes, obesity is one of the most important. Cannabis administration can cause the development of obesity by activating CB1 receptors in hunger / satiety control centers. CB1 receptors are also present on peripheral tissues and together with the CB2 receptor subtype participate in the maintenance of metabolic homeostasis. The negative effects are due to the activation of the CB1 receptor, while the agonist effect on the CB2 receptor has a protective effect. It has also been shown that in the background of numerous complications of diabetes, such as diabetic neuropathy, nephropathy, retinopathy and cardiomyopathy, the modulating action of endogenous cannabinoids is ordered. Stimulation of CB1 receptors by exogenous ligands such as THC, also increases the risk of metabolic changes when consuming marijuana, acutely and chronically. Acutely, cannabis induces the development of glucose intolerance, as well as food intake and energy storage. Its chronic use reduces food intake and increases body weight. All this speaks in favor of the complexity of the topic and the need for its extensive explanation. New knowledge will contribute to understanding the risks of acute and chronic cannabis use, and may direct and develop new drugs with effects on the cannabinoid system.

## 8. PRILOZI

### 8.1. Kratice

2-AG – 2-arahidonoil glicerol (engl. 2-arachidonoyl glycerol)

ABHD6 -  $\alpha$ - $\beta$  hidrolaze 6 (engl.  $\alpha$ - $\beta$ -hydrolase domain containing 6)

AC – adenilat ciklaza (engl. Adenylyl cyclase)

AEA – anandamid ili arahidonoil-etanolamid (engl. anandamide or N-arachidonoyl ethanolamine)

AgRP – aguti-srodan peptid (engl. Agouti related peptide)

AIDS – Sindrom stečene imunodeficijencije (engl. Acquired Immunodeficiency Syndrome)

ATP – adenzin trifosfat (engl. Adenosine triphosphate)

AUC – površina ispod krivulje (engl. Area under the Curve)

cAMP – ciklički adenzin monofosfat (engl. Cyclic adenosine monophosphate)

CART – prijepis reguliran kokainom i amfetaminom (engl. Cocaine and Amphetamine-regulated transcript)

CB – kanabinoid (engl. Cannabinoid)

CBCA – kanabikromenska kiselina (engl. Cannabichromenic acid)

CBD – kanabidiol (engl. Cannabidiol)

CBDA – kanabidiolska kiselina (engl. Cannabidiolic acid)

CBGA – kanabigerolska kiselina (engl. Cannabigerolic acid)

CEZIH – Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske (engl. National Information System on Health Infrastructure)

$C_{\text{mac}}$  – maksimalna koncentracija (engl. Maximum Concentration)

CroDiab - Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću



DAG – diacilglicerol (engl. Diacylglycerol)

DAGL – diacil-glicerol-lipaza (engl. Diacylglycerol lipase)

DPP-4 – dipeptidilpeptidaza-4 (engl. Dipeptidyl peptidase-4)

EMA – Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency)

EMCDDA – Europski centra za praćenje droga i ovisnosti o drogama (engl. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction)

EU – Europska unija (engl., European Union)

FAAH – hidrolaza masno kiselinskih amida (engl. Fatty acid amide hydrolase)

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. U.S. Food and Drug Administration)

GDP – gvanozin difosfat (engl. Guanosine diphosphate)

GHS-R – grelinški receptor (engl. Ghrelin receptor)

GIP – inzulintropni peptid ovisan o glukozi (engl. Gastric inhibitory polypeptide)

GLP-1 – peptid sličan glukagonu (engl. Glucagon-like peptide-1)

GLUT – prijenosnik glukoze (engl. Glucose transporter)

GTP – gvanozin trifosfat (engl. Guanosine triphosphate)

GUK – glukoza u krvi (engl. Blood Sugar)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo (engl. Croatia Institute of Public Health)

IL-12 – interleukin-12 (engl. Interleukin-12)

IL-18 – interleukin-18 (engl. Interleukin-18)

IL-1 $\beta$  – interleukin-1 $\beta$  (engl. Interleukin-1 $\beta$ )

IP<sub>3</sub> – inozitoltrifosfat (engl. Inositol trisphosphate)

ITM – indeks tjelesne mase (engl. body mass index – BMI)

MAGL – monoacilglicerol lipaza (engl. Monoacylglycerol lipase)

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza (engl. Mitogen-activated protein kinase)

MK – masna kiselina (engl. Fatty acid)

NAPE – N-acil-fosfatidil-etanolamin (engl. N-acylphosphatidylethanolamine)

NarPE – N-acil-fosfatidil-etanolamin (engl. N-acylphosphatidylethanolamine)

NAT – N-acil-transferaza (engl. N-acyltransferase)

NPY – neuropeptid Y (engl. Neuropeptide Y)

PKA – protein kinaza A (engl. Protein kinase A)

PLA2 – fosfolipaza A2 (engl. Phospholipase A2)

PLC – fosfolipaza C (engl. Phospholipase C)

PLD – fosfolipaza D (engl. Phospholipase D)

POMC – propiomelanokortin (engl. Proopiomelanocortin)

RH – Republika Hrvatska (engl. Republic of Croatia)

SAD – Sjedinjene Američke Države (engl. United States of America)

SAG – 1-stearil-2-arahidonoil-sn glicerol (engl. 1-stearyl-2-arachidonoil-sn glycerol)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation – WHO)

THC – tetrahidrokanabinol (engl. Tetrahydrocannabinol)

THCA – tetrahidrokanabinolska kiselina (engl. Tetrahydrocannabinolic acid)

$T_{\max}$  – vrijeme postizanja maksimalne koncentracije (engl. Time of  $C_{\max}$ )

TNF $\alpha$  – tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (engl. Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ )

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### FARMAKOLOŠKA MANIPULACIJA ENDOKANABINOIDNIM SUSTAVOM I RIZIK OD RAZVOJA METABOLIČKIH BOLESTI

Iris Flatscher

#### SAŽETAK

Cilj ovog diplomskog rada je prikazati osnovne karakteristike endogenog kanabinoidnog sustava, s naglaskom na njegovu ulogu u regulaciji metaboličkih funkcija. U tom kontekstu naglasit će se učinci te rizici primjene kanabisa na razvoj pretilosti i šećerne bolesti. Iako postoje brojni rizični čimbenici razvoja šećerne bolesti, pretilost je jedan od bitnijih. Primjena kanabisa može uzrokovati razvoj pretilosti aktivacijom CB<sub>1</sub> receptora u centrima za regulaciju gladi/sitosti. CB<sub>1</sub> receptori prisutni su i na perifernim tkivima te zajedno s CB<sub>2</sub> podtipom receptora sudjeluju u održavanju metaboličke homeostaze. Pritom su negativni učinci posljedica aktivacije CB<sub>1</sub> receptora, dok agonističko djelovanje na CB<sub>2</sub> receptore ima protektivno djelovanje. Pokazano je, također, da u pozadini brojnih komplikacija šećerne bolesti, poput dijabetičke neuropatije, nefropatije, retinopatije i kardiomiopatije dolazi do narušavanja modulatornog djelovanja endogenih kanabinoida. Stimulacija CB<sub>1</sub> receptora egzogenim ligandima kao što je THC koji se unosi prilikom konzumacije marihuane, akutno i kronično povećava rizik metaboličkih promjena. Akutno, kanabis inducira razvoj intolerancije na glukozu, kao i unos hrane i pohranu energije. Njegova kronična primjena pak smanjuje unos hrane i porast tjelesne težine. Sve ovo govori u prilog kompleksnosti teme i potrebi za njezinim opširnijim objašnjenjem. Nova će znanja pridonijeti razumijevanju rizika akutne i kronične primjene kanabisa, a mogu usmjeriti i razvoj novih lijekova s djelovanjem na kanabinoidni sustav.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 46 stranica, 7 grafičkih prikaza i 41 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Šećerna bolest, kanabis, pretilost, endokanabinoidni sustav

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Ortner-Hadžiabdić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Miranda Sertić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: srpanj, 2021.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PHARMACOLOGICAL MANIPULATION OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM AND THE RISK OF DEVELOPMENT OF METABOLIC DISEASES

**Iris Flatscher**

#### SUMMARY

The aim of this thesis is to present the basic characteristics of the endogenous cannabinoid system, with emphasis on its role in the regulation of metabolic functions. In this context, the effects and risks of cannabis use on the development of obesity and diabetes will be emphasized. Although there are a number of risk factors for developing diabetes, obesity is one of the most important. Cannabis administration can cause the development of obesity by activating CB1 receptors in hunger / satiety control centers. CB1 receptors are also present on peripheral tissues and together with the CB2 receptor subtype participate in the maintenance of metabolic homeostasis. The negative effects are due to the activation of the CB1 receptor, while the agonist effect on the CB2 receptor has a protective effect. It has also been shown that in the background of numerous complications of diabetes, such as diabetic neuropathy, nephropathy, retinopathy and cardiomyopathy, the modulating action of endogenous cannabinoids is ordered. Stimulation of CB1 receptors by exogenous ligands such as THC, also increases the risk of metabolic changes when consuming marijuana, acutely and chronically. Acutely, cannabis induces the development of glucose intolerance, as well as food intake and energy storage. Its chronic use reduces food intake and increases body weight. All this speaks in favor of the complexity of the topic and the need for its extensive explanation. New knowledge will contribute to understanding the risks of acute and chronic cannabis use, and may direct and develop new drugs with effects on the cannabinoid system.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 46 pages, 7 figures and 41 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Diabetes, cannabis, obesity, endocannabinoid system

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner-Hadžiabdić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Miranda Sertić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2021.

