

# Ενίσχυσε το ενδοκανναβινοειδές σου σύστημα με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα

(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **HERB**, "Boost Your Endocannabinoid System With Omega-3 Fatty Acids" <https://herb.co/marijuana/news/omega-3-fatty-acids>, Anna Wilcox, Aug 2, 2016)

Πόσο υγιές είναι το ενδοκανναβινοειδές σου σύστημα; Για να το διατηρήσεις υγιές και ακμάζον, μην ξεχνάς τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που είναι απαραίτητα για την καλή υγεία.



Για να είμαστε υγιείς, χρειαζόμαστε ένα υγιές ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ΕΚΣ). Όμως, τι χρειάζεται πραγματικά το ΕΚΣ για να παραμείνει υγιές; Από πού προέρχονται τα ενδοκανναβινοειδή; Η διατροφή είναι ήδη αρκετά περίπλοκη, αλλά το να τρώει κάποιος για να υποστηρίξει το ΕΚΣ του ίσως να φαίνεται λίγο περίπλοκο. Δεν χρειάζεται όμως να είναι. Για να διατηρηθείς ζωντανός και ακμάζων, εδώ θα δούμε το πώς μπορούμε να ενισχύσουμε το ενδοκανναβινοειδές μας σύστημα με τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.

## Λειτουργίες του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος

*"Dr. Raphael Mechoulam on the endocannabinoid system"*

(Ο Dr. Raphael Mechoulam σχετικά με το ενδοκανναβινοειδές σύστημα)

<https://youtu.be/n3fkiwTABag>

YouTube βίντεο διάρκειας 00:19:48, Indicating Medical Marijuana, Δημοσιεύθηκε στις 20 Ιουλίου 2015

Όταν παίρνεις λίγη κάνναβη, επηρεάζεις θετικά το ενδοκανναβινοειδές σου σύστημα (ΕΚΣ). Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα είναι ένα μεγάλο δίκτυο υποδοχέων κυττάρων που απλώνεται σε όλο το σώμα. Οι δραστικές ενώσεις της κάνναβης, όπως η

ψυχοδραστική THC, συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς και προκαλούν ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων.

[1] **“5 Surprising Things To Know About The Endocannabinoid System”** (5 εκπληκτικά πράγματα που πρέπει να γνωρίζεις για το σύστημα ενδοκανναβινοειδών) <https://herb.co/marijuana/news/5-surprising-things-to-know-about-the-endocannabinoid-system>

[2] **“THC: Everything You Need To Know About Delta9-Tetrahydrocannabinol”** (THC: Όλα όσα πρέπει να ξέρεις για την δέλτα9-τετραϋδροκανναβινόλη) <https://herb.co/marijuana/news/what-is-thc>

Αυτά τα φυτικά κανναβινοειδή παίρνουν τη θέση πολύ παρόμοιων μορίων που το σώμα μας παράγει φυσικά. Αυτές οι ανθρωπογενείς ενώσεις ονομάζονται ενδοκανναβινοειδή.

[3] **“Top 10 Cannabinoids And What They Do”** (Τα 10 καλύτερα κανναβινοειδή και τι κάνουν) <https://herb.co/marijuana/news/top-10-cannabinoids>

Τα ενδοκανναβινοειδή είναι σαν χημικοί αγγελιοφόροι. Κάθε φορά που δεσμεύονται σε ένα κύτταρο, δίνουν στο κύτταρο σημαντικές οδηγίες. Τα ενδοκανναβινοειδή ελέγχουν ειδικά μερικές βασικές λειτουργίες στο σώμα. Αυτές οι λειτουργίες περιλαμβάνουν:

- \* Ανοσολογική απόκριση
- \* Διάθεση
- \* Μνήμη
- \* Ρύθμιση θερμοκρασίας
- \* Αναπαραγωγή
- \* Ύπνος
- \* Μεταβολισμός
- \* Ευχαρίστηση
- \* Πόνος
- \* Κίνηση

Είναι ασφαλές να πούμε ότι τα ενδοκανναβινοειδή είναι ζωτικής σημασίας για την καθημερινή υγεία και τη λειτουργία μας. Είναι οι “σκανδάλες” για τις μεγαλύτερες αλληλεπιδράσεις στο σώμα μας, αλληλεπιδράσεις που μας επιτρέπουν να ζήσουμε την καθημερινή μας ζωή. Δεν μπορούσαμε να επιβιώσουμε χωρίς αυτά. Αλλά, πώς μπορούμε να βεβαιωθούμε ότι έχουμε όντως αρκετά από αυτά;

**Τα ενδοκανναβινοειδή και τα λιπαρά οξέα**



Μπορεί να έχεις ακούσει ότι η κατανάλωση σολομού(\*) είναι κάτι καλό για σένα. Μα γιατί; Γιατί περιέχει απαραίτητα λιπαρά οξέα (essential fatty acids, EFAs), γι'αυτό. Τα ενδοκανναβινοειδή προέρχονται από λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα είναι πρόδρομοι για τα ενδοκανναβινοειδή. Σημαίνει ότι το σώμα μας δεν μπορεί να δημιουργήσει ενδοκανναβινοειδή χωρίς να διασπάσει πρώτα λίπη. Έτσι, παρόλο που άκουγες τόσο καιρό εδώ και εκεί ότι τα λίπη ήταν κακά για σένα, αποδεικνύεται ότι το σώμα μας τα χρειάζεται για να εκτελεί βασικές λειτουργίες.

(\*) **Ειδική σημείωση:** Τα τελευταία χρόνια, δυστυχώς, με τον τρόπο που χρησιμοποιούμε τους ωκεανούς και τις θάλασσες, τα έχουμε μετατρέψει σε έναν τεράστιο σκουπιδότοπο. Θεωρούμε ότι επειδή είναι τόσο τεράστιοι δεν θα υπάρξει πρόβλημα να θάψουμε εκεί τεράστιες ποσότητες πλαστικού και να επιτρέψουμε να γίνουν μολύνσεις από πετρελαιοκηλίδες και πυρηνικά απόβλητα. Νομίζουμε ότι αν δεν είναι στην γειτονιά μας δεν θα μας επηρεάσουν. Δυστυχώς για ακόμα μια φορά κάνουμε λάθος, τα κοπάδια σολομού και τόνου, όσα έχουν μείνει, τρέφονται και μεγαλώνουν μέσα σε αυτόν τον σκουπιδότοπο και απορροφούν μεγάλες ποσότητες από βαρέα μέταλλα και άλλες μολύνσεις και αυτά καταλήγουν στο πιάτο μας και στα παράγωγα ιχθυέλαια. Ο σολομός ήταν κάποτε ένα πολύ ξεχωριστό έδεσμα, πλέον μπορεί να είναι μια πραγματική βόμβα μόλυνσης.

[4] Shaan S. Naughton, Michael L. Mathai, Deanne H. Hryciw, Andrew J. McAinch **"Fatty Acid Modulation of the Endocannabinoid System and the Effect on Food Intake and Metabolism"**

(Διαμόρφωση λιπαρών οξέων του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος και η επίδραση στην πρόσληψη τροφής και μεταβολισμό) *International Journal of Endocrinology* Volume 2013 (2013), Article ID 361895, 11 pages

<http://www.hindawi.com/journals/ije/2013/361895/>

### **Περίληψη**

“Τα ενδοκανναβινοειδή και οι συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G-υποδοχείς τους (G-protein coupled receptors, GPCR) είναι μια τρέχουσα ερευνητική εστίαση στον τομέα της παχυσαρκίας λόγω του ρόλου του συστήματος στην πρόσληψη τροφής και του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων. Είναι σημαντικό ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα συχνά έχουν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορίας των ενδοκανναβινοειδών, του ανανδαμιδίου (anandamide, AEA) και της 2-αραχιδονουολικής γλυκερόλης (2-arachidonoyl glycerol, 2-AG) που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid) και ένα τροποποιημένο πρότυπο έκφρασης του υποδοχέα. Συνεπώς, αυτό οδηγεί σε αύξηση



των ερεθισμάτων ορεξογόνου, μεταβολές στη σύνθεση λιπαρών οξέων, ευαισθησία ινσουλίνης και χρησιμοποίηση γλυκόζης, με προτιμησιακή αποθήκευση ενέργειας στον λιπώδη ιστό. Δεδομένου ότι τα ενδοκανναβινοειδή είναι προϊόντα διαιτητικών λιπών, η τροποποίηση της διαιτητικής πρόσληψης μπορεί να διαμορφώσει τα επίπεδα τους, με τα ενδοκανναβινοειδή που βασίζονται σε εικοσαπεντανοϊκό και δοκοσαεξανοϊκό οξύ να είναι ικανά να εκτοπίσουν το αραχιδονικό οξύ από τις κυτταρικές μεμβράνες, μειώνοντας την παραγωγή AEA και 2-AG. Παρομοίως, το ελαϊκό αιθανολαμίδιο (oleoyl ethanolamide), ένα προϊόν ελαϊκού οξέος, προκαλεί κορεσμό, μειώνει τις συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων, αυξάνει την ικανότητα για β-οξειδωση και είναι ικανό να αναστέλλει τη δράση των AEA και 2-AG στον λιπώδη ιστό. Έτσι, η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα διαιτητικά λίπη μεταβάλλουν τη δραστηριότητα του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος είναι ένας σχετικός τομέας έρευνας που οφείλεται σε μηνύματα δημόσιας υγείας που προωθούν μια στροφή προς τα φυτικά λιπαρά, τα οποία είναι πλούσιες πηγές προδρόμων λιπαρών οξέων AEA και 2-AG, ενδεχομένως ενθαρρύνοντας την υπερβολική πρόσληψη ενέργειας και της αύξησης του βάρους”.

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι EFAs, τα Ωμέγα-6 και τα Ωμέγα-3. Δυστυχώς, το σώμα μας δεν μπορεί να φτιάξει αυτά τα ίδια τα λιπαρά οξέα. Αντίθετα, πρέπει να τα πάρουμε από διαιτητικές πηγές.

### **Πηγές βασικών ωμέγα-3 λιπαρών οξέων**



Ευτυχώς, υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος κατάλογος τροφίμων που περιέχουν EFAs. Εδώ είναι μερικά από τα πιο κοινά:

- \* Ωμέγα-3: Ψάρια (σολομός, σαρδέλες, τόνος)
- \* Ωμέγα-3: Ξηροί καρποί και σπόροι (λινάρι, καρύδια, κάνναβη, σπόροι chia)
- \* Ωμέγα 3: Αυγά (που προέρχονται από εκτροφές σε ή με τροφές από, βοσκότοπους)
- \* Ωμέγα-3: Συμπληρωματικά ιχθυέλαια (ιχθυέλαιο, λάδι σολομού)
- \* Ωμέγα-6: Ζωικά κρέατα



## Φυτικές και ζωικές πηγές



Η ποιότητα είναι βασική στα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Δεν θα σου δώσουν όλες οι πηγές τα ίδια οφέλη. Οι φυτικές πηγές ωμέγα-3, για παράδειγμα, είναι πιο δύσκολες για το σώμα μας από ότι είναι από τα ψάρια. Τα φυτά περιέχουν άλφα-λινολενικό οξύ (alpha-linolenic acid, ALA), ενώ οι πηγές από θαλασσινά περιέχουν εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA) και εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic, DHA).

Τα EPA και DHA είναι ζωτικής σημασίας για τη διαίτά μας, γι' αυτό και οι χορτοφάγοι πρέπει συχνά να παίρνουν συμπληρώματα. Υπάρχουν προϊόντα χορτοφαγικών φυκιών που παρέχουν DHA. Το συμπλήρωμα DHA από φύκια είναι πιθανόν τόσο αποτελεσματικό όσο το DHA με βάση τα ψάρια και μπορεί ακόμη και να βελτιώσει τη χοληστερόλη. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για το συγκεκριμένο συμπλήρωμα.

**Είναι όλα θέμα ισορροπίας**



Μην παραβλέπεις όμως και τα φυτικά λιπαρά οξέα. Οι Δυτικοί, γενικά, δεν παίρνουν αρκετά ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ούτως ή άλλως. Για βέλτιστη υγεία, πρέπει να επιδιώξουμε μια καλή ισορροπία μεταξύ θαλασσινών και φυτικών πηγών. Και για να κάνουμε τα πράγματα λίγο πιο περίπλοκα, χρειάζεται προσοχή και στην αναλογία ωμέγα-3 και ωμέγα-6 στη διατροφή σου, που είναι επίσης σημαντική.

Τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-6 λιπαρά οξέα είναι τα πιο κοινά στις δυτικές κοινωνίες και διατροφικές κουλτούρες. Τα κρέατα των ζώων, τα φιστίκια και οι ηλιόσποροι είναι όλα καλές πηγές ωμέγα-6. Ωστόσο, τρώγοντας πάρα πολλά ωμέγα-6 και όχι αρκετά ωμέγα-3 μπορεί να μας βάλει σε μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση. Στην ιδανική περίπτωση, θέλουμε μια αναλογία 1:1 για τα ωμέγα-6 με τα ωμέγα-3.

Αυτή τη στιγμή, οι Δυτικοί καταναλώνουν κάπου μεταξύ 15:1 έως και 16,7:1. Αυτό είναι ένα πρόβλημα δεδομένου ότι τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα είναι προ-φλεγμονώδη. Χωρίς την ισορροπία των ωμέγα-3, η κατανάλωση πάρα πολλών λιπαρών ωμέγα-6 αυξάνει τη φλεγμονή στο σώμα. Πόσο σημαντικό είναι αυτό; Οι δίαιτες που είναι πολύ υψηλές σε λιπαρά ωμέγα-6 αυξάνουν τον κίνδυνο για τα παρακάτω:

- \* Καρδιαγγειακή νόσο
- \* Καρκίνο[5]
- \* Διαβήτη
- \* Αυτοάνοσες ασθένειες (όπως η αρθρίτιδα)[6]
- \* Νόσος του Alzheimer και άνοια [7]

[5] <https://herb.co/marijuana/news/cancer-institute-finally-admits-marijuana-kills-cancer>

[6] <https://herb.co/marijuana/news/can-cannabis-treat-arthritis-pain-and-inflammation-heres-what-research-is-saying>

[7] <https://herb.co/marijuana/news/cannabis-cure-for-alzheimers>



Όταν αντικαθιστάς μερικά από αυτά τα λιπαρά ωμέγα-6 για ωμέγα-3, ο κίνδυνος αυτών των πραγμάτων μειώνεται. Έτσι, αντί για ένα χάμπουργκερ δοκίμασε ένα φιλέτο σολομού με μερικούς σπόρους κάνναβης στην κορυφή. Προτίμησε μια σαλάτα τόνου αντί για ένα σάντουιτς με ζαμπόν. Ρίξτε μερικούς σπόρους λινάρι σε ένα smoothie ή μερικά καρύδια πάνω στο πρωινό σου με βρώμη. Όταν είναι δυνατό, να αγοράζεις αυγά που προέρχονται από κότες που έχουν εκτραφεί σε βοσκότοπους (και όχι σε κλειστές φάρμες αυγοπαραγωγής).

### **Ο ρόλος των λιπαρών οξέων στο σώμα**



Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ελέγχει σχεδόν τα πάντα μέσα στο σώμα μας. Έτσι, μπορείς πιθανώς να φανταστείς το γιατί θα ήταν σημαντικό να αποκτήσεις αρκετά από αυτά τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Συνολικά, τα EFAs έχουν τα ακόλουθα οφέλη όταν καταναλώνονται με τις σωστές αναλογίες (και ποσότητες):

- \* Δημιουργία υγιών κυττάρων
- \* Υποστήριξη θυρεοειδούς και επινεφριδίων
- \* Ανάπτυξη εγκεφάλου και νευρικού συστήματος
- \* Ορμονική ισορροπία
- \* Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- \* Υποστήριξη της υγιούς ηπατικής λειτουργίας
- \* Ρύθμιση της πήξης του αίματος
- \* Υγιές δέρμα και μαλλιά
- \* Υγιής έλεγχος της χοληστερόλης (ή χοληστερίνης)
- \* Μειωμένη φλεγμονή

### **Κίνδυνοι ανεπάρκειας λιπαρών οξέων**



Χωρίς λιπαρά οξέα, το ενδοκανναβινοειδές σας σύστημα δεν μπορεί να λειτουργήσει σωστά. Αυτό δημιουργεί ένα ευρύ φάσμα προβλημάτων υγείας. Για παράδειγμα, τα χαμηλά επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορούν να κάνουν έναν αριθμό από πράγματα στην ψυχική σου υγεία[8]. Μια μελέτη του 2011[9] διαπίστωσε ότι η έλλειψη ωμέγα-3 προκάλεσε διακοπή στους υποδοχείς κανναβινοειδών[10] σε ποντίκια. Ως αποτέλεσμα, η συμπεριφορά των τρωκτικών άλλαξε. Βασικά, έδειξαν σημάδια διαταραχής της διάθεσης.

[8] “**Cannabis And Mental Health: Does It Help?**” (Κάναβη και ψυχική υγεία: Βοηθάει;)

<http://herb.co/2016/02/22/cannabis-mental-health-help/>

[9] Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, De Smedt-Peyrusse V, Labrousse VF, Bretillon L, Matute C, Rodríguez-Puertas R, Layé S, Manzoni OJ “**Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions**” (Η διατροφική ανεπάρκεια ωμέγα-3 καταργεί τις νευρωνικές λειτουργίες που προκαλούνται από τα ενδοκανναβινοειδή)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278728>

### Περίληψη

“Οι συνέπειες της επιδημίας της παχυσαρκίας που οι πληγές της αναπτύσσονται στις κοινωνίες μας είναι η λανθασμένη διατροφή και οι βιοχημικές ανισορροπίες που προκύπτουν. Χαμηλά επίπεδα βασικών n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (n-3 polyunsaturated fatty acids, n-3 PUFAs) έχουν συνδεθεί με νευροψυχιατρικές ασθένειες, αλλά οι υποκείμενες συναπτικές αλλοιώσεις είναι ως επί το πλείστον άγνωστες. Διαπιστώσαμε ότι η διατροφική ανεπάρκεια διαχρονικά των n-3 PUFAs εξαλείφει ειδικά τη μακροχρόνια συναπτική πλαστικότητα (Long Term Potentiation and Depression) που προκαλείται από τα ενδοκανναβινοειδή στον προληπτικό προμετωπιαίο φλοιό και στα nucleus accumbens (περιοχές του εγκεφάλου) [δηλ. αφαιρεί την δυνατότητα ελέγχου πάνω σε συνάψεις περιοχών του εγκεφάλου από τα ενδοκανναβινοειδή]. Σε ποντικούς με έλλειψη n-3, οι προσυναπτικοί υποδοχείς CB(1) κανναβινοειδών (CB(1)Rs) που απαντούν κανονικά στα ενδοκανναβινοειδή αποσυνδέθηκαν από τις πρωτεΐνες G(i/o) τελεστές τους. Τέλος, η επαγόμενη από την διατροφή μείωση των λειτουργιών CB(1)R στις δομές ελέγχου της διάθεσης συσχετίστηκε με εξασθενημένη συναισθηματική συμπεριφορά. Αυτά τα ευρήματα αναγνωρίζουν ένα αξιόπιστο συναπτικό υπόστρωμα για τις συμπεριφορικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από την ανεπάρκεια των n-3 PUFAs που παρατηρείται συχνά στις δυτικές διατροφικές συνήθειες”.



[10] **“Why Are Cannabinoid Receptors Important?”** (Γιατί είναι σημαντικοί οι υποδοχείς κανναβινοειδών;) <https://herb.co/marijuana/news/why-are-cannabinoid-receptors-so-important>

Οι δυσλειτουργίες στο ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχουν επίσης συνδεθεί με διάφορες άλλες καταστάσεις[11], όπως:

- \* Διαταραχή μετατραυματικού στρες (PTSD)[12]
- \* Ινομυαλγία[13]
- \* Διαταραχές της διάθεσης[14]
- \* Ημικρανία[15]
- \* Σχιζοφρένεια[16]
- \* Πολλαπλή σκλήρυνση[17]
- \* Νόσο του Huntington [18]
- \* Νόσο του Parkinson [19]
- \* Χρόνια ασθένεια κίνησης
- \* Ανορεξία[20]

[11] John M. McPartland, Geoffrey W. Guy, Vincenzo Di Marzo **“Care and Feeding of the Endocannabinoid System: A Systematic Review of Potential Clinical Interventions that Upregulate the Endocannabinoid System”** (Φροντίδα και τροφοδοσία του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος: Μια συστηματική ανασκόπηση των πιθανών κλινικών επεμβάσεων που εξομαλύνουν το ενδοκανναβινοειδές σύστημα) *PLoS One*. 2014; 9(3): e89566.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951193/>

### Περίληψη

“Ιστορικό: Το ‘κλασικό’ ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ΕΣΚ) περιλαμβάνει τους υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 και CB2, τους προσδέτες του ΕΚΣ, ανανδαμίδιο (anandamide, AEA) και 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-arachidonoylglycerol, 2-AG) και τα μεταβολικά ένζυμα. Μια αναδυόμενη βιβλιογραφία τεκμηριώνει το ‘σύνδρομο ανεπάρκειας του ΕΚΣ’ ως αιτιολογία στην ημικρανία, την ινομυαλγία, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, τις ψυχολογικές διαταραχές και άλλες καταστάσεις. Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση των κλινικών παρεμβάσεων που ενισχύουν τους τρόπους του ΕΣΚ στο να ρυθμίζει προς τα πάνω (upregulate) τους κανναβινοειδείς υποδοχείς, στο να αυξάνει την σύνθεση των προσδετών ή να αναστέλλει την αποικοδόμηση των προσδετών.

Μεθοδολογία / κύρια συμπεράσματα: Εξετάσαμε το PubMed για κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και προκλινική έρευνα. Η σύνθεση δεδομένων ήταν ποιοτική. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιόρισαν τα αποτελέσματα σε 184 in vitro μελέτες, 102 μελέτες in vivo σε ζώα και 36 μελέτες σε ανθρώπους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι αρκετές κατηγορίες φαρμάκων ρυθμίζουν προς τα πάνω το ΕΚΣ, συμπεριλαμβανομένων των αναλγητικών (ακεταμινοφαίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οπιοειδή, γλυκοκορτικοειδή), των αντικαταθλιπτικών, των αντιψυχωσικών, των αγχολυτικών και των αντισπασμωδικών. Οι κλινικές παρεμβάσεις που χαρακτηρίζονται ως ‘συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική’ επίσης ρυθμίζουν προς τα πάνω το ΕΚΣ: το μασάζ και η φυσικοθεραπεία, ο βελονισμός, τα συμπληρώματα διατροφής και τα φυτικά φάρμακα (βότανα). Η τροποποίηση του τρόπου ζωής (δίαιτα, έλεγχος βάρους, άσκηση και η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών - αλκοόλ, καπνός, καφές, κάνναβη) διαμορφώνει επίσης το ΕΚΣ.

Συμπεράσματα / Σημασία: Λίγες κλινικές δοκιμές έχουν αξιολογήσει παρεμβάσεις που ρυθμίζουν προς τα πάνω το ΕΣΚ. Πολλές προκλινικές μελέτες δείχνουν άλλες πιθανές προσεγγίσεις. απαιτούνται ανθρώπινες δοκιμές για να διερευνηθούν αυτές οι ελπιδοφόρες παρεμβάσεις”.

[12] <https://herb.co/marijuana/news/marijuana-ptsd-2-the-science-of-your-brain>

[13] <https://herb.co/marijuana/news/marijuana-fibromyalgia-cannabis-best-treatment>

[14] <https://herb.co/marijuana/news/cannabis-bipolar-disorder>

- [15] <https://herb.co/marijuana/news/new-study-cannabis-can-reduce-migraines>  
[16] <https://herb.co/marijuana/news/mind-6-need-know-cannabis-schizophrenia>  
[17] <https://herb.co/marijuana/news/marijuana-and-ms>  
[18] <http://herb.co/2016/06/05/huntingtons-disease/>  
[19] <https://herb.co/marijuana/news/cannabis-and-parkinsons-disease>  
[20] <http://herb.co/2016/07/31/anorexia/>

Αυτές είναι όλες οι συνθήκες που ωφελούνται από τη συμπλήρωση λιπαρών οξέων με ωμέγα-3.

Η υγεία του ΕΚΣ είναι ζωτικής σημασίας για τη μακροπρόθεσμη υγεία και ευημερία μας. Ενώ η κάνναβη μπορεί να προσφέρει μια ωραία ώθηση στο ενδοκανναβινοειδές μας σύστημα, η λήψη αρκετών ωμέγα-3 θα σε βοηθήσει να νιώσεις ακόμα καλύτερα. Επιλέγοντας ψάρια αντί για κόκκινο κρέας μερικές φορές την εβδομάδα και ενσωματώνοντας περισσότερους καρπούς με κέλυφος και σπόρους στη διατροφή σου, θα διατηρήσεις το ΕΚΣ σου υγιές και δυνατό. Αν δεν σου αρέσει κανένα από αυτά τα τρόφιμα, τα υψηλής ποιότητας συμπληρώματα ιχθυελαίου είναι μια άλλη και πολύ καλή επιλογή.

## Τα αντιφλεγμονώδη ω-3 ενδοκανναβινοειδή εποξειδία

Daniel R. McDougale, Josephine E. Watson, Amr A. Abdeen, Reheman Adili, Megan P. Caputo, John E. Krapf, Rodney W. Johnson, Kristopher A. Kilian, Michael Holinstat, Aditi Das “**Anti-inflammatory ω-3 endocannabinoid epoxides**” Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Jul 25;114(30):E6034-E6043.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687674>

### Περίληψη

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι δίαιτες πλούσιες σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) παρέχουν ευεργετικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις, εν μέρει μέσω της μετατροπής τους σε βιοδραστικούς μεταβολίτες. Εδώ αναφέρουμε την ενδογενή παραγωγή μίας προηγουμένως άγνωστης κατηγορίας λιποειδών μεταβολιτών προερχόμενων από τα ω-3 PUFAs που προέρχονται από την αλληλουχία μεταξύ μεταβολικών οδών ενδοκανναβινοειδούς και κυτοχρώματος P450 (CYP) εποξυγενάσης. Τα ω-3 ενδοκανναβινοειδή εποξειδία προέρχονται από το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA) για να σχηματίσουν εποξυεικοσατετραενοϊκό οξύ-αιθανολαμίδιο (epoxyeicosatetraenoic acid-ethanolamide, EEQ-EA) και εποξυδεκαποπεντανοϊκό οξύ-αιθανολαμίδιο (epoxydocosapentaenoic acid-ethanolamide, EDP-EA). Τόσο το EEQ-EAs όσο και το EDP-EA είναι ενδογενώς παρόντα στον εγκέφαλο αρουραίου και στα περιφερειακά όργανα όπως προσδιορίζονται μέσω στοχοθετημένων μεθόδων λιπιδομικής. Αυτοί οι μεταβολίτες παρήχθησαν άμεσα με



άμεση εποξυγόνωση των ω-3 ενδοκανναβινοειδών, εικοσαεξανουόλ-αιθανολαμιδίου (docosahexanoyl ethanolamide, DHEA) και εικοσαπεντανουόλ-αιθανολαμιδίου (eicosapentaenoyl ethanolamide, EPEA) με ενεργοποιημένα μικροσκοπικά κύτταρα BV-2 και με ανθρώπινο CYP2J2. Μελέτες νευροφλεγμονών έδειξαν ότι τα τερματικά εποξείδια 17,18-EEQ-EA και 19,20-EDP-EA μείωσαν εξαρτώμενες από τη δόση προφλεγμονώδεις IL-6 κυτοκίνες ενώ αύξησαν τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-10, εν μέρει μέσω ενεργοποίησης υποδοχέα-2 κανναβινοειδούς. Επιπλέον, τα ω-3 ενδοκανναβινοειδή εποξείδια 17,18-EEQ-EA και 19,20-EDP-EA άσκησαν αντι-αγγειογενετικές δράσεις σε ανθρώπινα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (human microvascular endothelial cells, HMVEC) και αγγειοδιασταλτικές δράσεις επί στεφανιαίων αρτηριών βοοειδών και αμοιβαία ρυθμιζόμενη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων σε πλυμένα ανθρώπινα αιμοπετάλια. Συνολικά, οι φυσιολογικές επιδράσεις των ω-3 ενδοκανναβινοειδών εποξειδίων διαμεσολαμβάνονται μέσω μονοπατιών σηματοδότησης ενδοκανναβινοειδών και εποξυεικοσανοειδών. Συνοπτικά, τα ω-3 ενδοκανναβινοειδή εποξείδια βρίσκονται σε συγκεντρώσεις συγκρίσιμες με αυτές άλλων ενδοκανναβινοειδών και αναμένεται να διαδραματίσουν κρίσιμους ρόλους κατά τη φλεγμονή in vivo. Έτσι η ταυτοποίησή τους μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη θεραπευτικών για νευροφλεγμονώδη και εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα.

## **Τα διαιτητικά ωμέγα-6 / ωμέγα-3 και τα ενδοκανναβινοειδή:**

### **Επιπτώσεις στην υγεία του εγκεφάλου και στις ασθένειες**

Clémentine Bosch-Bouju, Sophie Layé “*Dietary Omega-6/Omega-3 and Endocannabinoids: Implications for Brain Health and Diseases*” Cannabinoids in Health and Disease, Chapter 6

<https://www.intechopen.com/books/cannabinoids-in-health-and-disease/dietary-omega-6-omega-3-and-endocannabinoids-implications-for-brain-health-and-diseases>

### **Περίληψη**

Τα ωμέγα-3 (ω-3) και ωμέγα-6 (ω-6) είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανθρώπινη υγεία και πρέπει να παρέχονται από τα τρόφιμα. Στον εγκέφαλο, τα PUFAs είναι επίσης πρόδρομοι των ενδοκανναβινοειδών. Στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι να αναθεωρήσει την υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με το πώς τα διαιτητικά PUFAs επηρεάζουν το ενδοκανναβινοειδές σύστημα στον εγκέφαλο και ποιες είναι οι συνέπειες για τη λειτουργία και τη δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Σε αυτό το κεφάλαιο, θα περιγράψουμε πρώτα πώς εισέρχονται τα PUFAs στον εγκέφαλο, ποιες είναι οι διαδικασίες μεταβολισμού τους και οι ρόλοι τους στη λειτουργία του εγκεφάλου. Θα περιγράψουμε τις οδούς από τα PUFAs έως την παραγωγή ενδοκανναβινοειδών. Στη συνέχεια, θα αναθεωρήσουμε τη βιβλιογραφία σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η διατροφική σχέση ω-6 και ω-3 επηρεάζει το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, όσον αφορά τα επίπεδα των ενδοκανναβινοειδών, τις πρωτεΐνες και την εξαρτώμενη από το ενδοκανναβινοειδές συναπτική πλαστικότητα. Στο επόμενο μέρος, θα περιγράψουμε τι

γνωρίζουμε σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ PUFAs και ενδοκανναβινοειδών σε νευρολογικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές. Τέλος, θα καταλήξουμε σε συμπεράσματα σχετικά με τις πιθανές συνέπειες των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διατροφικών PUFAs και των ενδοκανναβινοειδών στον φυσιολογικό και παθολογικό εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, θα συζητήσουμε πώς τα διατροφικά PUFAs, ως ομοιοστατικοί ρυθμιστές των ενδοκανναβινοειδών, μπορούν να αποτελέσουν ενδιαφέρουσες θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη ή/και θεραπεία νευρολογικών διαταραχών με την διαχείριση των ενδοκανναβινοειδών.

## Δίαιτα και ενδοκανναβινοειδές σύστημα

(Αναδημοσίευση με μετάφραση από: **PROJECT CBD**, “Diet & the Endocannabinoid System” <https://www.projectcbd.org/food-for-thought-diet-cannabis-and-the-endocannabinoid-system>, By Martin A. Lee

<https://www.projectcbd.org/search/node/Martin%2BA.%2BLee>, Martin A. Lee is the director of Project CBD and the author of *Smoke Signals: A Social History of Marijuana – Medical, Recreational and Scientific* <https://www.projectcbd.org/resources/smoke-signals-book>, On March 20, 2017, Food for Thought, Photo Credits: BBC.com, Lena Guirguis, Health Staff, Brit & Co)



Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει πολυάριθμες φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής λειτουργίας, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ανταπόκρισης στο στρες. Νέα έρευνα αναλύει τους ρόλους των υποδοχέων κανναβινοειδών CB1 και CB2 που σχετίζονται με τη διατροφή, την πέψη και τον



ενεργειακό μεταβολισμό.

\* Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα ρυθμίζει πολυάριθμες φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής λειτουργίας, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ομοιόστασης της ενέργειας.

\* Ένα δυσρυθμισμένο ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται στις μεταβολικές παθήσεις του παχέος εντέρου και σε πολλές άλλες ασθένειες.

\* Ο κανναβινοειδής υποδοχέας CB1 ενεργοποιεί το θηλασμό στο νεογέννητο, αυξάνει την αίσθηση της όσφρησης, ενισχύει την όρεξη και βοηθά το σώμα να ανακάμψει μετά από περιόδους πίεσης.

\* Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι οι χημικοί πρόδρομοι των ενδοκανναβινοειδών και υποστηρίζουν τη νευρολογική λειτουργία, την ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς και τη γενική υγεία αυξάνοντας την έκφραση του γονιδίου CB1.

\* Οι υποδοχείς CB2 εκφράζονται κυρίως σε ανοσοκύτταρα, λιπώδη ιστό και περιφερικό νευρικό σύστημα, προσφέρουν ευρείες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις και όρεξη.

Η κάνναβη ήταν φίλος της ανθρωπότητας πριν ακόμα αποκτήσουμε τον γραπτό λόγο, παρέχοντας ίνες για νήματα και ύφασμα, σπόρους για διατροφή και ρίζες, φύλλα και λουλούδια για τελετουργικές χρήσεις και για θεραπεία. Κατά τη νεολιθική εποχή, οι πρόγονοί μας ανακάλυψαν χρήσεις για κάθε μέρος του φυτού της κάνναβης, το οποίο ήταν μια από τις πρώτες γεωργικές καλλιέργειες, ίσως και η πρώτη, που καλλιεργήθηκε και συγκομίστηκε ποτέ πριν από περίπου 12.000 χρόνια.

Η καλλιέργεια και η γεωργία, αυστηρά μιλώντας, δεν είναι φυσικά φαινόμενα. Είναι μια έκφραση της ανθρώπινης εφευρετικότητας, μιας εφεύρεσης που έχει περιγραφεί ως βάση -κυριολεκτικά το θεμέλιο- του σύγχρονου πολιτισμού. “Η έναρξη της γεωργίας ήταν πιθανώς μία από τις πιο δραματικές και σημαντικές εξελίξεις στην ανθρώπινη ιστορία”, γράφει ο Ελβετός επιστήμονας Jürg Gertsch, ο οποίος διερευνά τις βαθιές συνέπειες των διαιτητικών αλλαγών που προκαλούνται από την καλλιέργεια τροφίμων σε ένα πρόσφατο άρθρο στο *British Journal of Pharmacology*, με τίτλο “*Cannabimimetic phytochemicals in the diet – an evolutionary link to food selection and metabolic stress adaptation?*” [1]

[1] Gertsch J “***Cannabimimetic phytochemicals in the diet - an evolutionary link to food selection and metabolic stress adaptation?***” (Κανναβομιμητικά φυτικά φάρμακα στην διατροφή - μια εξελικτική σχέση με την επιλογή τροφίμων και την προσαρμογή του μεταβολικού στρες;) *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1464-1483.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27891602>

### **Περίληψη**

“Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ΕΚΣ) είναι ένα σημαντικό δίκτυο σηματοδότησης λιπιδίων που παίζει σημαντικούς ρόλους όχι μόνο στο νευρικό σύστημα αλλά και στα περιφερειακά όργανα. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι υπάρχει διατροφική συνιστώσα στη διαμόρφωση του ΕΚΣ. Οι υποδοχείς κανναβινοειδών σε ομοφυείς που εξελίσσονται με τη δίαιτα και το ΕΚΣ, αποτελούν βρόχο ανατροφοδότησης για την επιλογή τροφίμων και τον μεταβολισμό της ενέργειας. Εδώ υποτίθεται ότι η αναντιστοιχία των αρχαίων λιπιδικών γονιδίων των κυνηγών-συλλεκτών και των ποιμενικών με τη

διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες που εισάγεται από τη γεωργία θα μπορούσε να αντισταθμιστεί μέσω διατροφικής διαφοροποίησης του ΕΚΣ. Εκτός από τους προδρόμους λιπαρών οξέων των ενδοκανναβινοειδών, συζητείται ο δυνητικός ρόλος των διατροφικών φυτοχημικών κανναβιμιμητικών στη γεωργική διατροφή. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες από τα λαχανικά και τα μπαχαρικά που μπορούν να ενισχύσουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων κανναβινοειδούς τύπου 2 (CB2) μπορούν να παρέχουν προσαρμοστικά μεταβολικά πλεονεκτήματα και να αντισταθμίζουν τη φλεγμονή. Αντίθετα, η χρόνια ενεργοποίηση του υποδοχέα CB1 στα ηδοντικά παχύσαρκα άτομα μπορεί να ενισχύσει παθοφυσιολογικές διαδικασίες που σχετίζονται με την υπερλιπιδαιμία, τον διαβήτη, την ηπατορνεαία φλεγμονή και τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Τα τρόφιμα που είναι ικανά να ρυθμίζουν την αναλογία ενεργοποίησης του υποδοχέα CB1 / CB2 μπορούν έτσι να διαδραματίσουν ρόλο στη διατροφή των δυτικών με δίαιτα υψηλής θερμιδικής αξίας. Σε αυτή την ανασκόπηση, η αλληλεπίδραση μεταξύ διαίτας και ΕΚΣ επισημαίνεται από εξελικτική σκοπιά. Το αναδυόμενο δυναμικό της κανναβιμιμητικής τροφής ως στρατηγικής για τα θρεπτικά συστατικά συζητείται με κριτικό πνεύμα”.

Η προκλητική δήλωση του Gertsch είναι ότι οι χρόνιες μεταβολικές διαταραχές, που είναι σήμερα μια παγκόσμια πανδημία, έχουν τις ρίζες τους σε μια “αναντιστοιχία μεταξύ των αρχαίων γονιδίων και των θερμίδων υψηλής διατροφής” που ακολούθησε με την εισαγωγή της γεωργίας. “Η πολύχρονη εξελικτική διαδικασία κατά την οποία σχεδόν όλες οι γενετικές μεταβολές αντανάκλυσαν τις συνθήκες ζωής των προγόνων μας ξαφνικά διαταράχθηκαν” όταν “η καλλιέργεια υδατανθράκων” αντικατέστησε τη “διατροφή κυνηγών-συλλεκτών πλούσια σε τροφή από ζώα”, λέει ο Gertsch, η αλληλεπίδραση μεταξύ της διατροφής και του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος είναι το κλειδί για την κατανόηση της σημερινής κρίσης παχυσαρκίας / διαβήτη και της πιθανής αποκατάστασης της.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, ένα αρχαίο δίκτυο βιολογικών σηματοδοτών, ρυθμίζει πολυάριθμες φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής λειτουργίας, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της απόκρισης στο στρες. Ένα δυσρυθμισμένο ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται στις μεταβολικές και παθολογικές καταστάσεις του εντέρου και σε πολλές άλλες ασθένειες. Ο Gertsch συζητά τους διαφορετικούς, αλλά συμπληρωματικούς, ρόλους των υποδοχέων κανναβινοειδών CB1 και CB2 που σχετίζονται με τη διατροφή, την πέψη και τον ενεργειακό μεταβολισμό.

[2] “**The Endocannabinoid System**” (Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα)

<https://www.projectcbd.org/science/endocannabinoid-system/endocannabinoid-system>

### **Η εισαγωγή του υποδοχέα CB1 (γίνεται απαραίτητος)**

Οι υποδοχείς CB1 των θηλαστικών συγκεντρώνονται στον εγκέφαλο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Είναι επίσης παρόντες στους γευστικούς πόρους και στο εντερικό νευρικό σύστημα (στον άξονα του εντέρου). Η τετραϋδροκανναβινόλη (THC), το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης, ενισχύει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής δεσμεύοντας τον υποδοχέα CB1 -ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως “the munchies” (οι λιγούρες). Ωστόσο, οι υποδοχείς CB1, όπως επισημαίνει ο Gertsch, “μπορούν να



ασκήσουν παράδοξα αποτελέσματα στην πρόσληψη τροφής”, διευκολύνοντας την απαραίτητη διατροφή καθώς και την μεταβολική ανισορροπία.

Η σηματοδότηση του υποδοχέα CB1 ενεργοποιεί το ένστικτο του νεογνού. Το μητρικό γάλα είναι καλά προικισμένο με αραχιδονικό οξύ, ένα βασικό δομικό στοιχείο των ίδιων των κανναβινοειδών ενώσεων του εγκεφάλου, του ανανδαμιδίου και της 2AG. Αυτές οι ενδογενείς ενώσεις κανναβινοειδών δεσμεύονται στους ίδιους κυτταρικούς υποδοχείς CB1 και CB2, που μεσολαβούν σε πολλές από τις επιδράσεις της κάνναβης. Έχει βρεθεί στα αυγά, στο κρέας και στα γαλακτοκομικά προϊόντα και η πρόσληψη αραχιδονικού οξέος αυξάνει τα επίπεδα ενδοκανναβινοειδών σε διαφορετικούς ιστούς και είναι κρίσιμο για την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Οι πρωτόγονοι άνθρωποι ζούσαν μια επισφαλής υπαίθρια ζωή, που απαιτούσε σημαντική σωματική άσκηση (κυνήγι και συλλογή) για την επιβίωση. Η πείνα, η μικροβιακή λοίμωξη, οι αντιπαραθέσεις και τα τραύματα από τα αρπακτικά ζώα, ο αγώνας -όλα ήταν χαρακτηριστικά του προ-αγροτικού τρόπου διαβίωσης. Δεδομένων των μεταβολικών απαιτήσεων του μεγάλου εγκεφάλου και των καθημερινών δραστηριοτήτων, οι πρόγονοί μας χρειάζονταν να καταναλώνουν πλούσια σε ενέργεια και πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, τρόφιμα.

Εκτός από την αύξηση της αίσθησης της όσφρησης και της τόνωσης της όρεξης, η σηματοδότηση του υποδοχέα CB1 “μπορεί να διευκολύνει την επιβίωση μετά από υπερβολική σωματική δραστηριότητα, άγχος και τραύμα, αποκαθιστώντας την ομοιόσταση, καταστέλλοντας τις αρνητικές μνήμες και μειώνοντας το άγχος στο επίπεδο του κεντρικού νευρικού συστήματος”, γράφει ο Gertsch, ο οποίος εξηγεί ότι “η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB1 συνδέεται με αυξημένη πρόσληψη ενέργειας και την μειωμένη κατανάλωση ενέργειας με τον έλεγχο των νευρικών οδών”.



### **Η εξαγωγή του υποδοχέα CB1 (πέφτει σε δεύτερη μοίρα)**

Σε συνδυασμό με την αυστηρή καθημερινή άσκηση, η διαίτα των κυνηγών-συλλεκτών δεν προκαλούσε παχυσαρκία, ούτε μεταβολικά προβλήματα ή καρδιαγγειακές παθήσεις. Αλλά η διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά για του κυνηγούς-συλλέκτες, η οποία χρησίμευε καλά στους προγόνους μας, άλλαξε σημαντικά με την έλευση των καλλιεργούμενων τροφίμων. “Η καλλιέργεια υδατανθράκων προκάλεσε τη σημαντικότερη διατροφική μετάβαση, η οποία συνεχίζεται μέχρι και σήμερα”, λέει ο Gertsch. Υπάρχει μια συνέχεια, όπως υποστηρίζει, μεταξύ της καλλιέργειας υδατανθράκων στα φυτά και της σημερινής υπερκατανάλωσης, των υπερ-γλυκαντικών και υπερ-επεξεργασμένων τροφών, στην δυτική διατροφή.

Σιτάρι, υδατάνθρακες, ζάχαρη, αλκοόλ, σιρόπι καλαμποκιού υψηλής φρουκτόζης: Αυτό που ξεκίνησε ως βάση του πολιτισμού έχει μπει σε μια δίνη μαζικής εμπορικής ραφιναρισμένης ζάχαρης. “Οι διαιτητικοί υδατάνθρακες που κάποτε ήταν απαραίτητοι για τη γνωστική και κοινωνική ανάπτυξη των παλαιολιθικών ανθρώπων μετατράπηκαν σταδιακά σε μεταβολικό παράγοντα άγχους ως συνάρτηση των γλυκαιμικών δεικτών τους”, εξηγεί ο Gertsch. “Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν την τοξικότητα της γλυκόζης λόγω της πανδημικής διατροφής λόγω της υπερβολικής πρόσληψης ζάχαρης”.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται βαθιά σε αυτήν την ανθυγιεινή παγκόσμια πορεία. Συνδέεται με τα κίνητρα και την ανταμοιβή, η σηματοδότηση του υποδοχέα CB1 ενθαρρύνει την κατανάλωση ζάχαρης ενισχύοντας τις νευρικές αντιδράσεις στις γλυκές γεύσεις. Έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια ενεργοποίηση του υποδοχέα CB1 σε ποντίκια προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Η ανώμαλη δραστηριότητα του CB1 ενισχύει έναν μεταβολικά στρεβλωμένο κρίκο

ανάδρασης: στους παχύσαρκους ανθρώπους, υψηλά επίπεδα ενδοκανναβινοειδών βρίσκονται στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στον λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μύες, όπου συμβάλλουν στην αντοχή στην ινσουλίνη, τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης, την εξάντληση του οξυγόνου και την καρδιομεταβολική δυσφορία.

“Η παραγωγή και η υπερβολική χρήση των σακχάρων μπορεί να γίνει αντιληπτή αναλόγως με την επιβλαβή επίδραση της πρώτης απεσταγμένης αλκοόλης στους ανθρώπους. Η ξαφνική διαθεσιμότητα περίσσειας σακχάρων σε συνδυασμό με λίπη στη διατροφή μπορεί να έχει οδηγήσει σε σύγκρουση γονιδίων που εξελίχθηκαν για να αντιμετωπίσουν τις υψηλές απαιτήσεις ενέργειας λόγω της συνεχούς σωματικής δραστηριότητας”, λέει ο Gertsch. “Η υπερβολική κατανάλωση τροφίμων υψηλής γευσιγνωσίας χωρίς φυσική δραστηριότητα συμβάλλει στην παχυσαρκία”. Η οποία, με τη σειρά της, οδηγεί σε μεταβολικό σύνδρομο, καρδιακές παθήσεις και άλλες εκφυλιστικές παθήσεις.

### **Ο υποδοχέας CB2 για την διάσωση μας**

Οι υποδοχείς CB1 και οι υποδοχείς κανναβινοειδών CB2 διαδραματίζουν διαφορετικούς ρόλους σε σχέση με τη διαίτα και τη διατροφή. Σε μελέτες σε ζώα, η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB2 γενικά προκαλεί τα αντίθετα αποτελέσματα από αυτά του CB1. Ενώ οι υποδοχείς CB1 προάγουν την όρεξη και την κατανάλωση τροφής, οι υποδοχείς CB2 τείνουν να παρεμποδίζουν την πρόσληψη τροφής(\*).

(\*) Η THC δεσμεύεται άμεσα στον υποδοχέα CB2 και τον ενεργοποιεί, αλλά όχι τόσο ισχυρά όσο όταν η THC δεσμεύεται με τον CB1, τον “ψυχοδραστικό” υποδοχέα.

Εκφρασμένοι πρωτίστως σε ανοσοκύτταρα, λιπώδη ιστό και περιφερικό νευρικό σύστημα, οι υποδοχείς CB2 προσφέρουν ευρείες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις σε διάφορα μοντέλα νόσου. Σημειώνοντας ότι η παχυσαρκία[3] είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση χαμηλού βαθμού, ο Gertsch συζητά τον “προστατευτικό ρόλο των υποδοχέων CB2 στις μεταβολικές κακοήθειες που προκαλούνται από τη διατροφή”. Η προκλινική έρευνα δείχνει ότι η δραστηριότητα του υποδοχέα CB2 μπορεί να αποτρέψει ή να βελτιώσει την περιφερική νευροπάθεια και την προφλεγμονώδη παχυσαρκία που σχετίζεται με το διαβήτη. Η σηματοδότηση CB2 προστατεύει επίσης από την εγκεφαλική βλάβη από εγκεφαλικά επεισόδια[4], διασείσεις και νευροεκφυλιστικές ασθένειες[5].

[3] “**Obesity**” (Παχυσαρκία) <https://www.projectcbd.org/obesity>

[4] “**Stroke & Traumatic Brain Injury**” (Εγκεφαλικό επεισόδιο και τραυματική βλάβη του εγκεφάλου) <https://www.projectcbd.org/stroke-traumatic-brain-injury>

[5] “**Neurodegeneration**” (Νευροεκφυλισμός) <https://www.projectcbd.org/neurodegeneration>

Ο Gertsch υποδεικνύει ότι η σύγχρονη “αναντιστοιχία μεταξύ αρχαίων γονιδίων και θερμίδων με υψηλή θερμιδική ικανότητα” μπορεί να συμβιβαστεί εν μέρει με την ικανότητα του CB2 να μεσολαβεί στην επίδραση δευτερογενών φυτικών μεταβολιτών (τερπένια, φλαβονοειδή και άλλες πολυφαινολικές ενώσεις) που απαντώνται στα



μπαχαρικά της κουζίνας, σε πράσινα λαχανικά και σε άλλα λαχανικά. “Οι δευτερογενείς μεταβολίτες από τα λαχανικά και τα μπαχαρικά είναι ικανοί να αυξήσουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων CB2 και μπορούν να παρέχουν προσαρμοστικά μεταβολικά πλεονεκτήματα και να αντισταθμίσουν τη φλεγμονή”, αναφέρει ο Gertsch.

Το βήτα-καρυοφυλλένιο (beta-caryophyllene, BCP), για παράδειγμα, είναι ένα φαινομενικά πανταχού παρόν αρωματικό τερπένιο, είναι παρόν σε πολλά μπαχαρικά (μαύρο πιπέρι, γαρίφαλο, δεντρολίβανο, κλπ.) και πικρά χόρτα, καθώς και σε πολλές ποικιλίες κάνναβης. Αυτή η ευπροσάρμοστη φυτική ένωση μεταφέρει σημαντικά οφέλη για την υγεία με την άμεση ενεργοποίηση του υποδοχέα CB2 και μέσω άλλων μοριακών οδών. Το BCP έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την παραγωγή ινσουλίνης και αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές. Τα συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι μια σταθερή διατροφή πλούσιων σε BCP τροφίμων θα μπορούσε να αποτρέψει ή να μετριάσει τη μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο μέσω διαύλων που διαμεσολαβούνται από τον CB2. Η κατανάλωση πράσινων φυλλωδών λαχανικών και μπαχαρικών πλούσιων σε αιθέρια έλαια “μπορεί να αντισταθμίσει το μεταβολικό στρες που προκαλείται από την υπερβολική πρόσληψη υδατανθράκων”, συμβουλεύει ο Gertsch.

[6] “**Terpenes and the ‘Entourage Effect’**” (Τα τερπένια και η ‘συνδυαστική επίδραση’)

<https://www.projectcbd.org/science/terpenes/terpenes-and-entourage-effect>

## **Υγιή λιπαρά, Υγιείς άνθρωποι**

Αρκετές επιστημονικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) και του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid, DHA), ένα ωμέγα-3 λιπαρό οξύ, είναι το κύριο μακράς αλυσίδας PUFA που βρίσκεται στον ανθρώπινο εγκέφαλο. (Τα έλαια ωμέγα θεωρούνται “απαραίτητα” λιπαρά οξέα επειδή δεν μπορούν να παραχθούν από το σώμα σε επαρκείς ποσότητες και ως εκ τούτου πρέπει να καταναλωθούν). Το διαιτολογικό DHA και το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA), ένα άλλο PUFA μακράς αλυσίδας, υποστηρίζουν την νευρολογική λειτουργία, την ανάπτυξη αμφιβληστροειδούς (ο αμφιβληστροειδής / retina, θεωρείται μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και είναι στην πραγματικότητα εγκεφαλικός ιστός) και την γενική υγεία μέσω της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου του υποδοχέα CB1(\*\*). Προκλινική έρευνα έχει δείξει ότι η χορήγηση DHA και EPA παρεμπόδιζε τη δυσανεξία στη γλυκόζη και τη φλεγμονή χαμηλού βαθμού λευκού λιπώδους ιστού σε παχύσαρκους ποντικούς.

(\*\*) Όταν μεταβολίζονται, τα λιπαρά οξέα παράγουν μεγάλες ποσότητες τριφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine triphosphate, ATP) με τη μεσολάβηση μιτοχονδρίων, την κύρια πηγή ενέργειας για τις περισσότερες κυτταρικές λειτουργίες. Τα λιπαρά οξέα είναι σημαντικά συστατικά των φωσφολιπιδίων που σχηματίζουν τις διπλοστοιβάδες φωσφολιπιδίων, από τις οποίες δημιουργούνται όλες οι μεμβράνες των κυττάρων και οι μεμβράνες των οργανιδίων εντός των κυττάρων, όπως τα μιτοχόνδρια και ο πυρήνας. Εκτός από τη ρύθμιση της δραστηριότητας των υποδοχέων κανναβινοειδών, η δίαιτα επηρεάζει τη ρευστότητα και τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που με τη σειρά της επιδρά στην ικανότητα των πρωτεϊνών δέσμευσης λιπαρών

οξέων να μεταφέρουν ενδογενή κανναβινοειδή και φυτικά κανναβινοειδή μέσω της μεμβράνης του κυττάρου και στο εσωτερικό του κυττάρου και τους μιτοχονδριακούς υποδοχείς.

Στα πολλαπλάσια οφέλη για την υγεία των ωμέγα-3 PUFAs, που υπάρχουν πλούσια στα λιπαρά ψάρια, στα καρύδια, στο λινάρι και στην κάνναβη, για παράδειγμα, περιλαμβάνονται, η πρόληψη των καρδιακών παθήσεων, της άνοιας, του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της κατάθλιψης. Τα χαμηλά επίπεδα DHA και EPA μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρη γήρανση, καθώς και σε ψυχικές ασθένειες. Η διαιτητική ανεπάρκεια διατροφικών ωμέγα-3 “καταργεί τις νευρωνικές λειτουργίες που προκαλούνται από τα ενδοκανναβινοειδή” και σχετίζεται με νευροψυχιατρική νόσο, σύμφωνα με μια έκθεση του 2011 στο Nature Neuroscience. Οι πάσχοντες από Νόσο του Alzheimer και τα παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) τείνουν να έχουν ανεπάρκεια σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα.

Μια υγιής ισορροπία ω-3 λιπαρών οξέων και από σιτάρι προερχόμενα ω-6 λιπαρών οξέων, είναι θεμελιώδης για την πρόληψη και τη διαχείριση της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Αλλά μια καλά ισορροπημένη αναλογία PUFAs τυπικά δεν υπάρχει σε μια βαριά δυτική δίαιτα με υδατάνθρακες που ευνοεί μεγαλύτερη πρόσληψη ωμέγα-6 εις βάρος των ωμέγα-3. Ο Gertsch υποδεικνύει ότι είναι δυνατόν να “επαναπρογραμματίσουμε τον ενεργειακό μας μεταβολισμό” αυξάνοντας τα ωμέγα-3 και μειώνοντας την ποσότητα των ωμέγα-6 στη διατροφή μας: “Γενικά, είναι επιθυμητή η μείωση της αναλογία των ωμέγα-6 προς τα ωμέγα-3 στις χρόνιες ασθένειες υψηλής εμφάνισης στη βιομηχανική κοινωνία ή τις κοινωνίες με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων”.

Ένα έγγραφο του 2014 από Ιάπωνες επιστήμονες ανέφερε ότι η αναλογία των διαιτητικών ωμέγα-6 ως προς τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα επηρεάζει το πώς οι υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 ρυθμίζουν τη μνήμη φόβου. Το συμπέρασμα είναι ότι η αλλαγή της αναλογίας ωμέγα-6 προς ωμέγα-3 στη διατροφή ενός ατόμου θα μπορούσε να βελτιώσει τα θεραπευτικά σχήματα για το άγχος και το PTSD, καθώς και για τις μεταβολικές διαταραχές. Τα ανθρώπινα όντα έχουν εξελιχθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να έχουν “μια προηγμένη ικανότητα να αφομοιώσουν και να μεταβολίσουν δίαιτες με υψηλότερη περιεκτικότητα σε λιπαρά”, λέει ο Gertsch, ο οποίος καταλήγει στο συμπέρασμα ότι “η δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες πρέπει να είναι το αποτελεσματικότερο μέτρο κατά της παχυσαρκίας”, με την παρατήρηση ότι μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά πρέπει να συνδυαστεί με την τακτική σωματική άσκηση, όπως και στις ημέρες των κυνηγών-συλλεκτών πριν από τη επικράτηση της γεωργίας.

Δεδομένου ότι οι επιστήμονες γνωρίζουν πώς λειτουργεί το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, υπάρχει μια ισχυρή βάση για υιοθέτηση μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με πολλά

φρέσκα λαχανικά και μπαχαρικά, τόσο ως γενική ιατρική πρακτική όσο και ως μια θεραπεία για πολλές ασθένειες.

## Πηγές

\* Gertsch J, 2017 (ό.π.)

\* Jürg Gertsch, Marco Leonti, Stefan Raduner, Ildiko Racz, Jian-Zhong Chen, Xiang-Qun Xie, Karl-Heinz Altmann, Meliha Karsak, Andreas Zimmer “**Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid**” (Το βήτα-καρυοφυλλένιο είναι ένα διαιτητικό κανναβινοειδές) *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Jul 1; 105(26): 9099–9104.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2449371/>

## Περίληψη

“Τα ψυχοδραστικά κανναβινοειδή από το φυτό *Cannabis sativa* L. και τα ενδοκανναβινοειδή που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ είναι μη επιλεκτικοί φυσικοί συνδέτες για υποδοχείς κανναβινοειδών υποδοχέων τύπου 1 (CB1) και 2 (CB2). Αν και ο υποδοχέας CB1 είναι υπεύθυνος για τα ψυχοσωματικά αποτελέσματα, η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB2 είναι μια πιθανή θεραπευτική στρατηγική για τη θεραπεία της φλεγμονής, του πόνου, της αθηροσκλήρωσης και της οστεοπόρωσης. Εδώ, αναφέρουμε ότι το ευρέως διαδεδομένο φυτικό πτητικό (E)-β-καρυοφυλλένιο [(E)-β-caryophyllene, (E)-BOP] δεσμεύεται επιλεκτικά στον υποδοχέα CB2 ( $K_i = 155 \pm 4$  nM) και ότι είναι ένας λειτουργικός αγωνιστής CB2. Είναι ενδιαφέρον ότι, το (E)-BCP είναι ένα κοινό συστατικό των αιθέριων ελαίων πολυάριθμων φυτών μπαχαρικών και τροφίμων και ένα σημαντικό συστατικό της κάνναβης. Οι προσομοιώσεις μοριακής σύνδεσης έχουν εντοπίσει μια πιθανή θέση πρόσδεσης (E)-BOP στον υποδοχέα CB2, δείχνοντας αλληλεπιδράσεις στοίβας συνδέτη π-π με υπολείμματα F117 και W258. Κατά την πρόσδεση στον υποδοχέα CB2, το (E)-BOP αναστέλλει την κυτταρική αδενυλική κυκλάση (adenylate cyclase), οδηγεί σε μεταβατικές μεταβολές ενδοκυττάριου ασβεστίου και ενεργοποιεί ασθενώς τις ενεργοποιημένες με μιτογόνο κινάσες Erk1/2 και p38 σε πρωτογενή ανθρώπινα μονοκύτταρα. Το (E)-BOP (500 nM) αναστέλλει έκφραση προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης που προκαλείται από λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharide, LPS) στο περιφερικό αίμα και εξασθενίζει φωσφορυλίωση Erk1/2 και JNK1/2 που διεγείρεται από LPS σε μονοκύτταρα. Επιπλέον, η από του στόματος χορήγηση (E)-BCP στα 5 mg/kg μειώνει σημαντικά την προκαλούμενη από καρραγενάνη φλεγμονώδη απόκριση σε ποντίκια άγριου τύπου αλλά όχι σε ποντικούς που δεν έχουν υποδοχείς CB2, παρέχοντας στοιχεία ότι το φυσικό αυτό προϊόν ασκεί κανναβιμιμητικά (cannabinomimetic) αποτελέσματα *in vivo*. Αυτά τα αποτελέσματα αναγνωρίζουν (E)-BOP ως λειτουργικό μη ψυχοδραστικό πρόσδεμα υποδοχέα CB2 σε τρόφιμα και ως μακροκυκλικό αντιφλεγμονώδες κανναβινοειδές σε *Cannabis*”.

\* Jürg Gertschcor “**Anti-inflammatory cannabinoids in diet / Towards a better understanding of CB2 receptor action?**” (Αντιφλεγμονώδη κανναβινοειδή στη



διατροφή: Προς μια καλύτερη κατανόηση της δράσης των υποδοχέων CB(2);) *Commun Integr Biol.* 2008 Jul-Sep; 1(1): 26–28.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633791/>

## Περίληψη

“Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα είναι ένα αρχαίο δίκτυο σηματοδότησης λιπιδίων το οποίο στα θηλαστικά ρυθμίζει τις νευρικές λειτουργίες, τις φλεγμονώδεις διεργασίες και εμπλέκεται στην αιτιολογία ορισμένων ασθενειών του ανθρώπινου τρόπου ζωής, όπως η Νόσος του Crohn, η αθηροσκλήρωση και η οστεοαρθρίτιδα. Το σύστημα είναι σε θέση να ρυθμίσει τα προς τα κάτω (*downregulate*, να κατευνάσει δηλαδή) τα σχετικά με το στρες σήματα τα οποία οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή και ορισμένους τύπους πόνου, αλλά επίσης εμπλέκεται στην πρόκληση συμπτωμάτων που σχετίζονται με φλεγμονές, ανάλογα με το φυσιολογικό πλαίσιο. Ο υποδοχέας κανναβινοειδούς τύπου 2 (CB2), ο οποίος σε αντίθεση με τον υποδοχέα CB1 δεν επάγει κεντρικές παρενέργειες, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ελπιδοφόρος θεραπευτικός στόχος. Ενώ οι ανταγωνιστές υποδοχέα CB1 / αντίστροφοι αγωνιστές έχουν θεραπευτική αξία, επίσης και τα προσδέματα τους υποδοχέα CB2 που περιλαμβάνουν αγωνιστές είναι φαρμακολογικού ενδιαφέροντος. Αν και το ενδοκανναβινοειδές σύστημα είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης και του μεταβολισμού (κυρίως μέσω των υποδοχέων CB1), μέχρι στιγμής δεν υπήρχε άμεση σύνδεση μεταξύ της πρόσληψης τροφής και της ενεργοποίησης του υποδοχέα κανναβινοειδών. Το πρόσφατο εύρημα μας ότι το βήτα-καρβοφυλλένιο, ένα πανταχού παρόν λιπόφιλο φυσικό φυτικό προϊόν, επιλεκτικά δεσμεύεται στον υποδοχέα CB2 και δρα ως πλήρης αγωνιστής είναι απροσδόκητο. Ίσως ακόμη πιο απροσδόκητο είναι ότι η χορήγηση από το στόμα αυτής της διαιτητικής ένωσης ασκεί ισχυρά αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε ποντίκια άγριου τύπου αλλά όχι σε ποντίκια με *knockout* υποδοχέα CB2 (*Cnr2*<sup>-/-</sup>). Όπως και άλλοι συνδέτες CB2, το βήτα-καρβοφυλλένιο αναστέλλει τις οδούς που προκαλούνται από την ενεργοποίηση του συμπλόκου υποδοχέα CD14/TLR4/MD2 που μοιάζει με διοξειδίο, το οποίο τυπικά οδηγεί στην έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1β, IL-6, IL-8 και TNFα) και προάγει ανοσοαπόκριση TH1. Σε αυτή την προσθήκη, η εξαρτώμενη από υποδοχέα CB2 επίδραση του βήτα-καρβοφυλλένιου στην ενεργοποιημένη με LPS ενεργοποίηση των κινασών Erk1/2 και JNK1/2 συζητείται περαιτέρω σε σχέση με την πιθανότητα ότι αμφότεροι οι αντίστροφοι αγωνιστές και αγωνιστές CB2, ανεξάρτητα από τους G- πρωτεϊνική σηματοδότηση, μπορεί να παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση των MAPK από LPS, με αποτέλεσμα την αναστολή της έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών και την εξασθένιση της φλεγμονής”.

\* Lafourcade M et al., 2011 (ό.π.)

\* Notarnicola M, Tutino V, De Nunzio V, Dituri F, Caruso MG, Giannelli G “**Dietary ω-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibit Tumor Growth in Transgenic ApcMin/+ Mice, Correlating with CB1 Receptor Up-Regulation**” (Τα διαιτητικά ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν την αύξηση των όγκων σε διαγονιδιακά ποντίκια ApcMin/+,

που συσχετίζονται με την αναβάθμιση του υποδοχέα CB1) *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 24;18(3).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245562>

### Περίληψη

“Μεσογειακά συστατικά διατροφής, όπως το ελαιόλαδο και ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω-3 PUFAs), μπορούν να σταματούν την κυτταρική ανάπτυξη και να προάγουν την απόπτωση των κυττάρων. Πρόσφατα, το ελαιόλαδο αποδείχθηκε ότι ρυθμίζει την έκφραση γονιδίου υποδοχέα κανναβινοειδούς (CB1) τύπου 1 τόσο σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου όσο και σε κόλον του αρουραίου. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση μιας πιθανής σχέσης μεταξύ του ελαιολάδου και των επιδράσεων των ω-3 PUFAs και της έκφρασης του υποδοχέα CB1 τόσο στον εντερικό όσο και στον λιπώδη ιστό των ποντικών *ArcMin/+*. Για να επιβεβαιωθεί ο ρόλος του υποδοχέα CB1 ως αρνητικού διαμορφωτή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον καρκίνο στο ανθρώπινο κόλον, η έκφραση του γονιδίου του υποδοχέα CB1 ανιχνεύθηκε επίσης στον ιστό του όγκου και στον περιβάλλοντα φυσιολογικό βλεννογόνο των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο (*colorectal cancer, CRC*). Τα διαιτητικά ω-3 PUFAs αναστέλλουν σημαντικά την ανάπτυξη εντερικού πολύποδα σε ποντικούς, συσχετίζοντας με την επαγωγή έκφρασης γονιδίου υποδοχέα CB1 και πρωτεΐνης. Η προς τα άνω ρύθμιση (*up-regulation*) του γονιδίου του υποδοχέα CB1 ανιχνεύθηκε επίσης στον λιπώδη ιστό, υποδεικνύοντας στενή επικοινωνία μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του περιβάλλοντος του. Η επαγωγή του υποδοχέα CB1 του ιστού συνδέθηκε με ταυτόχρονη αδρανοποίηση της οδού *Wnt/β-κατενίνης*. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική μείωση των επιπέδων έκφρασης γονιδίου CB1 υποδοχέα σε ιστό καρκίνου σε σύγκριση με τον φυσιολογικό βλεννογόνο που περιβάλλει τους ασθενείς με CRC, επιβεβαιώνοντας ότι στον καρκίνο η ‘προστατευτική’ δράση του υποδοχέα CB1 έχει χαθεί”.

\* Mohammad Abdur Rashid, Masanori Katakura, Giorgi Kharebava, Karl Kevala, Hee-Yong Kim “***N-Docosahexaenoylethanolamine is a potent neurogenic factor for neural stem cell differentiation***” (Το N-εικονοεξανουΐλ-αιθανολαμίδιο είναι ένας ισχυρός νευρογενής παράγοντας για τη διαφοροποίηση των νευρικών βλαστικών κυττάρων) *J Neurochem.* 2013 Jun; 125(6): 869–884.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775276/>

### Περίληψη

“Το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (*docosahexaenoic acid, DHA*) έχει αποδειχθεί ότι προάγει νευρωνική διαφοροποίηση νευρικών βλαστοκυττάρων (*neural stem cells, NSCs*) *in vivo* και *in vitro*. Προηγουμένως, διαπιστώσαμε ότι το N-εικονοεξανουΐλ-αιθανολαμίδιο (*synaptamide*), ένας ενδογενής μεταβολίτης DHA με δομή τύπου ενδοκανναβινοειδούς, προάγει την ανάπτυξη νευριτών, συναπτογένεση και συναπτική λειτουργία. Σε αυτή τη μελέτη, καταδεικνύουμε ότι το *synaptamide* προκαλεί ισχυρή διαφοροποίηση νευρώνων των NSCs. Οι διαφοροποιητικές NSCs ήταν σε θέση να συνθέσουν *synaptamide* από DHA. Η θεραπεία των NSCs με *synaptamide* σε χαμηλές νανομοριακές

συγκεντρώσεις αύξησε σημαντικά τον αριθμό των MAP2 και Tuj-1 θετικών νευρώνων με συνακόλουθη επαγωγή φωσφορυλίωσης PKA/CREB. Αντιστρόφως, οι αναστολείς PKA ή η κατακράτηση PKA καταργούν την επαγόμενη από *synaptamide* νευρωνική διαφοροποίηση των NSC. Το URB597, ένας αναστολέας υδρολάσης αμιδίου λιπαρού οξέος, αύξησε το επίπεδο του *synaptamide* που προέρχεται από DHA και ενίσχυσε περαιτέρω την νευρωνική διαφοροποίηση των NSC που επάγεται από DHA ή το *synaptamide*. Παρομοίως, τα NSCs που ελήφθησαν από υδρολάσης αμιδίου λιπαρού οξέος (*fatty acid amide hydrolase, FAAH*) ποντίκια KO εμφάνισαν μεγαλύτερη ικανότητα να επάγουν νευρωνική διαφοροποίηση σε απόκριση σε DHA ή σε *synaptamide* σε σύγκριση με NSCs των άγριου τύπου. Ούτε το *synaptamide* ούτε το DHA επηρέασαν τη διαφοροποίηση του NSC σε θετικά κύτταρα GFAP. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το ενδογενώς παραγόμενο *synaptamide* είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής για νευρογενή διαφοροποίηση των NSCs που δρουν μέσω ενεργοποίησης PKA/CREB”.

\* Wood JT, Williams JS, Pandarinathan L, Janero DR, Lammi-Keefe CJ, Makriyannis A “**Dietary docosahexaenoic acid supplementation alters select physiological endocannabinoid-system metabolites in brain and plasma**” (Η συμπλήρωση διατροφικού εικοσιδιεξαενοϊκού οξέος μεταβάλλει επιλεγμένους φυσιολογικούς μεταβολίτες του ενδοκανναβανοειδούς συστήματος στον εγκέφαλο και στο πλάσμα) *J Lipid Res.* 2010 Jun;51(6):1416-23.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071693>

### Περίληψη

“Ο ενδοκανναβινοειδής μεταβολίτης αποτελείται από μία αναπτυσσόμενη (παθο)φυσιολογικώς σημαντική οικογένεια λιπιδίων σηματοδότησης που παράγονται από λιπαρά οξέα. Η δίαιτα είναι μια σημαντική πηγή υποστρώματος λιπαρών οξέων για τη βιοσύνθεση των ενδοκανναβινοειδών των θηλαστικών. Το κύριο PUFA μακράς αλυσίδας που βρίσκεται στον εγκέφαλο των θηλαστικών, το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (*docosahexaenoic acid, DHA*), υποστηρίζει τη νευρολογική λειτουργία, την ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς και τη γενική υγεία. Ο βαθμός στον οποίο η διατροφική συμπλήρωση DHA επηρεάζει τους μεταβολίτες που σχετίζονται με ενδοκανναβινοειδή στον εγκέφαλο, στο πλαίσιο του κυκλοφορούντος ενδοκανναβανοειδούς προφίλ, είναι επί του παρόντος άγνωστη. Αναφέρουμε την πρώτη λιπιδομική ανάλυση οξείας επίδρασης διατροφικής συμπλήρωσης DHA διάρκειας 2 εβδομάδων στην φυσιολογική κατάσταση 15 λιπαρού οξέως, η N-ακυλαιθανολαμίνης και γλυκερολικού εστέρα ενδοκανναβινοειδούς μεταβολιμίου συστατικών στο πλάσμα και τον εγκέφαλο ποντικού. Η πλούσια σε DHA διατροφή αξιοσημείωτα ανεβάζει DHA, εικοσαπεντανοϊκό οξύ, 2-εικοσαπεντανοϋλγλυκερόλη (*2-eicosapentanoylglycerol, EPG*) και εικονοεξανοϋλαιθανολαμίδιο και στα δύο διαμερίσματα. Η ενίσχυση του διατροφικού DHA επηρέασε γενικά τη σύνθεση των μεταβολιτών N-ακυλ-αιθανολαμίνης και εστέρα γλυκερόλης για να ευνοήσει τα εικοσιδιεξαενοϊκά και τα εικοσαπεντανοϊκά έναντι των αραχιδονυλο (*arachidonoyl*) και ολεοϋλο (*oleoyl*) ομόλογα τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο πλάσμα.



Η μεγαλύτερη συνολική απόκριση του ενδοκανναβινοειδούς μεταβολισμού στο πλάσμα έναντι του εγκεφάλου μπορεί να αντικατοπτρίζει μια πιο οριοθετημένη περιοχή ομοιοστατικής απόκρισης των λιπιδίων του εγκεφάλου σε συμπληρωματική διατροφή DHA. Η ικανότητα της βραχυπρόθεσμης ενίσχυσης της DHA να τροποποιεί τα επιλεγμένα συστατικά των φυσιολογικών μεταβολισμών ενδοκανναβινοειδών του εγκεφάλου και του πλάσματος φέρει μεταβολικές και θεραπευτικές επιπτώσεις”.

\* Yamada D, Takeo J, Koppensteiner P, Wada K, Sekiguchi M “**Modulation of fear memory by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors**” (Ρύθμιση της μνήμης φόβου από διαιτητικά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μέσω κανναβινοειδών υποδοχέων) *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jul;39(8):1852-60. doi: 10.1038/npp.2014.32. Epub 2014 Feb 12.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518289>

### Περίληψη

“Αν και ο υποκείμενος μηχανισμός παραμένει άγνωστος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη του πολυακόρεστου λιπαρού οξέος μακράς αλυσίδας (*polyunsaturated fatty acid, PUFA*) για ασθενείς με διαταραχές άγχους. Ο αυξημένος φόβος πιστεύεται ότι συμβάλλει στην παθογένεση συγκεκριμένων διαταραχών άγχους. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογήσει εάν η διατροφική αναλογία n-3 προς n-6 PUFA (3:6) επηρεάζει τη μνήμη του φόβου. Για το σκοπό αυτό εξετάστηκαν οι επιδράσεις διαφόρων αναλογιών 3:6 στη φόρμουλα μνήμης σε ποντίκια χρησιμοποιώντας κλινική ρύθμιση του φόβου και οι επιδράσεις από αυτές τις δίαιτες στην κεντρική συναπτική μετάδοση εξετάστηκαν για να διασαφηνιστεί ο μηχανισμός δράσης του PUFA. Διαπιστώσαμε ότι η μνήμη φόβου συσχετίζεται αρνητικά με τις αναλογίες των διαιτητικών, ορών και εγκεφάλου 3:6 σε ποντίκια. Η χαμηλή μνήμη φόβου στα ποντίκια που τράφηκαν με υψηλή διατροφή λόγου 3:6 αυξήθηκε από τον κανναβινοειδή ανταγωνιστή του υποδοχέα CB1 *rimonabant*, φθάνοντας σε ένα επίπεδο που παρατηρήθηκε σε ποντίκια που έλαβαν τροφή με χαμηλή αναλογία λόγου 3:6. Η ευαισθησία αγωνιστή του υποδοχέα CB1 ενισχύθηκε στον πυρήνα των αμυγδαλών (BLA) των ποντικών που έλαβαν τροφή με υψηλή αναλογία 3:6, σε σύγκριση με αυτή των ποντικών που έλαβαν τροφή με χαμηλή αναλογία 3:6. Παρόμοια ενίσχυση προκλήθηκε από τη φαρμακολογική απομάκρυνση της χοληστερόλης στη νευρωνική μεμβράνη από φέτες εγκεφάλου από ποντικούς που έλαβαν τροφή με χαμηλή αναλογία 3:6. Η βραχυχρόνια συναπτική πλαστικότητα με τη μεσολάβηση του υποδοχέα CB1 διευκολύνθηκε σε πυραμιδικούς νευρώνες του BLA σε ποντίκια που έλαβαν τροφή με υψηλή αναλογία 3:6. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η αναλογία των n-3 προς n-6 PUFA είναι ένας παράγοντας που ρυθμίζει τη μνήμη φόβου μέσω κανναβινοειδών υποδοχέων CB1”.