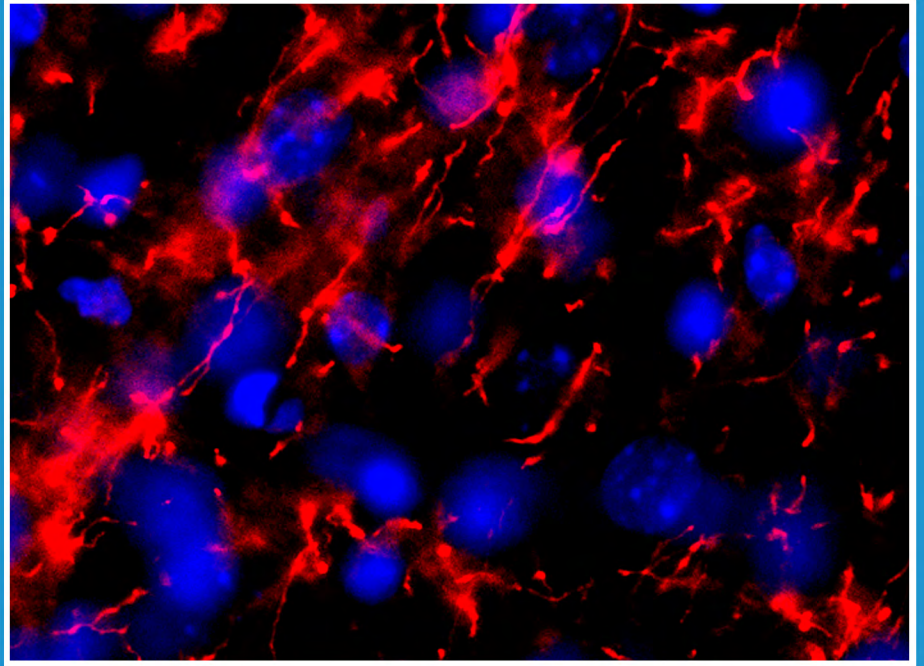


Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Immunofluorescencia de Receptor Cannabinoide Tipo I (CB1) en corteza cerebral (en rojo).

Contenidos de este número:

ARTÍCULO ORIGINAL

- Biomarcadores, microbioma intestinal y reproducción.
Dra. Gabriela Gutiérrez

REVISIÓN

- Endocannabinoides y sistema endócrino.
Dra. S. Belingeri, Dra. A. Paganelli y Dra. L. Caltana

ANÁLISIS CRÍTICO POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- Deconstruyendo un síndrome: información genómica sobre el SOP. Mecanismos Causales y Clasificación.
Dra. Sandra de Mayo - Dra. Gloria Cerrone

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Impacto cardiovascular y tratamiento para osteoporosis.

COMENTARIO

- Guías de endometriosis.
Dr. Juan José Etchepareborda

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



AFILIADA A LA INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY (ISGE) Y A LA FEDERACIÓN LATINA DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA (FLEG)

Año 30 • Volumen XXX • N° 1 • Enero - junio de 2023 • ISSN 1515-8845 (impresa) ISSN 2469-0252 (en línea)

COMISIÓN DIRECTIVA 2023

Presidente: **Prof. Dr. Natalio Kuperman**

Vicepresidente: **Prof. Dr. Manuel Nöling**

COMITÉ EDITORIAL

Directora:

Dra. Dalhia Abramovich, Bioquímica y Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente del CONICET, Laboratorio de Estudios de la Fisiopatología Ovárica, IBYME-CONICET.

Secretaría:

Dra. Mariela Bilotas, Doctora en Ciencias Biológicas Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Investigadora Adjunta del Comité nacional de Ciencia y Tecnología (CONICET), Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) – Comité nacional de Ciencia y Tecnología (CONICET). CABA. Argentina.

Integrantes:

Dra. Yanina Azas, Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción.

Especialista en Medicina Reproductiva. Equipo Fertilidad del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Argentina. Staff Centro de Estudios en Genética y Reproducción (CEGYR). CABA, Argentina.

Dra. Ana Guadalupe Rolo

Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Epidemiología y Salud Pública Instituto nacional de Estadísticas (INE) "Dr. Juan H. Jara", Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina. Médica de Planta Hospital Francisco López Lima, General Roca, Río Negro. Argentina.

Fellowship American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG).

Dra. Judith Setton, Médica Especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Dr. Sebastian Irico Doctor en Medicina y Cirugía.

Especialista en Tocoginecología Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Argentina. Mastólogo Sociedad Argentina de Mastología. CABA. Argentina.

Ginecólogo Oncólogo Asociación Argentina de Controversias en Ginecología y Obstetricia (AAGO). Argentina.

Prof. Titular 1ra Cátedra de Clínica Ginecológica. Hospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Argentina.

Editor propietario:

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - SAEGRE

Domicilio:

Viamonte 2660, piso 6°, ofic. D (C1056ABR), CABA, Argentina

Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor:

Exp. N° 14961376. ISSN 1515-8845 (impresa)

ISSN 2469-0252 (en línea)

Periodicidad:

semestral

Cuerpo editorial:

Producción y Comercialización:

SAEGRE

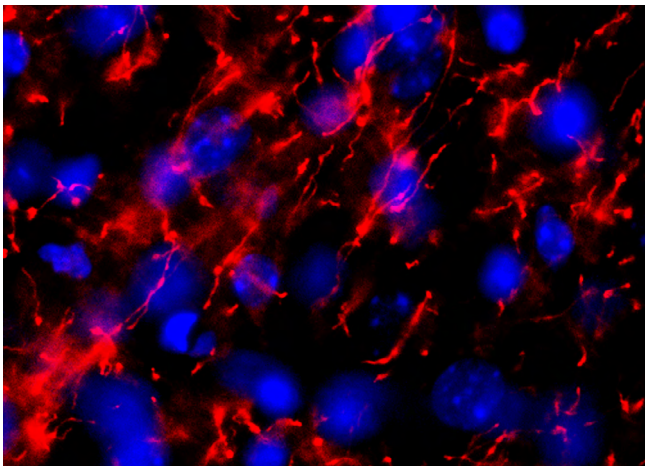
Diseño gráfico:

Glicela Díaz

Año 30 • Volumen XXX • N° 1 • Enero - junio de 2023

Tapa

Inmunofluorescencia de Receptor Cannabinoide Tipo 1 (CB1) en corteza cerebral (en rojo). En azul tinción nuclear con Hoechst. Gentileza Dra. Prof. Laura Caltana. Instituto de Biología Celular y Neurociencias IBCN Dr. Prof. De Robertis. Facultad de Medicina. UBA.



Directores de Cursos Bianuales

Curso Superior Buenos Aires

Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Karina Tozzi, Dra. Sandra Demayo, Dra. Valeria Servetti

Curso Superior Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Viviana Mesch, Dra. Mercedes Lasaga, Dr. Domingo Mugnolo

Directores de Cursos Anuales

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Mendoza

Dra. Lorena Giannoni, Dra. Yamile Mocarbel, Dra. Sonia García, Dra. Sara Papa, Dra. Fabiana Sayegh

Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Karina Sternberg, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

I Curso Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva - Santa Fe

Prof. Dr. Manuel Nölting, Dra. María Franchina, Dra. Delia Ostera, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Soledad Belingeri

I Curso Internacional Universitario Anual en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Prof. Dr. Manuel Nölting, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dra. Sandra Demayo

Coordinadores de Cursos Bianuales

Buenos Aires

Dra. Silvana Perez Andrada, Dra. Cecilia López Screnci, Dra. Yanina Azas Córdoba, Dra. Vanina Drappa, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Solange Cieri

Coordinadores de Cursos Anuales

Mendoza

Dra. Agustina Piacentini, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Leticia Ojeda, Dra. Raquel Martín

Patagonia

Dra. Guadalupe Rolo, Dra. Ana Ferrer

Santa Fe

Dr. Martín Rotella, Dra. Carolina Simonet, Dra. Fernanda Lamuraglia

Curso Universitario Internacional

Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Bárbara Seybold, Dra. Mercedes Lasaga, Dra. Carolina Simonet

Comité de Certificación y Recertificación

Dra. María Fernanda González de Chazal, Dra. Estela D Isa, Dra. Gisella Di Pietro, Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. María Belén Pérez Lana, Dra. Corolina Yulán

Miembros:

Dra. María Fernanda González de Chazal, Prof. Dr. Manuel Nölting

Comité de Comunicación Institucional

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Prof. Dra. Blanca Campostrini, Dra. Lorena Giannoni, Dra. Valeria Servetti, Dra. Fernanda González de Chazal, Dra. Yanina Azas

Directores Filiales

Filial Patagonia

Dr. Fabián Gómez Giglio, Dra. Carolina Yulan, Dra. Gisella Di Pietro

Filial NOA

Dr. Adrián Char

Filial Litoral

Dra. Graciela López, Dra. Mariana Degani

Filial Centro

Dra. María José Iturria, Dra. Delia Ostera, Dra. Sandra Antista

Filial Cuyo. Sede San Juan

A definir

Filial Córdoba

Prof. Dr. Natalio Kuperman, Dr. José Sad

Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva

Viamonte 2660, piso 6º, ofic. D (C1056ABR), (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: (5411) 4961-0290. Email: saegre@saegre.org.ar. Sitio web: www.saegre.org.ar Esta publicación ha sido seleccionada y será indizada para la base de datos LILACS - Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud de publicaciones científicas y la base de datos BINACIS - Bibliografía Nacional en Ciencias de la Salud de Argentina. Estas bases de datos están accesibles desde el sitio de la Biblioteca Virtual en Salud de Argentina en: <http://www.bvs.org.ar> y a nivel regional en el sitio: <http://www.bireme.br>



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NonCommercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.

ÍNDICE

TRABAJO ORIGINAL

- Nuevos biomarcadores asociados a alteraciones en el microbioma intestinal que impactan en el resultado reproductivo 7
María A. Azpiroz, Soledada Mayol, Lucila Orguilia, Maripaz Guerrero Jimenez, Alejandro Malpartida, Florencia Cerimedo, Gabriela Gutiérrez

REVISIÓN

- Endocannabinoides y Sistema Endócrino 14
Maria S. Belingeri, Alejandra R. Paganelli, Laura R. Caltana

ANÁLISIS CRÍTICOS POR EXPERTOS DE TRABAJOS SELECCIONADOS

- Deconstruyendo un síndrome: información genómica sobre el SOP. Mecanismos Causales y Clasificación. 21
Matthew Dapas, and Andrea Dunaif
Comentarios: Sandra De Mayo, Gloria Edith Cerrone

NOVEDAD BIBLIOGRÁFICA

- Evidence for the cardiovascular effects of osteoporosis treatments in randomized trials of post-menopausal women: A systematic review and Bayesian network meta-analysis 35
Alexander H. Seeto, Mina Tadrous, Abadi K. Gebre, Joshua R. Lewis, Howard A. Fink, Peter R. Ebeling, Alexander J. Rodríguez

COMENTARIO

- Comentarios a las Guías ESHRE para el manejo de mujeres con Endometriosis 2022 37
Juan José Etchepareborda

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

- *New biomarkers associated with alterations in the gut microbiome that impact outcomereproductive* 7
María A. Azpiroz, Soledada Mayol, Lucila Orguilia, Maripaz Guerrero Jimenez, Alejandro Malpartida, Florencia Cerimedo, Gabriela Gutiérrez

REVIEW

- *Endocannabinoids and Endocrine System* 14
Maria S. Belingeri, Alejandra R. Paganelli, Laura R. Caltana

CRITICAL ANALYSIS OF SELECTED ARTICLES: EXPERTS OPINIONS

- *Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification* 21
Matthew Dapas, and Andrea Dunaif

NOVEL ARTICLE

- *Evidence for the cardiovascular effects of osteoporosis treatments in randomized trials of post-menopausal women: A systematic review and Bayesian network meta-analysis* 35
Alexander H. Seeto, Mina Tadrous, Abadi K. Gebre, Joshua R. Lewis, Howard A. Fink, Peter R. Ebeling, Alexander J. Rodríguez

COMMENT

- *ESHRE guideline: endometriosis - Human Reproduction Open, pp. 1-26, 2022* 37
Juan José Etchepareborda

Endocannabinoides y Sistema Endócrino

Endocannabinoids and Endocrine System

Maria S. Belingeri^{1,3}, Alejandra R. Paganelli^{1,2}, Laura R. Caltana^{1,2}.

¹ Departamento de Histología, Embriología, Biología Celular y Genética. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

³ Sección de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Agudos José María Penna, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: M. Soledad Belingeri. E-mail: mbelingeri@fmed.uba.ar - Paraguay 2155, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

Son conocidas las propiedades medicinales de la planta de cannabis a nivel mundial así como los efectos de sus derivados sintéticos en la terapéutica de diferentes enfermedades. En los países donde el consumo medicinal ha sido legalizado su utilidad en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central ha generado amplios beneficios en los pacientes. En las últimas décadas ha tomado relevancia su efecto paliativo del dolor crónico en pacientes con patologías oncológicas o degenerativas y sus beneficios antiproliferativos e inmunomoduladores.

El sistema endocannabinoide está representado por ligandos endógenos, derivados de ácidos grasos, que tienen efectos sobre receptores expresados en distintas localizaciones del organismo. En el transcurso de los años se han descrito múltiples sitios target entre ellos los órganos del sistema endócrino. A pesar de estos avances sigue siendo un desafío determinar con certeza los efectos, la titulación de la dosis terapéutica para cada individuo y la detección de ligandos sintéticos agonistas y antagonistas selectivos para los diferentes receptores.

En esta revisión describiremos los aspectos generales del sistema endocannabinoide y sus efectos sobre los órganos endócrinos haciendo foco en las implicancias sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, el tejido adiposo y la función reproductiva.

Palabras Claves: sistema cannabinoide, endocannabinoides, sistema endocrino, diabetes, reproducción.

Abstract

The medicinal properties of the cannabis plant are known worldwide as well as the effects of its synthetic derivatives in the therapeutics of different diseases. In countries where medicinal consumption has been legalized, its usefulness in the treatment of diseases of the central nervous system has generated extensive benefits in patients. In recent decades, its palliative effect of chronic pain in patients with oncological or degenerative pathologies and its antiproliferative and immunomodulating benefits have become relevant.

The endocannabinoid system is represented by endogenous ligands, derived from fatty acids, which have effects on receptors expressed in different locations of the body. Over the years, multiple target sites have been described, including the organs of the endocrine system. Despite these advances, it remains a challenge to determine with certainty the effects, the therapeutic dose for each individual and the detection of synthetic ligands agonists and selective antagonists for the different receptors.

In this review we will describe the general aspects of the endocannabinoid system and its effects on endocrine organs, focusing on the implications for carbohydrate metabolism, adipose tissue and reproductive function.

Key Words: cannabinoid system, endocannabinoids, endocrine system, diabetes, reproduction.

La historia del Cannabis

El uso de cannabis se ha utilizado por sus supuestas propiedades curativas durante milenios. El primer caso documentado se originó en el oeste de China y se remonta al año 2800 AC. Las indicaciones terapéuticas del cannabis también aparecen en los textos hindúes, asirios, griegos y romanos. Estos mencionan que el cannabis se utilizaba para tratar una amplia gama de diferentes problemas de salud, como la artritis, la depresión, la amenorrea, la inflamación, el dolor, la falta de apetito y el asma.

En el Imperio Romano, el uso médico, por las propiedades antiinflamatorias del cannabis fue mencionado, por Plinio el Viejo, Dioscórides y Galeno aunque sólo este último discutió los efectos psicoactivos^{1,2}.

El uso recreativo del cannabis se refiere al consumo de la planta con fines de entretenimiento y aunque se ha legalizado en algunos países en otros sigue siendo ilegal. Además, el uso excesivo o prolongado de cannabis puede tener efectos negativos en la salud, como problemas de memoria a corto plazo, dificultad para concentrarse y problemas de coordinación. También hay preocupación acerca de los efectos a largo plazo del consumo de cannabis en el cerebro y el desarrollo cognitivo, especialmente en adolescentes y jóvenes adultos en desarrollo.

Se conoce como cannabinoides a los compuestos derivados del cannabis. En la actualidad se han aislado más de 100 cannabinoides. Los dos compuestos más significativos son el **cannabidiol (CBD)** y el **Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)**. El CBD se aisló por primera vez de la marihuana en 1940 y la estructura del principal fitocanabinoide psicoactivo, el THC, fue determinada en Israel por Mechoulam y Gaoni en 1964. El descubrimiento de los efectos sobre el sistema nervioso de estos compuestos impulsó la exploración de un nuevo sistema receptor endógeno, el sistema endocannabinoide³.

Posteriormente, Devane y colaboradores caracterizaron un primer **receptor cannabinoide (CB1R)** en cerebros de ratas y humanos. Solo 4 años después se aisló, la araquidonoiletanolamida (AEA) también denominada anandamida, endocannabinoide derivado del ácido araquidónico agonista del CB1R^{4,5}.

Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide está compuesto por los **endocannabinoides (eCBs)**, sus receptores diana, las enzimas de síntesis y metabolismo asociadas y las proteínas transportadoras. Se conocen bien dos receptores diana: los CB1R, que están altamente

expresados en varias regiones del cerebro y juegan un papel importante en la fisiología como neuromoduladores, y los CB2R, que se expresan principalmente en las células del sistema inmune⁶.

Los cannabinoides fueron originalmente llamados así debido a su relación con el cannabis y sus propiedades cannabimiméticas. Ambos receptores, CB1R y CB2R, son receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) que inhiben la acumulación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) dentro de las células mediante su proteína G Gi/o asociada. El CB1R tiene un ligando endógeno, la **anandamida (AEA)**, que fue el primer eCB aislado, seguido de otros como **2-araquidonoil glicerol (2-AG)**, que es el más prevalente en el cerebro.

La importancia fisiológica del sistema eCB radica en su función como neuromoduladores de la actividad sináptica, actuando como mensajeros retrógrados a nivel de los CB1R presinápticos. Los eCBs se han identificado como factores desencadenantes de la plasticidad a corto y largo plazo en las sinapsis a través del cerebro, debido a la expresión ubicua de CB1R.

Los eCBs son generalmente considerados como señalizadores retrógrados. Se liberan a nivel post-sináptico y cruzan la hendidura sináptica en la dirección inversa a la transmisión normal, activando los CB1R en los terminales nerviosos presinápticos y los CB2R postsinápticos.

El sistema eCB en el cerebro regula principalmente la comunicación sináptica y funciones biológicas como apetito, ansiedad, aprendizaje, memoria, el crecimiento y desarrollo, a través de una serie de acciones en todo el sistema nervioso⁶.

La naturaleza lipídica de los endocannabinoides les permite difundir a través de las membranas y por lo tanto activar sus receptores mediando efectos autócrinos o actuando en otras células target (parácrino o endócrino). La modulación de su efecto va a estar dada por el control de síntesis, liberación, recaptación y metabolización enzimática mediada por las enzimas **FAAH (Ácido Graso Amida Hidrolasa)** y **2-AG (Monoacilglicerol Lipasa)**. Esta característica les permite funcionar en el sistema nervioso central con un efecto neuromodulador siendo el proceso de recaptación el mayor punto de control del efecto cannabinoide.

Además de los receptores cannabinoides CB1R y CB2R, hay otros receptores que también han sido descubiertos y estudiados, aunque su relación con el sistema cannabinoide es menos clara. Algunos de estos receptores incluyen: TRPV1 (Receptor Transitorio de Potencial Vaniloide 1), GPR55 (Receptor Acoplado a Proteína G55), GPR18, GPR119.

Aunque estos receptores cannabinoides son menos conocidos, se cree que tienen un papel importante en la regulación de la inflamación, el dolor, la temperatura corporal, el apetito y la glucemia.

Fitocannabinoides

Las distintas variedades de la planta *Cannabis* contiene aproximadamente 400 compuestos químicos distintos, entre ellos, más de 90 son fitocannabinoides, que son componentes terpenofenólicos C21 o C22 (con formas carboxiladas). Los fitocannabinoides más abundantes son el Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Otros fitocannabinoides importantes son el cannabigerol (CBG) y el cannabicromeno (CBC)⁷.

El CBD es uno de los cannabinoides presentes en la planta de cannabis que ha sido objeto de numerosos estudios científicos debido a sus posibles beneficios terapéuticos. Aunque el THC es el cannabinoide conocido por su efecto psicoactivo, el CBD no tiene efectos psicoactivos y se cree que puede tener un perfil de seguridad más favorable. El CBD ha sido estudiado en el tratamiento de trastornos de ansiedad, epilepsia, dolor crónico, adicción y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, es importante mencionar que estos estudios son principalmente en animales o en pequeñas muestras de humanos y se necesitan más estudios clínicos controlados y a gran escala para entender completamente las propiedades terapéuticas del CBD y su seguridad y eficacia en el tratamiento de diferentes afecciones médicas.

Cannabis Medicinal en Argentina

En Argentina, la Ley 27.350 del 2017 y reglamentada en 2020 regula el uso medicinal y científico del cannabis. Según esta ley, el cannabis medicinal y científico puede ser producido, distribuido y dispensado solo por el Estado. Además, los pacientes deben recibir una receta de un médico especialista y registrarse en el Registro Nacional de Usuarios de Cannabis Medicinal (Reprocan)^{8,9}.

Esta ley se logró sancionar gracias al trabajo e incentivo de distintas organizaciones como CAMEDA (Cannabis Medicinal de Argentina,) cuyo objetivo es promover la regulación y el uso terapéutico de la marihuana, así como fomentar la investigación y el desarrollo en este campo y por otro lado, Mamá Cultiva, una organización de pacientes y familiares que buscan el acceso a la marihuana medicinal en Argentina. Se dedican a la educación y el apoyo a pacientes y familiares en el uso de la marihuana medicinal y a la promoción de la regulación de su uso terapéutico en el país.

Ambas organizaciones trabajan juntas para promover el acceso a la marihuana medicinal en Argentina, a través de la educación, la investigación y la promoción de la regulación de su uso terapéutico¹⁰.

Endocannabinoides (eCBs) y Sistema Endócrino

El sistema eCB presenta una amplia expresión en el sistema nervioso donde estos compuestos participan regulando la respuesta al stress, balance homeostático, nocicepción, neuroprotección y memoria pero también ha tomado relevancia su rol en la respuesta inmune e inflamatoria, en el aparato cardiovascular y respiratorio, sus efectos antitumorales y en órganos del sistema endócrino¹¹.

El CB1R es el principal receptor identificado para cannabinoides exógenos y endógenos en el SNC incluidos los núcleos hipotalámicos preóptico y paraventricular. Estos centros medían importantes funciones neuroendocrinas sugiriendo que la expresión de CBRs involucra la participación de los eCBs en el control de la síntesis y liberación de diferentes hormonas.

La activación de CB1R puede disminuir la liberación de glutamato y aumentar la de GABA en los núcleos supraóptico y paraventricular. El GABA es un neurotransmisor con efectos predominantemente inhibitorios sobre el eje hipotálamo hipofisario. Este hallazgo permite otorgar al sistema eCB un rol modulador neuroendocrino y como consecuencia de la función de glándulas periféricas reguladas por el eje hipotálamo hipofisario^{11,21}.

A nivel hipofisario en modelos animales se ha descrito la expresión de CB1R en ambos lóbulos hipofisarios a predominio adenohipófisis en células lactotropas, gonadotropas y tiotropas¹². Esto difiere de lo descrito en humanos donde la mayor marcación se ha detectado en células corticotropas, somatotropas y un bajo porcentaje de lactotropas con nula marcación en gonadotropas, tiotropas y neurohipófisis. Esta marcación se encuentra aumentada en tumores hipofisarios secretores de ACTH, GH y PRL demostrándose mayor secreción de eCBs y expresión de CB1R en células tumorales hipofisarias comparadas con normales. Esto proporciona perspectivas terapéuticas antitumorales relacionadas a las propiedades antiproliferativas de los cannabinoides y probabilidad de respuesta de tumores hipofisarios. En adenomas hipofisarios no funcionantes se identificó inmunomarcación positiva para CBR pero no se ha demostrado efecto antiproliferativo¹³.

En relación al eje adrenal hay datos controvertidos.

Si bien algunos autores han demostrado en modelos animales que agonistas CB1R aumentan las concentraciones de CRH en neuronas del núcleo paraventricular con consecuente aumento de las concentraciones de ACTH y cortisol otros demostraron que esto ocurre cuando se utilizan Antagonistas de dicho receptor desencadenando respuestas de ansiedad y stress. Los glucocorticoides per se también pueden estimular la síntesis y liberación de endocannabinoides en el hipotálamo por mecanismos que involucran la vía de la fosfolipasa C planteando la posibilidad de mecanismos de feed-back entre eCBs y eje adrenal. Aunque estudios más recientes demostraron que el efecto cannabinoide sobre el eje adrenal es a favor de inhibir el tono CRH-ACTH teniendo propiedades anti stress^{14,15}. Entender el sistema endocannabinoide como modulador de órganos endócrinos implica comprender que este efecto depende del tipo celular involucrado y las condiciones experimentales a las que es sometido.

Sobre el **eje somatotropo** la literatura reporta que los cannabinoides median efecto inhibitorio de la secreción de GHRH y GH. Se discute si este efecto es sólo hipotalámico o hay algún mecanismo mediado sobre células somatotropas de la hipófisis y si la disminución de las concentraciones de GHRH están mediadas por un mecanismo directo sobre neuronas secretoras o si está relacionado a un aumento del tono de somatostatina sobre dichas células. En cultivos de células de adenomas productores de GH el tratamiento con agonistas CB1R mostró disminución de las concentraciones de GH¹³.

Se ha descripto también participación de la hormona ghrelina donde algunos autores postulan que habría un feed-back entre efecto CB1R y ghrelina en la modulación del apetito y el eje somatotropo¹⁶.

En el **eje tiroideo** los cannabinoides median un efecto inhibitorio. Las primeras publicaciones describen la capacidad de la cannabis de suprimir la TSH y disminuir la captación de yodo en la glándula tiroidea donde se ha descripto expresión de CB1R tanto en células foliculares como parafoliculares.

La inmunomarcación negativa para CB1R en células tirotropas hace pensar que el efecto cannabinoide en el eje tiroideo está ejercido a nivel periférico y no central sumando a que se ha descripto disminución de la síntesis de T4 y T3 luego de la administración de análogos sintéticos de THC sin evidenciar cambios en la TSH^{13,17}.

En relación a **Prolactina (PRL)** ya se ha mencionado que las células hipofisarias expresan receptores CB1 y tienen capacidad de sintetizar y secretar

endocannabinoides. Esta capacidad se mantiene tanto en lactotropas normales como en adenomas prolactínicos¹³.

Siendo el tono dopaminérgico el principal inhibidor de la secreción de PRL y el serotoninérgico, desencadenado por la succión del pezón, como principal estímulo; el efecto modulador de los cannabinoides sobre las vías dopaminérgicas (D2) y serotoninérgicas (5HT2) permite interpretar las controversias cuando se revisa la literatura en relación a prolactina y cannabis donde algunos autores describen aumento de las concentraciones de PRL y otros han demostrado inhibición con agonistas CB1R. En grupos de individuos con consumo crónico de cannabis se ha demostrado aumento de las concentraciones de cortisol y disminución de la prolactina comparados con controles¹⁸.

El **eje gonadal** no está exento del efecto cannabinoide. Se ha descripto reducción en los niveles de LH y esteroides sexuales (estrógenos/testosterona) luego de la administración de THC. Este efecto estaría relacionado al impacto central (hipotalámico) sobre neuronas GnRH y periférico en células de Leydig y granulosa mediado por CB1R. Se discute si el aumento de GnRH está relacionado a un agonismo directo de CB1R, que se expresa en dichas neuronas o a la modulación del tono gabaérgico ejercido por los cannabinoides. En células gonadotropas de la hipófisis si bien se ha demostrado la expresión de CB1R la estimulación con agonistas no modificó las concentraciones de LH¹⁹⁻²⁰⁻²¹.

En relación a la disminución de la síntesis de testosterona y estrógenos correlaciona con el efecto central inhibitorio de GnRH-LH pero también periférico donde se relaciona con inhibición de las enzimas esteroidogénicas y disminución de la expresión de receptor LH mediado por efecto CB1R^{19-21,34,36}.

Otros efectores endócrinos del sistema eCB son los hepatocitos y macrófagos de Kupffer, células del islote de Langerhans y células del sistema Neuroendocrino Difuso (SNED) del tracto gastrointestinal. En glándulas gástricas se ha sugerido que los cannabinoides podrían modular la liberación de ghrelina contribuyendo a su efecto regulador sobre el apetito¹⁶.

Implicancias en el Metabolismo de los Hidratos de Carbono y Lípidos

“Metaobesidad” es un término acuñado hace unos años y comprende una amplia gama de condiciones con un factor común, los trastornos metabólicos, y las consecuencias que desencadenan en la salud humana. Estas enfermedades son diabetes,

obesidad (no considerada una enfermedad en muchos países), síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, cáncer y envejecimiento acelerado. Su etiología radica en relaciones complejas entre los genes y el ambiente, que en este caso está dado por un entorno obesogénico al que están expuestos los individuos actualmente en la mayoría de los países²². Este control de la expresión del genoma mediado por el ambiente y sin cambios en la secuencia del ADN, es lo que se conoce con el nombre de epigenética. Cabe destacar que cada vez hay un mayor conocimiento sobre el papel que tiene la epigenética en la salud humana. A modo de ejemplo, análisis realizados en el genoma humano y del ratón mostraron que en ratones sometidos a una dieta alta en grasas y en humanos con diabetes tipo 2, hay una desregulación de la transcripción que lleva a una pérdida preferencial de células β ²³.

Los eCBs, están involucrados en la regulación de la homeostasis energética a través de acciones coordinadas en órganos periféricos (tejido adiposo, hígado y páncreas) y cerebro (hipotálamo, cuerpo estriado ventral).

Los CB1R se expresan fundamentalmente en el SNC, regulan el apetito y la respuesta a la recompensa en el hipotálamo. A nivel periférico regulan la motilidad intestinal y la secreción de incretinas entre ellas el Péptido Símil Glucagón (GLP-1).

Si bien los eCBs están implicados en el control de la utilización de glucosa y la homeostasis energética, en algunos nichos celulares regulan la proliferación celular, migración y apoptosis. Durante el desarrollo, los eCBs influyen en el modelado final de la arquitectura de los islotes pancreáticos. En fetos de ratón y en islotes pancreáticos humanos, se demostró que las células α producen el eCB 2-AG, que estimula el reclutamiento de células β mediante la participación del CB1R. El glucagón y la insulina se producen en distintas poblaciones celulares dentro de los islotes pancreáticos de Langerhans, donde las interacciones intercelulares controlan tanto su producción como su liberación. Modificaciones de la microestructura de los islotes pancreáticos está asociada con un desbalance en la homeostasis energética y en la patogénesis de enfermedades asociadas al metabolismo de hidratos de carbono²⁴.

Algunos autores describen la expresión de CB1R en las células α , β y δ del páncreas mientras que otros observaron que en tejido humano solo hay expresión de CB1R en células β . Varios grupos han demostrado que los CB1R y las enzimas necesarias para catalizar la biosíntesis y la degradación de los eCBs 2-AG y AEA están presentes en las

células β de islotes humanos y de ratón. En la obesidad, como ocurre con dietas altas en azúcares y grasas hay un aumento de la síntesis de eCBs. La activación de CB1R en el páncreas endócrino es glucosa dependiente generando sobre las células β una inhibición de su función por un mecanismo autócrino²⁵.

Los eCBs se sintetizan a demanda en respuesta a la concentración de glucosa y el 2-AG es el eCB más abundante. Las células humanas β y los hepatocitos expresan abundante cantidad de CB1bR y esta isoforma está ausente en el cerebro. Los eCBs inducen la detención del ciclo celular y apoptosis al inhibir la cascada PI3K-AKT en varias células cancerosas. Asimismo, los eCBs influyen en la acción de la insulina a través de la regulación de la señalización del receptor de insulina en tejidos sensibles a la insulina como el músculo, el hígado y los islotes de Langerhans. De este modo, el bloqueo del CB1R inhibe la apoptosis en las células β . Investigaciones anteriores que utilizaron antagonistas de los CB1R en animales habían indicado que la mejora resultante en la acción de la insulina se debía a la pérdida de peso, pero estudios posteriores muestran una relación directa entre CB1 y los receptores de insulina. La activación del CB1R induce la muerte de las células β de manera dependiente del receptor de insulina. En los mamíferos, el número absoluto de células β refleja un equilibrio dinámico entre el crecimiento y la muerte de las células β . Una expansión inadecuada de la masa de células β para compensar el aumento de la demanda de insulina, seguida de la eventual pérdida de células β debido a la apoptosis, es un sello distintivo de la diabetes mellitus. Esto es más evidente en la diabetes mellitus tipo 1 cuando la autoinmunidad provoca la destrucción y la consiguiente pérdida de células β . Aunque la masa de células β es altamente variable en las poblaciones humanas, también se han observado disminuciones en la masa de células β debido al aumento de la apoptosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Parece existir un umbral de células β por debajo del cual se producirá hiperglucemia, y las personas obesas con diabetes mellitus tienen una masa de células β reducida debido al aumento de las tasas de apoptosis. La insulina que actúa a través de sus receptores es un factor clave de crecimiento y supervivencia en la mayoría de las células de mamíferos, incluidas las células β ²⁶.

A partir de los datos de estos estudios, el sistema eCB es una vía por la cual las células β podrían influir en su propia supervivencia y crecimiento.

Los eCBs aumentan tanto en la circulación como en el páncreas en individuos diabéticos y obesos.

Además, el aumento de las concentraciones de eCBs se asocia con mayores cantidades de DAG y menores cantidades de FAAH en las células β . Por lo tanto, en la diabetes tipo 2 al impedir la autofosforilación del receptor de la insulina en tejidos sensibles a la insulina, hay un aumento del “tono” eCB dentro de los islotes. Esto puede deberse a aumento de la síntesis de eCBs, reducción de la degradación, aumento de receptores o mayor actividad de ellos y todo esto probablemente contribuya a la falta de respuesta a la glucosa de las células β y al desarrollo de resistencia a la insulina. De hecho, el bloqueo farmacológico del CB1R en ratas obesas Zucker y ratones diabéticos conduce a una disminución de las concentraciones de glucosa en sangre y preserva la masa de células β . Asimismo, el bloqueo farmacológico y la deficiencia genética del CB1R en ratones normales conduce a una disminución de las concentraciones de glucosa en sangre y a un aumento de la masa de células β debido a la mejora de la señalización del receptor de insulina²⁶⁻²⁷.

El sistema eCB controla el balance energético y el metabolismo de los lípidos de forma central, en el hipotálamo y las vías mesolímbicas, y periféricamente en los adipocitos, el hígado, el músculo esquelético y el páncreas endocrino, actuando a través de numerosas vías anorexigénicas y orexigénicas. En el cerebro, los eCBs parecen controlar la ingesta de alimentos principalmente en dos niveles funcionales, el hipotálamo y en el sistema límbico. Los eCBs hipotalámicos modulan la alimentación al disminuir las señales de saciedad y potenciando las señales orexigénicas. Además, a través de interacciones con las vías mesolímbicas implicadas en los mecanismos de recompensa, los eCBs parecen aumentar la motivación para comer, posiblemente al reforzar el incentivo o valor hedónico de los alimentos²⁸.

Los eCBs son un potencial blanco terapéutico para proteger a los islotes de la inflamación y apoptosis. Alrededor del año 2000 salió a la venta el Rimonabant, un agonista inverso de los CB1R, para tratar la obesidad y si bien tenía efectos prometedores sobre el metabolismo, se dejó de prescribir en el año 2008 debido a los efectos adversos que producía sobre el SNC. Durante su uso se notificaron aumentos significativos de casos de trastornos psiquiátricos severos, depresión, e incremento de casos de pensamientos suicidas y suicidio consumados²⁹. Como conclusión, los antagonistas de CB1R que tienen poca penetración en el cerebro, para disminuir los efectos secundarios sobre el SNC, podrían ser útiles como agentes terapéuticos en la diabetes tipo 2, donde se esperaría una mejora en la función de las células β , un aumento de la captación de

glucosa en el músculo, reducción de la hiperglucemia y de la esteatosis hepática.

Cannabinoides y Reproducción

La expresión de receptores a cannabinoides en hipotálamo, hipófisis y órganos de la reproducción sugiere un rol del sistema endocannabinoide en la modulación de glándulas periféricas entre ellas las gónadas y la función reproductiva^{11,29,34-39}. La capacidad de los cannabinoides de atravesar la placenta también sugiere la posibilidad de efectos fetales que pueden generar complicaciones durante la gestación y en la vida post natal. Si bien los efectos teratogénicos no han sido del todo demostrados el impacto de la exposición prenatal está dado por la reprogramación del sistema endocannabinoide en la etapa post natal desencadenando consecuencias en la conducta y en la función cognitiva³⁰.

Se ha descripto previamente la expresión del sistema eCB en el hipotálamo y sus mecanismos de regulación del eje gonadal centrales y periféricos así como también el efecto sobre el eje prolactinico, adrenal, tiroideo, el tejido adiposo y el metabolismo de los hidratos de carbono que no es menor ya que cambios en estos puntos de control impactan sobre la fertilidad.

El aparato **reproductor femenino** también expresa receptores a cannabinoides. En ovario el CB1R se localiza en células de la granulosa, cuya activación se relaciona con inhibición de la adenilato ciclasa (AC) y disminución de los niveles de AMPc. Este mecanismo genera inhibición de la esteroidogénesis y de las concentraciones de estrógenos y progesterona. La expresión CB1R no es exclusiva de la gónada. En Trompa de Falopio regula la motilidad muscular y el transporte del cigoto. En el útero permite la relajación muscular del miometrio y en modelos animales se observó que participa en la ventana preimplantatoria y genera efectos deletéreos sobre el desarrollo placentario y fetal³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴. Un review publicado recientemente relaciona cambios en la expresión de CB1R con mayor prevalencia de endometriosis, pre-eclampsia, ectópicos y abortos recurrentes. Mientras que alteraciones en la expresión de CB2R se relacionaron con cáncer de endometrio³¹.

En cuanto a reserva ovárica se ha descripto en modelos animales que la exposición a agonistas CB1R durante la etapa prenatal disminuye la reserva ovárica postnatal y adulta comparado con controles. Este efecto fue revertido cuando se expuso a antagonistas CB1R mostrando incremento de la reserva ovárica. También observaron cambios en la expresión de proteínas relacionadas con el metabolismo de endocannabinoides en folículos preantrales de la descendencia de animales expuestos³⁵.

En testículo CB1R se expresa en células de Leydig y en cabeza y cuello de gametas masculinas. Si bien no se ha demostrado expresión de receptores a cannabinoides en células de Sertoli se han descrito alteraciones en el proceso de espermatogénesis por exposición a THC^{36,39}.

Se ha descrito el impacto deletéreo de la exposición a cannabinoides sobre el proceso de espermatogénesis (alterando la meiosis), reducción de la motilidad espermática, de las concentraciones de ATP, capacitación y reacción acrosómica en espermatozoides maduros³⁷.

De manera similar al aparato reproductor femenino la expresión del sistema eCB no se limita a la gónada. Se ha demostrado en modelos animales disminución del volumen del epidídimo, próstata y vesícula seminal por exposición a cannabinoides con un efecto dosis dependiente. Queda en discusión si estos cambios se deben exclusivamente al efecto cannabinoide o son secundarios a la disminución de las concentraciones de testosterona provocadas por estos compuestos³⁸. El impacto sobre glándulas anexas no es menor ya que aportan el mayor porcentaje del volumen al líquido seminal para mantener la sobrevida espermática³⁹.

En un trabajo suizo publicado recientemente donde se analizó el impacto del consumo de cannabis en el espermograma de una cohorte de 200 individuos se encontró oligospermia en el 18%, astenozoospermia en un 21% y un 42% teratozoospermia⁴⁰.

El tejido adiposo es considerado como otra glándula endócrina dada su liberación de hormonas reguladoras del apetito, inflamación y proliferación celular denominadas adipocinas. Adipocinas como la leptina participan también regulando las neuronas secretoras de GnRh permitiendo entender la relación entre los cambios en el tejido adiposo (obesidad Vs. bajo peso) y su efecto sobre la función gonadal y la fertilidad. En relación a cannabinoides se ha demostrado expresión de CBR en adipocitos maduros y precursores o preadipocitos tanto en adiposo blanco como pardo donde se sugiere que modula procesos hormonales, adipogénesis

y termorregulación. También se ha relacionado la condición de obesidad visceral a un aumento de la actividad endocannabinoide.

El sistema eCB regula las funciones de los diferentes órganos que participan en la reproducción en condiciones fisiológicas teniendo múltiples puntos de control. Es importante tener en cuenta el impacto deletéreo que puede generar la exposición a sustancias exógenas derivadas de la cannabis alterando mecanismos del eje hipotálamo hipofisario y funciones endócrinas con consecuencias en el periodo preconcepcional, gestacional y post natal.

CONCLUSIÓN

El sistema endocannabinoide presenta amplia distribución en el organismo y tiene múltiples puntos de relación con el sistema endocrino regulando funciones hipotálamo- hipofisarias y de glándulas periféricas entre ellas las gónadas.

Su expresión en núcleos hipotalámicos, aparato digestivo, adiposo, hígado y páncreas sugiere rol en el control del apetito, metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono.

Los puntos de regulación hormonal involucran fuertemente las funciones reproductivas en todo lo que la condición de fertilidad implica, emocional, hormonal, nutricional, gametas, fecundación, implantación, desarrollo del embarazo.

Se estima que la marihuana es consumida por el 3% de la población mundial entre 14-24 años y uno de cada 5 personas entre 18-25 años.

Es de suma importancia tener en cuenta el impacto endócrino de los cannabinoides e incorporar este aspecto en el interrogatorio de los pacientes que consultan por alteraciones endocrinas y/o fertilidad ya que el consumo de cannabis modifica funciones centrales y periféricas.

Ante el antecedente del hábito tóxico se deben interpretar las manifestaciones clínicas y determinaciones hormonales también en este contexto y en personas que desean fertilidad o van a iniciar la búsqueda concientizar de los efectos deletéreos en múltiples glándulas endócrinas involucradas en la función reproductiva.

Referencias

1. Vera Rubin. Cannabis and Culture. Ed. De Gruyter Mouton (1975).
2. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;;22(3):223-228.
3. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1965;87:3273-3275.
4. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS. Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34:605-613.
5. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-1949.

6. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021; 6(6):607-615.
7. Oultram JMJ, Pegler JL, Bowser TA, Ney LJ, Eamens AL, Grof CPL. Cannabis sativa: Interdisciplinary Strategies and Avenues for Medical and Commercial Progression Outside of CBD and THC. *Biomedicines*. 2021; 9(3):234.
8. De Vito Eduardo. Argentina tiene su primera Ley sobre el uso medicinal de la Planta de Cannabis. *Historia y Perspectivas. Medicina*. 2017. Vo. 77 N° 5
9. <https://www.argentina.gob.ar/salud/cannabis-medicinal/reprocan>
10. Valeria Salech. La historia de mamá cultiva argentina: el camino del cannabis terapéutico. 1 ed. Ediciones B, 2018.
11. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali Renato. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocrine Reviews*. 2006; 27:73-100.
12. Wenger T, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA. Immunocytochemical demonstration of CB1 cannabinoid receptors in the anterior lobe of the pituitary gland. *J Neuroendocrinol* 1999; 11:873- 878.
13. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Gruebler Y, Stalla J, Arzberger T, Milone A, Losa M, Di Marzo V, Lutz B, Stalla GK Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:2687-2696.
14. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 2004 145:5431-5438.
15. Labad J, Ortega L, Cabezas A, Montalvo I, Arranz S, Algora MJ, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and exposure to stress factors and cannabis use in recent-onset psychosis. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2020. Vol 21, N° 7, 564-571.
16. Tucci SA, Rogers EK, Korbonsits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol*. 2004; 143:520 -523
17. Porcella A, Marchese G, Casu MA, Rocchitta A, Lai ML, Gessa GL, Pani L Evidence for functional CB1 cannabinoid receptor expressed in the rat thyroid. *Eur J Endocrinology*. 2002; 147:255-261
18. Ranganathan M, Braley G, Pittman B, Cooper T, Perry E., Krystal J, Cyril D, Souza D. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology*. 2009; 203:737-744
19. Gammon, C. M. et al. Regulation of gonadotropin releasing hormone secretion by cannabinoids. *Endocrinology*. 2005; 146, 4491-4499.
20. Scorticati, C. et al. The inhibitory effect of anandamide on luteinizing hormone-releasing hormone secretion is reversed by estrogen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004; 101, 11891-11896.
21. Watanabe, M., Fukuda, A. & Nabekura, J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Front. Neurosci*. 2014; 8, 387.
22. Gauthier, B. R. et al. Advances in Genetics of Regeneration in Metabesity. *Genes* 2019; 10, 383.
23. Lu, T. T. et al. The polycomb-dependent epigenome controls cell dysfunction, dedifferentiation, and diabetes. *Cell Metab*. 2018; 27, 1294-1308.
24. Katarzyna M, Keimpemaa E, Piscitelli F, Calvigionia D, Björklunde P, Mackie K, et al Fetal endocannabinoids orchestrate the organization of pancreatic islet microarchitecture. *PNAS Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;10;112(45)
25. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu Q-R, Cimbri R, Santa-Cruz Calvo S, et al. Human CB1 receptor isoforms, present in hepatocytes and -cells, are involved in regulating metabolism. *Sci Rep* 2016; 6: 3330
26. Kim W, Lao Q, Shin Y-K, Carlson OD, Lee EK, Gorospe M, et al. Cannabinoids induce pancreatic -cell death by directly inhibiting insulin receptor activation. *Sci Signal* 2012; 5: ra23.
27. Hanho Shin, Ji Hye Han, Juhwan Yoon, Hyo Jung Sim, Tae Joo Park, Siyoung Yang, et al. Blockade of cannabinoid 1 receptor improves glucose responsiveness in pancreatic beta cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22:2337-2345.
28. Kirkham TC. Endogenous cannabinoids: a new target in the treatment of obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R343-4.
29. Robert Ettaro, Lucas Laudermilk, Stewart D. Clark, Rangan Maitra. Behavioral assessment of rimonabant under acute and chronic conditions. *Behav Brain Res*. 2020 July 15; 390.
30. Scheyer AF, Melis M, Trezza V, Manzoni OJJ. Consequences of perinatal cannabis exposure. *Trends Neurosci*. 2019; 42(12):871-884.
31. Maia J, Fonseca BM, Teixeira N, Correia-da-Silva G. The fundamental role of the endocannabinoid system in endometrium and placenta: implications in pathophysiological aspects of uterine and pregnancy disorders *Human Reproduction Update*. 2020; Vol.26, No.2, 586-602.
32. Innocenzi E, De Domenico E, Ciccarone F, Zampieri M, Rossi G, Cicconi R et al Paternal activation of CB2 cannabinoid receptor impairs placental and embryonic growth via an epigenetic mechanism. *Sci Rep* 2019; 9(1):17034
33. Wang H, Guo Y, Wang D, Kingsley PJ, Marnett LJ, Das SK et al. Aberrant cannabinoid signaling impairs oviductal transport of embryos. *Nat Med* 2004; 10(10):1074-1080
34. Cecconi S, Rossi G, Castellucci A, D'Andrea G, Maccarrone M. Endocannabinoid signaling in mammalian ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 178:6-11
35. Castel P, Barbier M, Pomerol E, Mandon-Pépin B, Tassistro V, Lepidi H, et al Prenatal cannabinoid exposure alters the ovarian reserve in adult offspring of rats. *Archives of Toxicology*. 2020; 94:4131-4141
36. Cacciola, G. et al. Expression of type-1 cannabinoid receptor during rat postnatal testicular development: possible involvement in adult Leydig cell differentiation. *Biol. Reprod*. 2008; 79, 758-765.
37. Hedges J, Hanna C, Bash J, Boniface ER, Burch FC, Mahalingaiah S, et al. Chronic exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol impacts testicular volume and male reproductive health in rhesus macaques. *Fertility and Sterility*. 2022; Vol117, N° 4.
38. Banerjee, A., Singh, A., Srivastava, P., Turner, H. & Krishna, A. Effects of chronic bhang (cannabis) administration on the reproductive system of male mice. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol*. 2011; 92, 195-205.
39. Maccarrone M, Rapino C, Francavilla F, Barbonettina A. Cannabinoid signalling and effects of cannabis on the male reproductive system *Urology*. 2021; Vol 18 (19-32)
40. Zufferey F, Donzé N, Rahban R, Senn A, Stettler E, Serge R, et al. Semen endocannabinoids are correlated to sperm quality in a cohort of 200 young Swiss men. *Andrology*. 2020;00:1-10.