

El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina

Dulce María Soria-Lara, Brayán Vladimir Gaitán-Vélez, Hugo Jiménez-Islas, Rita Miranda-López.

Departamento de Ingeniería Bioquímica. Tecnológico Nacional de México en Celaya. Antonio García Cubas # 600, esquina con Av. Tecnológico. Celaya; Guanajuato, México. CP: 38010.”

ABSTRACT

Currently, the participation of the endocannabinoid system in metabolic regulation is undeniable; because its hyperactivation has been related to several pathologies such as obesity, diabetes mellitus, retinopathy and non-alcoholic fatty liver, and others. These pathologies are related through alterations in lipid metabolism, e.g. over stimulation of fatty acid synthesis, beta-oxidation decrease, hyperglycemia increase, all these changes are caused by increase in gluconeogenesis, as well as glycolysis, processes in which the SEC has been described as a main character. On the other hand, some phytochemicals such as mangiferin (MGF) have shown their pharmacological effects on lipid metabolism, as well as glycemic control. So far, the effect of mangiferin on cannabinoid receptors is unknown. In this review, we try to demonstrate how mangiferin and these receptors participate in the opposite manner in the adaptation of lipid metabolism in many organs like as liver, tissue adipose and SN (nervous system). In addition, we suggest, based on the published information to until now, a relationship between the MGF's effect on the SEC.

RESUMEN

Actualmente es innegable la participación del sistema endocannabinoides (SEC) en la regulación metabólica; ya que su sobre estimulación ha sido relacionada con varias patologías entre las que se encuentran obesidad, diabetes mellitus, retinopatía e hígado graso no alcohólico. Éstas se relacionan mutuamente a través de alteraciones del metabolismo de los lípidos, como lo es una sobre estimulación de la síntesis de ácidos grasos, una disminución en la beta-oxidación, hiperglicemia causada por un aumento de la gluconeogénesis, así como

Historial del artículo

Recibido: 23 jun 2018

Aceptado: 18 oct 2018

Disponible online: 1 may 2019

Palabras clave

lipogénesis, mangiferina, sistema de endocannabinoides, receptor de cannabinoides.

Keywords

lipogenesis, mangiferin, endocannabinoid system, cannabinoids receptor.

Copyright © 2019 por autores y Revista Biomédica.

Está trabajo esta licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Dulce María Soria Lara, Laboratorio de Análisis Sensorial. Departamento de Ingeniería Bioquímica. Tecnológico Nacional de México en Celaya

correo electrónico: ln.dulcesoria@gmail.com

<http://revistabiomedica.mx>.

en la glucólisis; procesos en los cuales se ha descrito al SEC como un participante crucial. Por otro lado, algunos compuestos fitoquímicos, tales como la mangiferina (MGF), han probado sus efectos farmacológicos en el metabolismo de lípidos a nivel hepático y en el control glicémico. Hasta el momento se desconoce el efecto de la mangiferina sobre los receptores de endocannabinoides, por lo que esta revisión aborda la regulación a nivel sistémico (órganos y tejidos) y central (sistema nervioso) de la lipogénesis por el SEC y la regulación negativa que tiene la mangiferina sobre éste. Finalmente se sugiere, con base en la información publicada hasta el momento, una relación entre el posible efecto que pueden tener la MGF sobre el SEC.

INTRODUCCIÓN

El SEC es un sistema neuromodulador del metabolismo (1), que se compone de receptores a cannabinoides (CB o RCB), endocannabinoides también llamados ligandos, así como enzimas de recaptación, proteínas de biosíntesis, transporte y degradación (2), los cuales serán abordados a detalle a continuación.

Se entiende por endocannabinoide a cualquier molécula lipídica perteneciente al grupo de los terpenofenoles y producida de manera constitutiva en el organismo, principalmente por la remodelación de la membrana celular y el metabolismo de los lípidos (3). De éstos, se han descrito potentes ligandos de SEC provenientes de fitoestructuras como lo es la cannabis (*cannabis sativa*), la cual comenzó a estudiarse en los años 60 y que en la actualidad se postula tiene una relación de regulación homeostática en la ingesta y el metabolismo energético (4). En años posteriores, la clonación de los CB en células de mamífero permitió la identificación de sus ligandos endógenos, siendo la araquidonoiletanolamida (N-araquidonil etanolamina o AEA o anandamida) el primer ligando de los CB identificado (5), seguido de 2-araquidonoil glicerol (2-AG) (6).

Estos endocannabinoides se derivan del ácido araquidónico y a través de múltiples vías se liberan fuera de las células después de su producción, para activar a los CB, lo cual puede generar como respuesta

una elevación en los niveles de calcio intracelular (Ca^{2+}) o la activación de receptores metabotrópicos (2). Los ligandos a CB tienen la particularidad de regular varios aspectos en las funciones del cerebro como lo es la memoria, el aprendizaje, transmisión sináptica y diferentes formas de la plasticidad a corto y largo plazo, además de influir en procesos de desarrollo y crecimiento, tales como la sinapsis y neurogénesis (7). Otras funciones biológicas moduladas por los endocannabinoides incluyen la ansiedad, el apetito (8), inflamación (9) y el dolor (10).

Los endocannabinoides son diferentes de los neurotransmisores clásicos, ya que no se almacenan en vesículas, una vez liberados permanecen unidos a la membrana debido a su lipofilia, por lo que pueden llevarse de vuelta al interior celular a través de un complejo mecanismo de transporte de membrana con alta afinidad (11). En la Figura 1, se muestra la estructura de los endocannabinoides endógenos más estudiados, los cuales son la AEA y el 2-AG. Dentro de los fitocannabinoides se encuentra el Δ -9-tetrahidrocannabinol, cannabinodiol (CDB) y ácido ajulémico. Estos compuestos actúan como ligandos agonistas del CB tipo 1 (RCB1 o CB1) y el CB tipo 2 (RCB2 o CB2) en el sistema nervioso central (SNC), así como en órganos con innervación nerviosa periférica (12,13).

En lo que se refiere a su síntesis, uno de sus principales promotores es la concentración iónica de Ca^{2+} extracelular, ya que la N-acetiltransferasa y la fosfolipasa D hidrolizante de N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) son enzimas dependientes de Ca^{2+} . De manera paralela, las enzimas diacilglicerol lipasa y la fosfolipasa C son las principales responsables de la síntesis de 2-AG (14). Es importante mencionar que, en condiciones fisiológicas AEA y 2-AG son sintetizados a “demanda” durante la remodelación de la membrana celular (Figura 2) y se degradan rápidamente al tener un efecto localizado y transitorio (2).

Por otro lado, los CB que se han descrito para el SEC son los receptores activados por proliferador de peroxisoma de tipo alfa y gamma (PPAR α y PPAR γ), el receptor de potencial transitorio tipo V1 (TVPR1), los receptores de N-araquidonilglicina

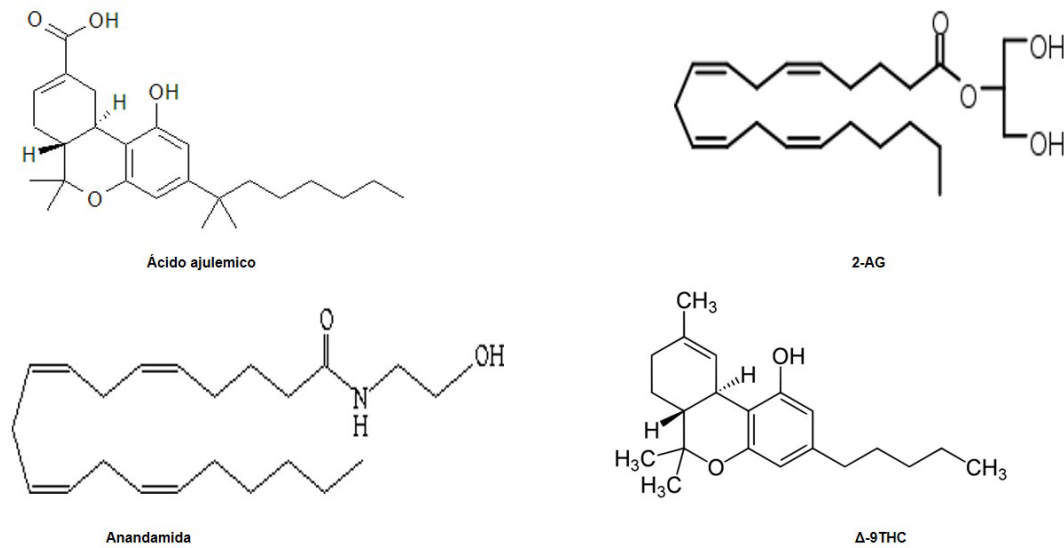


Figura 1. Estructura de los principales endocannabinoides. 2-AG: ácido araquidonil-glicerol; Δ-9THC: cannabis. Fuente: Pacher et al. [2006].

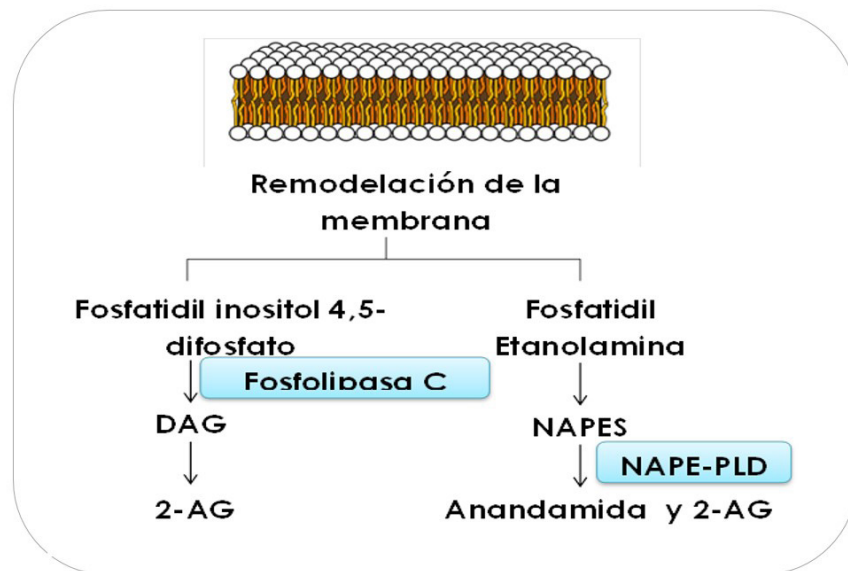


Figura 2. Síntesis y metabolismo de los principales endocannabinoides. NAPES: N-acil-fosfatidiletanolaminas; N-araquidonil fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) miembro de la fosfolipasa D, origina la familia de araquidonil glicerol etanolaminas. Fuente: Valenzuela et al. [2014].

(GPR18 y GPR55), CB1 y CB2, siendo estos dos últimos los más estudiados (15). Se sabe que el CB1 está ampliamente distribuido en el cerebro, teniendo grandes concentraciones en el hipotálamo, hipocampo, corteza frontal y amígdala, a diferencia del CB2, el cual tiene una mayor presencia en el tejido glial, principalmente en la microglia (1), como se muestra en la Figura 3. En cuanto a su estructura, se sabe que el CB1 y CB2 son receptores transmembranales acoplados a una proteína de tipo G_i/G_o . Es importante mencionar que la señalización de estos receptores es compleja y, dependiendo del tipo de célula, puede implicar la inhibición (también la activación en ciertos casos) de la actividad de la adenilato ciclasa y activación de diversas proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), las proteínas cinasas A y C, además de la modulación de diversos canales de Ca^{2+} y potasio (K^+) (16). Como se muestra en la Figura 4, cada receptor posee siete dominios, a pesar de que sólo comparten un 44% de homología en su estructura, se ha visto que tienen una amplia similitud en sus perfiles de ligandos y antagonistas; así también, se ha descrito que existe una similitud del 99.8% entre los CB1 de los roedores y el humano (17).

El CB1 es el receptor acoplado a proteína G más abundante en las terminaciones nerviosas excitadoras e inhibitorias pre-sinápticas del cerebro de los mamíferos (18), además se expresa en muchos otros tejidos periféricos, tales como el tejido adiposo (19), hígado (20), el músculo esquelético (21), riñón (22), corazón (23), piel (24) y las células- β del páncreas (25). En contraste, el receptor CB2 se expresa principalmente en las células de los sistemas inmunitario así como el hematopoyético, y en menor medida en órganos, como el hígado, y en células tipo osteoblastos y microglia (26-28).

SEC y el control de la homeostasis de los ácidos grasos. Cota *et al.* [2003] demostraron que los ratones deficientes de CB1 (*knockout CB1* o *CB1*^{-/-}) exhiben un menor peso corporal que los compañeros de camada de tipo silvestre (29). Esta disminución se acompaña de una disminución de la masa grasa y un incremento correspondiente de la magra. Dado que los ratones *CB1*^{-/-} y de tipo silvestre mostraron variaciones circadianas similares en la temperatura corporal además de la actividad locomotora y sólo una tendencia más alta hacia el gasto energético (que corresponde a la combustión de energía y

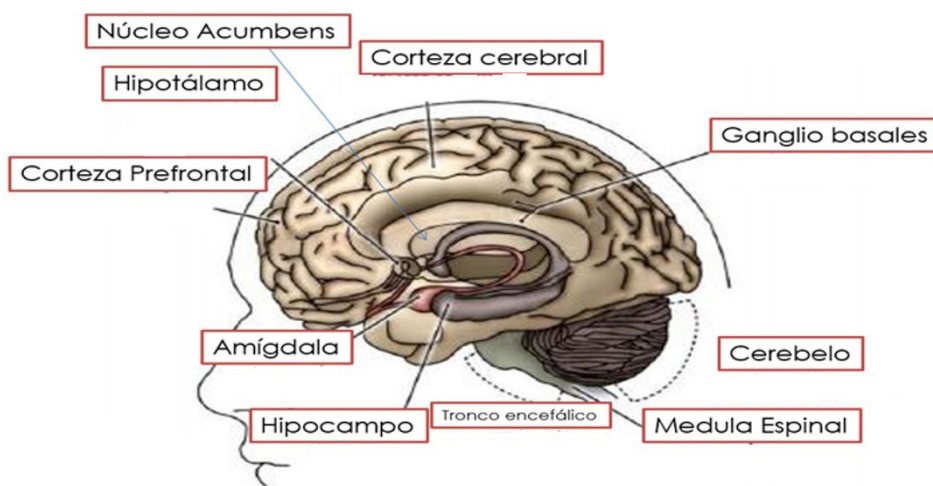


Figura 3. Regiones cerebrales que expresan los receptores a cannabinoides de tipo 1 y 2. Las áreas nombradas en el corte sagital corresponden a las áreas de expresión de ambos receptores.. Fuente: Heinbockel et al. [2014].

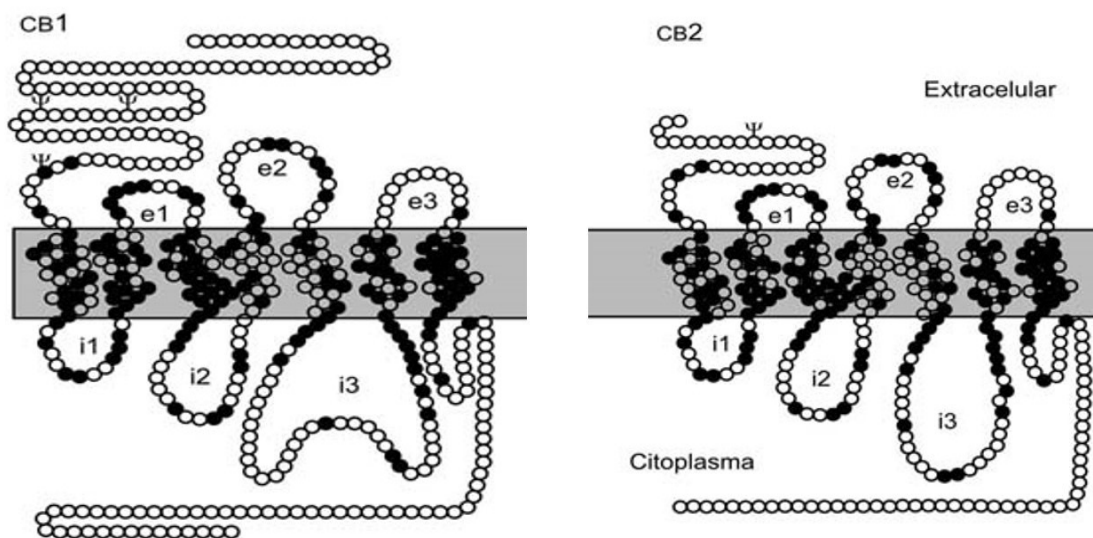


Figura 4. Estructura de los receptores cannabinoides tipo 1 y 2. CB1: receptor cannabinoides tipo 1; CB2: receptor cannabinoides tipo 2. Fuente: Abdood et al. [1996].

la oxidación de grasa e hidratos de carbono), la pérdida de peso observada en los ratones *CB1*^{-/-} es directamente atribuible a la ausencia de los CB1, por lo que su papel no solamente tiene que ver con el comportamiento de la ingestión, sino también en la acumulación de masa grasa y de la síntesis de ácidos grasos. En este mismo estudio, se denotó que el bloqueo del CB1 durante 40 días con el tratamiento de rimonabant (SR141716A), reduce el peso corporal de manera dependiente de la dosis y este efecto se acompaña de una disminución del tejido blanco adiposo epididimal, así como en el tejido conectivo presente en el área lumbar y perirenal (29).

Regulación a nivel neuroendocrino. Es bien conocido que el hipotálamo mantiene una fuerte comunicación aferente y eferente con el hígado, lo que da como resultado la modulación del metabolismo hepático (30,31). Los seres humanos alimentados con una dieta alta en carbohidratos exhiben una mayor cantidad de receptores hepáticos para la captación de nutrientes, que indican una participación más significativa durante la lipogénesis de *novo* y la producción de triglicéridos fomentada por el tejido adiposo (32). Dentro de

las moléculas participantes en este proceso, se encuentra la AMPK, cuyas acciones desencadenan la modulación nerviosa de varias funciones en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), dando como resultado final la inhibición de síntesis de lípidos y un aumento en la oxidación de lípidos en el hepatocito (33,34).

Diversos estudios apoyan la acción crucial del hipotálamo en el metabolismo de los lípidos, independientemente de la función ejercida por la medula adrenal. Kumon [1976], indica que la estimulación eléctrica del VMH en conejos, causa un aumento en la concentración de glicerol en plasma, sugiriendo un aumento de la síntesis de ácidos grasos saturados (35). Shimazu [1981], demostró que, al hacer una adrenalectomía bilateral, se mantenía la respuesta lipogénica (proporción o síntesis de ácidos grasos) inducida por la estimulación eléctrica en el VMH, concluyendo de manera contundente que el hipotálamo tiene un efecto dominante para la movilización de grasa (30). En el hígado, la activación de la AMPK inhibe la síntesis de la glucosa y lípidos, además de incrementar la β -oxidación de ésta (36); por lo que de manera colectiva (a nivel central y periférico), la AMPK genera una

protección contra el desarrollo del hígado graso al disminuir la síntesis de triglicéridos y su posterior acumulación de la grasa a través de la homeostasis de glucosa, glucogenólisis, gluconeogénesis y síntesis de lípidos de *novo* (37). Debido a que la leptina modula la actividad de la AMPK y la homeostasis de ácidos grasos (38), es interesante observar como niveles altos de endocannabinoides se relacionan con la deficiencia en la síntesis o uso de la leptina en varios modelos murinos. Tal es el caso de los ratones *db/db* (expresan un receptor de leptina deficiente), los cuales presentan hiperfagia y obesidad congénita acompañada de elevados niveles hipotalámicos de endocannabinoides que pueden normalizarse con la administración exógena de leptina (39).

También, se ha demostrado que, en ratas privadas de alimento durante un corto período, los niveles de endocannabinoides hipotalámicos se incrementan al igual que los niveles de leptina en plasma y estos últimos tienden a disminuir durante la ingesta de alimentos. Lo anterior sugeriría que los altos niveles de endocannabinoides son causantes de los altos niveles plasmáticos de leptina y que posiblemente regulan de manera positiva o negativa los efectos hipotalámicos conocidos de esta hormona (40–42). Por otro lado, se ha demostrado que los endocannabinoides pueden regular la homeostasis de ácidos grasos en el cuerpo por otros mecanismos independientes de la leptina. Osei-Hyiaman *et al.* [2005] han sugerido una participación directa de la activación de los receptores CB1 en la estimulación de la enzima lipogénica sintasa de ácido grasos (FAS) en el hipotálamo, lo cual genera la estimulación de la producción de ácidos grasos libres de manera sistémica y aumenta la ingesta de alimentos. Lo anterior se demostró a través de la administración oral de SR141716A (antagonista de CB1), lo que redujo tanto la ingesta, así como la expresión en el hipotálamo de la proteína de unión al elemento regulador del esteroide (SREBP-1c) y FAS, bajo condiciones de ayuno durante 24 horas, seguida de una realimentación a libre demanda con una dieta alta en carbohidratos (19,20).

Otro estudio llevado a cabo a nivel hipotalámico en ratas, ha propuesto una interacción entre los

CB y el AMPK, la cual estimula la oxidación de ácidos grasos de acuerdo con el estado hormonal y nutricional del cuerpo (43). Por ejemplo, cuando se presenta un aumento en la fosforilación de AMPK en los tejidos periféricos tales como el músculo esquelético y el adiposo, regulado por la leptina y las adiponectinas, disminuye la síntesis de ácidos grasos y aumenta la oxidación de éstos, aumenta la biogénesis mitocondrial, además de incrementar la absorción de glucosa y su posterior oxidación. (44).

Kola *et al.* [2005] demostraron que los cannabinoides modulan la activación del AMPK tanto a nivel central (cerebro) como a nivel periférico (en órganos y tejidos), lo cual explica los efectos orexigénicos de los cannabinoides en el hipotálamo de ratas, así como sus efectos lipogénicos en los tejidos periféricos, debido a que la administración de 2-AG en ratas aumenta la actividad global de AMPK fosforilado en el hipotálamo; así mismo después de la activación de AMPK, la fosforilación de la acetil-CoA carboxilasa de tipo 1 (ACC1) y de tipo 2 (ACC2) parecían incrementarse en el VMH después de la inyección de los cannabinoides (45). La inactivación de las dos isoformas de ACC daría lugar a una inhibición de la síntesis de ácidos grasos y la estimulación de la oxidación de éstos en el hipotálamo, por lo cual, fue sugerido que los cannabinoides podrían potencialmente aumentar el apetito por estimulación central de la AMPK o facilitando las acciones de reparación de AMPK en el hipotálamo (percepción de la privación energética).

En otro estudio, se probó que una inyección directa de anandamida en el VMH induce significativamente la hiperfagia, la cual puede disminuirse con el tratamiento previo de SR141716A (46). Se sabe que en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), los glucocorticoides generan una rápida y aguda retroalimentación sobre las aferencias glutamatérgicas que estimulan la liberación de varios péptidos que, a su vez, está mediada por acciones retrógradas de los endocannabinoides, así como la liberación del glutamato (47). Este proceso implica una rápida estimulación de la síntesis de los endocannabinoides a través de una vía $G\alpha$ -AMPc-PKA que estimula la membrana

plasmática del receptor de glucocorticoides. Esta síntesis y liberación de endocannabinoides es contrarrestado por la hormona leptina a través de la estimulación de la fosfodiesterasa-3B y, a su vez, una disminución en los niveles de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (48). Este mecanismo en parte podría explicar por qué la señalización defectuosa de la leptina está asociada con niveles hipotalámicos elevados de endocannabinoides en modelos obesos de ratón *db/db*, *ob/ob* y ratas Zucker.

En cuanto a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los glucocorticoides, se ha demostrado que la activación del CB1 aumenta sus niveles en plasma y los niveles de RNA mensajero (RNAm) en el hipotálamo de la proopiomelanocortina (POMC) y de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH) (49) y que el efecto de Δ 9-THC en los niveles de glucocorticoide es contrarrestado por SR141716A (50), lo que indica que los endocannabinoides intervienen en la regulación de la ingesta a través de varias vías neuronales que se correlacionan con AMPK, el cual es un integrador de señales hormonales y regulador de la energía en muchos mamíferos. En los ratones *CB1* *-/-*, ocurre una desregulación generalizada del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA). Estos animales exhiben un aumento de los niveles de corticosterona en el pico circadiano y aumento de la expresión del RNAm de la CRH en el PVN, así como la sobre activación en la liberación de ACTH y la fosfoserina hipofisaria, lo cual también explicaría la resistencia a cortisol presente en algunos pacientes con diabetes y obesidad (47,50). También se ha demostrado que el SR141716A estimula los niveles de corticosterona circulantes basales y la actividad del eje HPA en ratas obesas privadas de alimento (51).

La ghrelina y Δ 9-THC pueden suprimir fuertemente a AMPK en los tejidos adiposos y en el hígado, a diferencia de la estimulación que se genera en el hipotálamo (45). Es decir, la activación de los CB por Δ 9-THC suprime tanto la captación como la oxidación de la glucosa en el hígado y, en paralelo, inhibe la liberación de enzimas que controlan la gluconeogénesis. Aunque el rol de CB1 no era investigado por los autores,

este mecanismo podría explicar por qué la AEA reduce la tolerancia a la glucosa *in vivo* en ratas (52). Curiosamente, esta dicotomía periférica *versus* efectos centrales también existe para la leptina, la cual inhibe la actividad de AMPK en el hipotálamo y la activa en los tejidos periféricos (53).

A pesar de que no se conocen con exactitud los mecanismos para explicar este fenómeno, una idea interesante es la presunta heterodimerización entre los CB1 y los receptores de ghrelina, así como de leptina (54). El CB1 y los receptores para péptidos orexigénicos, tales como el receptor de orexina-1, pueden formar un heterodímero que resultaría en una eficiente entidad funcional factible a la desensibilización cruzada entre ligandos (55). Tales heterodímeros entre los receptores de ghrelina/leptina/CB1 pueden, por lo tanto, coexistir en el hipotálamo, pero no en la periferia, lo que explicaría el control central frente al efecto opuesto que se genera en los tejidos periféricos por parte de la ghrelina, la leptina y los endocannabinoides.

Control del metabolismo lipídico a nivel hepático por el SEC. Aunque la evidencia indica que el SEC desempeña un papel clave en la patogénesis de muchas enfermedades hepáticas, el informe inicial sobre la presencia e importancia de la función que desempeña este sistema en el hígado fue completamente inesperado (20). De hecho, durante muchos años se estudió la función de los CB1 estudiando el papel que tendría el hígado en su regulación negativa (56). Normalmente, la expresión de CB1 y CB2 en este órgano es bastante baja (20,57,58), pero durante las patologías hepáticas se manifiesta un incremento en la expresión de dichos receptores (15,59).

Los CB1 se expresan en los hepatocitos (60), las células estrelladas (61), miofibroblastos hepáticos (62) y en células del endotelio vascular (63). Mientras que CB2 se expresan en las células de Kupffer y miofibroblastos hepáticos (62), pero en los hepatocitos de animales jóvenes y en aquellos que poseen un buen estado de salud, estos receptores no son expresados (64). En el hígado sano, los endocannabinoides están presentes en niveles que son comparables a los encontrados

en el cerebro (20,65). Mientras que la creciente evidencia sugiere que el sistema endocannabinoide está involucrado en varias patologías del hígado, como la fibrosis hepática, cáncer, cirrosis y el síndrome de isquemia-reperfusión hepática.

Función de CB1 en la lipogénesis de novo hepática. Es ampliamente reconocido que el consumo de energía y la utilización de las grasas están reguladas en una forma organizada y que la estimulación de CB1 en adipocitos afecta al metabolismo de los lípidos a través de la desregulación de la síntesis de adiponectina (66), el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (29), así como también un aumento de la oxidación de lípidos y el estrés oxidativo (67). Sin embargo, el papel del tejido adiposo en la lipogénesis es menos significativo en comparación con la del hígado, ya que el tejido adiposo solamente se encarga de aportar del 20 al 30% de los ácidos grasos circulantes en la sangre, los cuales deben metabolizarse por el hígado (32). Recientemente, pruebas clínicas indican que la obesidad inducida por una dieta alta en grasa (HFD) se asocia con un aumento de la lipogénesis de *novo* hepática a pesar de la mayor disponibilidad que presenta la grasa dietaria (68). La posibilidad de que el SEC esté implicado en la regulación de la lipogénesis hepática de *novo* es tema de estudio en muchas investigaciones recientes.

Osei-Hyiaman *et al.* [2005] proporcionaron la evidencia inicial para la participación del CB1 en la lipogénesis, mediante el uso de un modelo *CB1*^{-/-}, el cual no presentó respuesta lipogénica hepática al ser estimulado con un agonista farmacológico de CB. Asimismo, en los ratones silvestres de esta cepa que fueron tratados con un antagonista del CB1, se observó una inhibición de la lipogénesis hepática (20). Los ratones referidos también mostraron una resistencia completa de la esteatosis hepática inducida por HFD, mientras que los animales silvestres con la misma dieta, desarrollaron esteatosis hepática severa (20). La inyección intrahepática con HU-210 (agonista de CB1) en dosis de 120 mg/kg aumenta los niveles de expresión hepática de SREBP-1c y sus genes diana: ACC1, FAS y estearoil-CoA desaturasa-1(SCD1),

los cuales son necesarios para la síntesis de ácidos grasos en el hígado, efecto que está ausente en los ratones con deficiencia sistémica del CB1 (20).

Otros estudios también han demostrado que el bloqueo farmacológico del receptor CB1 causa una disminución en la expresión de genes relacionados con la lipogénesis (SREBP-1c, FAS y glucocinasa) en el hígado de ratones adultos con dieta hipercalórica (58). Este efecto es semejante al que se reporta por la acción de AM251 (fármaco antagonista del CB1) en el modelo de pez cebra desde los siete a 15 días posteriores a la fertilización (69).

En humanos, se ha demostrado que el aumento en la concentración hepática de 2-AG, así como la producción esplácnica de triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados se correlacionan positivamente con el contenido de grasa en el hígado (70). Estos datos sugieren que los CB1/2 presentes en el hígado se activan por 2-AG, lo que produce un exceso en la lipogénesis de *novo*, aumento en el contenido de triglicéridos, ácidos grasos saturados, que lleva consigo al desarrollo de esteatosis hepática. En ratones obesos inducidos por HFD, los niveles hepáticos de AEA y la expresión de CB1 se incrementan en comparación con los animales alimentados con una dieta estándar (19,58). Este hallazgo sugiere que la ingesta de HFD activa al SEC a nivel hepático, lo que podría contribuir a una mayor lipogénesis de *novo* hepática. A pesar de que los niveles hepáticos de AEA eran mayores durante el consumo de HFD, la tasa de biosíntesis de la EAE se mantuvo sin cambios. Por otra parte, la tasa de catabolismo AEA se redujo debido a la disminución de la actividad de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), enzima que participa de manera principal en el catabolismo de la AEA (20). Esto podría explicar por qué una HFD específicamente aumenta los niveles de AEA y no los niveles de 2-AG.

Estos hallazgos sugieren que los lípidos presentes en órganos periféricos inhiben la actividad de FAAH (71), y que una HFD puede inducir la generación de inhibidores endógenos de FAAH que permitan la activación del SEC. Demizieux *et al.* [2016] demostraron que la activación de CB1 en el hígado, promueve la síntesis de ácidos

grasos monoinsaturados (MUFAs) mediante el aumento de la actividad de SCD1. Los MUFAs producidos endógenamente podrían actuar como potentes inhibidores de FAAH y, por lo tanto, ser responsables del aumento de los niveles hepáticos de AEA en ratones obesos inducidos por HFD (72). Además, a diferencia de los ratones silvestres, los animales deficientes de SCD1 son resistentes a la correspondiente disminución en la actividad de FAAH, inducida por HFD y el aumento de AEA hepático. Por lo consiguiente, es de esperar que se presenta una atenuación en las alteraciones metabólicas cuando se inhibe SCD1 (73). Tomados en conjunto, estos datos revelan un bucle de retroalimentación positiva entre el hígado y el SEC dirigido principalmente por CB1 y SCD1, los cuales contribuyen al aumento de la lipogénesis hepática de *novo* en la obesidad.

Utilizando un enfoque químico para analizar los efectos del aumento de la señalización de endocannabinoides a nivel hepático, Blankman *et al.* [2007] inhibieron la degradación de 2-AG mediante la inhibición de la enzima monoacilglicerol lipasa (MAGL) en ratones, encontrando que los niveles elevados de 2-AG dan como respuesta el aumento de expresión de SREBP-1c y FAS a nivel hepático, así como un incremento en la acumulación de triglicéridos y la depleción de las apolipoproteínas de tipo E (apoE), las cuales se encargan principalmente de retirar los triglicéridos en el plasma (74). Por lo que, de manera global, estos antecedentes implican una hiperactivación de los ligandos del SEC y los CB como la causa de la lipogénesis de *novo* hepática. Conjuntamente, la evidencia reciente sugiere que el bloqueo de CB1 reduce la lipogénesis de *novo* hepática, ya que en ratones que reciben una HFD y SR141716A, se reduce notablemente la velocidad de síntesis hepática de ácidos grasos (20). Shi *et al.* [2014] demostraron que la activación de CB1 está correlacionada positivamente con la expresión de SREBP-1c, al mismo tiempo que libera las cascadas de señalización para ACC1 y FAS en células HepG2 expuestas a concentraciones elevadas de ácidos grasos saturados e insaturados para simular *in vitro* los mecanismos celulares

presentes en el hígado graso no alcohólico, cabe resaltar que dichos efectos pueden inhibirse por completo cuando las células reciben conjuntamente SR141716A y ácidos grasos saturados (75).

Efecto del bloqueo de CB1 en el metabolismo lipídico. El mecanismo por el cual el bloqueo de CB1 con SR141716A disminuye la lipogénesis *de novo* hepática descrito por Wu *et al.* [2011], se puede resumir de la siguiente manera: el SR141716A disminuye la lipogénesis a través de AMPK, el cual utiliza la vía dependiente del eje proteína cinasa A-cinasa B1 (PKA/LKB1) del hígado y la inhibición (Gai/0) posterior de esta vía utilizando AMPc (76). AMPK, a su vez, inactiva al receptor hepático X alfa (LXR α), el cual funciona como sensor de los lípidos y estimula la síntesis de ácidos grasos y la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos (77). Con base en lo anterior, probablemente la estimulación de CB1 y G ai/0 se hace a través de un mecanismo similar, pero con efectos opuestos.

En ratones a los cuales se les indujo hígado graso, se observó un incremento en el nivel de expresión hepática de CB1 y la cantidad de 2-AG en las células estrelladas del hígado. Estos resultados sugieren un mecanismo paracrino mediante el cual, el 2-AG derivado de las células estrelladas hepáticas activa a CB1 en los hepatocitos adyacentes para estimular la lipogénesis de *novo* hepática (60). De hecho, la exposición de etanol aumenta la expresión hepática de SREBP-1c y FAS, un efecto que se denota ausente en ratones con deficiencia generalizada de CB1 y en ratones con delección de CB1 específica en los hepatocitos (*LCB1 -/-*) (78).

Por otro lado, el bloqueo de CB1 con SR141716A y con JD5037 revierte la exacerbada translocación de ácidos grasos causada por CD36, que ocurre comúnmente al recibir una HFD (79), lo que ha sugerido que la delección específica de CB1 en adipocitos, protege a los ratones de la esteatosis hepática inducida por una HFD (80). Además, se observó que los ratones *CBI -/-* no desarrollaban obesidad a pesar de ser alimentados con una HFD, también presentaban una disminución en la actividad de FAAH, en comparación con los controles silvestres, los cuales tenían niveles hepáticos elevados de CB1 y

de ADA, acompañada de una estimulación sostenida de la síntesis de ácidos grasos en el hígado (19).

De manera semejante los ratones *LCB1*^{-/-} alimentados con HFD, no presentan esteatosis, ni dislipidemia, así como tampoco resistencia a la insulina; demostrando que la activación de CB1 a nivel hepático contribuye al desarrollo de esteatosis inducida por la dieta (81). En este mismo estudio, se observó que el bloqueo de CB1 también reduce la

oxidación de ácidos grasos y evita la liberación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos. Por lo cual, todos los hallazgos descritos anteriormente sugieren un papel crucial de los CB1 hepáticos en la lipogénesis, contribuyendo así a la acumulación de grasa en el hígado (Figura 5). Sin embargo, los resultados no descartan la posibilidad de que este efecto también sea atribuible a una influencia extrahepática de la activación de los CB1.

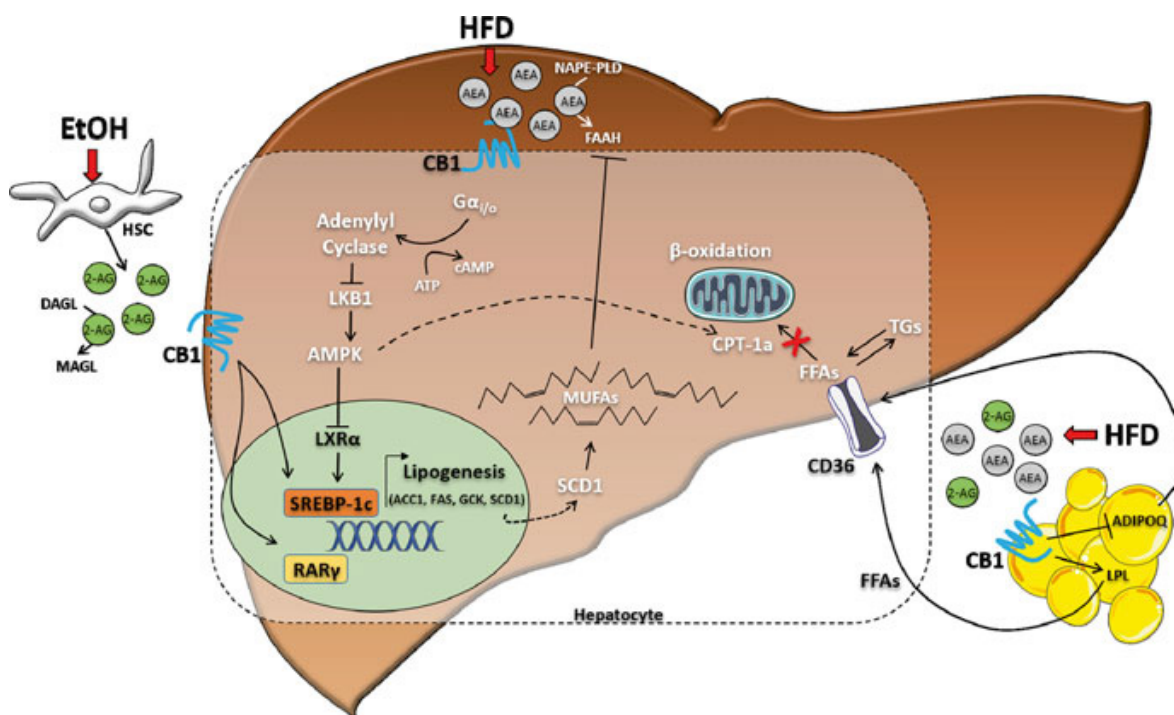


Figura 5. Papel de los receptores CB1 en la lipogénesis hepática. HFD: dieta alta en grasas, AMPc: adenosina monofosfato cíclico, LKB1: Serina/treonina cinasa B1 del hígado, AMPK: proteína cinasa activada por mitógenos, LXR α :receptor X del hígado, SREBP-1c: proteína de unión al elemento regulador del esterol, ACC1: acetil-CoA carboxilasa-1, FAS: ácido graso sintasa, SCD1: estearoil-CoA desaturasa-1, GCK: glucocinasa, RAR γ : receptor-gamma del ácido retinoico, DAGL: diacilglicerol lipasa, MAGL: monoacilglicerol lipasa, FAAH: hidrolasa de amida de ácido graso, NAPE-PLD: Los ácidos grasos libres N-ácil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D, ácidos grasos libres, TGS: triglicéridos, LPL: lipoproteína lipasa, ADIPOQ: adiponectina, CPT: carnitina palmitoil transferasa-1 alfa, AEA: anandamida, 2-AG:2 araquidonilglicerol.

CB2 y su implicación en la lipogénesis. En contraste al receptor CB1, la función de CB2 en la regulación de la lipogénesis hepática no está completamente elucidada. La expresión de CB2 en condiciones fisiológicas durante la edad adulta es casi indetectable en el hígado, contrario a lo que ocurre durante el desarrollo embriogénico (82), en

la regeneración hepática (62) y algunas patologías como lo es el hígado graso no alcohólico (59), fibrosis hepática (83), y carcinoma hepatocelular (84). La participación de CB2 en el metabolismo de los lípidos se sustenta en el incremento de la expresión de este receptor reportado en roedores ob/ob y en ratones inducidos a obesidad por

una HFD.(59). Puesto que los ratones que son deficientes del CB2, presentan una resistencia al desarrollo de esteatosis hepática inducida por HFD y la administración de agonistas del CB2 aumenta la acumulación de triglicéridos en el hígado en ratones silvestres alimentados con una HFD (85).

También se sabe que los ratones deficientes de CB2 (*CB2* -/-) presentan una resistencia a la esteatosis hepática inducida por una HFD en comparación con los correspondientes ratones silvestres, a pesar de que ambos grupos tenían igual consumo de alimento. En este mismo sentido, otros estudios refuerzan el posible papel de CB2 en la acumulación de lípidos, para tal caso se ha visto que al aplicar un tratamiento con AM1241 (agonista de CB2) en células HepG2 presenta un aumento de la expresión de FAS, lo que desencadenaría un incremento en la acumulación de lípidos (86). Cabe mencionar que, debido a que la expresión del CB1 es también regulada positivamente por AM1241, puede existir una regulación recíproca entre los CB1 y CB2, la cual gobernaría el efecto de lipogénesis.

Así mismo, en otro estudio donde se utilizaron ratas Wistar, a las cuales se les indujo cirrosis y se les trató con un agonista del CB2, la expresión proteica del receptor estuvo positivamente relacionada con CD68 y la apoptosis en miofibroblastos, además de una disminución del contenido de fibras de colágeno en el hígado (87). Acciones semejantes se han descrito en pacientes diagnosticados con hígado graso no alcohólico, al mismo tiempo que se ha indicado una correlación positiva entre el daño del hepatocito y la mayor expresión de CB2 en hepatocitos y colangiocitos (59). A pesar de la evidencia antes mencionada, hacen falta más estudios para delinear de manera puntual el papel esteatogénico específico de los CB2.

Papel terapéutico del bloqueo de los CB. El papel central del SEC en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se apoya por los niveles elevados de endocannabinoides en los pacientes diabéticos, ya que éstos presentan niveles séricos y subcutáneos de AEA y 2-AG más altos que en individuos sanos (88). Es interesante que ratones obesos con señalización defectuosa de leptina (ratones ob/ob y

db/db) muestran niveles hipotalámicos elevados de endocannabinoides (ADA y 2-AG), indicando que los niveles hipotalámicos de endocannabinoides están inversamente correlacionados con los niveles sanguíneos de la hormona leptina (39). Debido a lo anterior, se podría inferir que la sobreestimulación de los CB comenzaría por desencadenar una resistencia a nivel hipotalámica de la leptina y un aumento en la vía de señalización de la lipogénesis hepática (SREBP-1c, FAS y ACC1) que, con el tiempo se convertirían en factores primarios para el desarrollo de DM2, debido a que estas proteínas regulan de manera indirecta la glucemia (20).

El bloqueo de CB1 con SR141716A ha sido prometedor en los ensayos clínicos, lo que lleva a la pérdida de peso y la mejora de varios factores de riesgo metabólicos que no pueden explicarse únicamente por la pérdida de peso observada, tal como un aumento en los niveles de las lipoproteínas de alta densidad y disminución de los niveles de triglicéridos. El estudio clínico "SERENDANE", el cual tenía el objetivo de aclarar la eficacia y seguridad del fármaco SR141716A en pacientes con sobrepeso y obesos que además padecieran DM2, y que hubieran tenido un inadecuado control glucémico con metformina o sulfonilureas. En el mencionado estudio se observó que, al recibir el tratamiento con SR141716A, los sujetos mostraban una mayor pérdida de peso, reducción de circunferencia de la cintura, niveles de hemoglobina A1c y menores concentraciones de glucosa en ayuno, así como una mejora significativa en las lipoproteínas de alta densidad, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y presión sistólica en comparación con el grupo placebo (89).

De igual forma en el estudio "ARPEGGIO", se evaluó la eficacia y seguridad del uso de SR141716A en pacientes con DM2 que tuvieran un tratamiento habitual con insulina, sin excluir a los que presentaban antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Sin embargo, a pesar de la mejoría glicémica y disminución en los factores de riesgo metabólicos, se tuvo que detener el ensayo debido a la presencia de ideación suicida, indicios de depresión y psicosis asociados al uso del

medicamento (90). Finalmente en el estudio “CRESENDO”, destinado a evaluar el efecto de SR141716A sobre enfermedades cardiovasculares y su seguridad enfocada a la aparición de síntomas psiquiátricos, tuvo que interrumpirse a los tres meses de su comienzo, debido a la aparición de signos asociados a un estado mental anormal, entre lo que destacaba comportamiento depresivo (91). Por lo que, a pesar de que el bloqueo de los CB con SR141716A puede tener efectos cardioprotectores, también presenta la desventaja de generar alteraciones neuronales que ponen en riesgo la integridad personal de quien lo consume, en consecuencia, su uso en humanos fue prohibido por la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*FDA* por sus siglas en inglés) y actualmente se siguen buscando alternativas más inocuas para la regulación de los CB.

Mangiferina y lipogénesis. El término “alimento funcional” se utilizó por primera vez en Japón, en el año de 1980, para la designación de productos alimenticios fortificados con constituyentes especiales que poseen efectos fisiológicos benéficos para la salud (92). Es importante mencionar que solamente puede considerarse funcional si además de tener un impacto nutricional básico (aporta macro y micro nutrientes), tiene efectos benéficos en una o más funciones del organismo humano, mejorando así las condiciones físicas, al disminuir el riesgo de desarrollar alguna enfermedad (93). Los polifenoles en las plantas abarcan una amplia variedad de compuestos entre los que se encuentran los ácidos fenólicos (ácido cinámico, ácido benzoico y sus derivados), fenilpropanoides, glucósidos feniletanoides, flavonoides, estilbenos y xantonas (94).

El compuesto fitoquímico representativo del mango es la mangiferina (MGF) o 1,3,6,7-tetrahidroxi-2-[3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil) oxan-2-il] xantin-9-ona (Figura 6)(95), como resultado de la biosíntesis entre el ácido shikímico y aminoácidos aromáticos, tales como la fenilalanina o la tirosina (96). La MGF se encuentra mayoritariamente en la pulpa, la cáscara así como en la semilla (97), aunque

ésta se puede encontrar en menor concentración en otros frutos y partes de otras plantas (Cuadro 1) (98).

Paralelamente, algunos estudios recientes se han concentrado en demostrar las acciones antioxidantes (99), inmunomoduladoras (100), antitumorales (101), cardioprotectoras de la MGF (102), así como en dilucidar la participación de la MGF en el metabolismo de los lípidos entre los que destaca su acción de regulación a través del glicerol fosfato y la biosíntesis de sales biliares(103). De igual manera, la administración de MGF regula negativamente algunas proteínas consideradas como críticas para el proceso de lipogénesis, entre las que se encuentran los genes que regulan la expresión de ACC1 y SCD-1, y promueve una regulación positiva en las proteínas necesarias para la biogénesis energética por parte de la mitocondria, las cuales controlan de manera indirecta algunos de los procesos de lipogénesis de *novo* y previenen la adiposidad (104).

La MGF también promueve la oxidación de la glucosa en músculo de ratones alimentados con HFD, sin alterar el ritmo fisiológico de la oxidación de los ácidos grasos. En otro estudio se observó que la administración de MGF (50-150mg/kg de peso) en hámsteres con HFD, produjo una disminución de los niveles totales de ácidos grasos libres y triglicéridos en suero, así como una disminución en el peso y la grasa visceral (105). También se ha reportado que el tratamiento con MGF (50, 100, 150 mg/kg) durante seis semanas disminuye la cantidad de ácidos grasos libres en el hígado de ratones hiperlipidémicos e incrementa marcadamente la β -oxidación (106).

Existe una amplia cantidad de estudios que valoran la actividad hipolipidémica de este compuesto, algunos de ellos se enlistan en el Cuadro 2. De la misma manera se ha descrito que el tratamiento con MGF restaura los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en roedores hiperlipidémicos a causa de una HFD o de diabetes (107). De la misma manera, el tratamiento con MGF reduce la concentración de ácidos grasos libres en el hígado de ratas alimentadas con HFD, a través de la activación de la lipasa mediante la vía de AMPK y la inhibición de la ACC (108).

Cuadro 1. Fuentes vegetales de mangiferina

Fuente	Especie	Familia	Órgano de la planta	Contenido de Mangiferina (% de masa seca)
Mango	<i>Mangifera Indica</i> y otras especies (<i>M. pajang</i> , <i>M. odorata</i> , <i>M. persiciformis</i> , <i>M. zeylanica</i>)	<i>Anacardiaceae</i>	Corteza, hojas y fruto	Hojas: 3.7-10.8 Corteza: 1.2-1.8 Cáscara: 0.15
Plantas florales	<i>Aphloia theiformis</i>	<i>Aphloiaceae</i>	Hojas	2.0-9.0
Plantas Agavóideas	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	<i>Asparagaceae</i>	raíz	1.0-5.2
Plantas florales de Argentina	Arrabidaea samydoides, A. patellifera,	<i>Bignoniaceae</i>	Hojas	>0.1
Ayurvédica	<i>Salacia reticulata</i> , <i>S. chinensis</i> , <i>S. obonga</i>	<i>Celastraceae</i>	Raíz	<i>S. chinensis</i> : 1.6 <i>S. reticulata</i> : 1.4
Planta parásita	<i>Cuscuta reflexa</i> <i>Cuscutaceae</i> <i>Cyclopia genistoides</i> , <i>C. intermedia</i> , <i>C. subternata</i> , <i>C. maculata</i>	<i>Fabaceae</i>	Hojas	1.6-3.6
Planta floral	<i>Hedysarum flavescens</i> , <i>H. alpinum</i> , <i>H. obscurum</i> <i>Fabaceae</i>	<i>Fabaceae</i>	Partes aéreas	<i>H. alpinum</i> : 1.9 <i>H. Flavescens</i> : 1.2
Planta de manzanilla	<i>Tripterospermum japonicum</i> <i>Canscora</i>	<i>Gentianaceae</i>	Partes aéreas	> 0.17
Hierba	<i>Canscora decussata</i> <i>Gentiana</i>	<i>Gentianaceae</i>	Planta completa	2.3
Hierba de San Ladislao	<i>Gentiana sp.</i> , (<i>G. lutea</i> , <i>G. punctata</i> , <i>G. rhodanta</i> , <i>Gentianella acuta</i>).	<i>Gentianaceae</i>	Raíz, planta completa, hojas y flores	Hojas de <i>G. Lutea</i> : 3.9 Flores: 1.0
Ofelia	<i>Swertia sp.</i>	<i>Gentianaceae</i>	Partes aéreas	<i>S. mussotii</i> : 4.4 <i>S. franchetiana</i> : 0.6
Planta floral	<i>Hypericum sp.</i> (26 especies)	<i>Hypericaceae</i>	Partes aéreas	> 0.21
Planta Fanerógama	<i>Cyclopia Genistoides</i>	<i>Fabaceae</i>	Planta completa	7.9-9.9
Planta Fanerógama	<i>Cratoxylum cochinchinense</i> <i>Iris</i>	<i>Hypericaceae</i>	Hojas	0.23
Lirio leopardo	<i>Iris domestica</i> (<i>Belamcanda chinensis</i>)	<i>Iridaceae</i>	raíz	0.31-3.60
Planta floral	<i>Iris sp.</i>	<i>Iridaceae</i>	Raíz y hojas	> 0.73
Algodonero rojo	<i>Bombax malabaricum</i>	<i>Malvaceae</i>	Hojas	98 mg aislados de 500 g
Café	<i>Polygala hongkongensis</i> <i>Coffea</i>	<i>Polygalaceae</i>	Partes aéreas	> 0.4
Café	<i>Coffea pseudozanguebariae</i>	<i>Rubiaceae</i>	Hojas	> 6.0
Café	<i>Coffea arábica</i>	<i>Pseudozanguebariade</i>	Grano	8.6-11.39
Arbusto	<i>Phaleria cumingii</i>	<i>Thymelaceae</i>	Hojas	> 0.46
Hierba	<i>Aquilaria sinensis</i>	<i>Thymelaceae</i>	hojas	> 0.01
Helecho	<i>Davallia subsolida</i> <i>Trichomanes</i>	<i>Davalliaceae</i>	Raíz	> 0.0038
Curcumina (raíz)	<i>Curcuma amada</i>	---	---	41µg/mL

(Tomado de Matkowski et al., 2013)

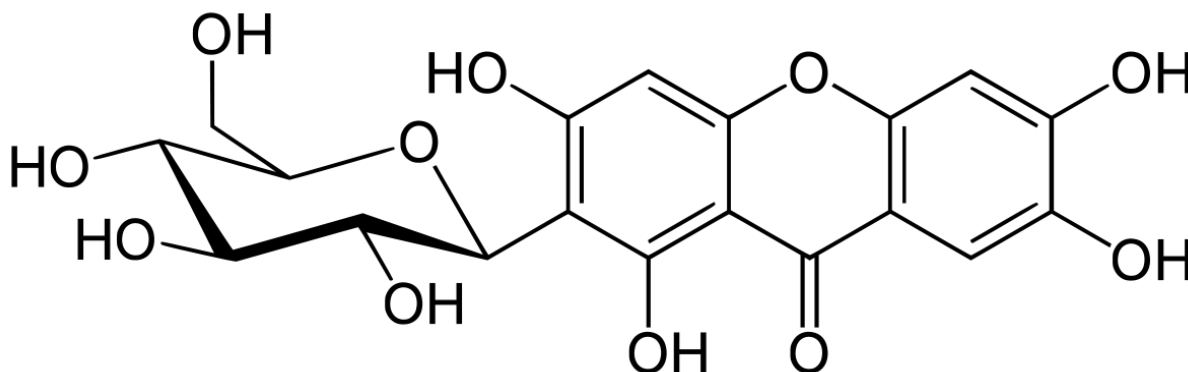


Figura 6. Estructura de la mangiferina. Fuente: Fomenko y Chi [2016].

Cuadro 2. Efectos de la mangiferina en el metabolismo de los lípidos

Modelo	Dosis	Acciones	Referencia
<i>In vitro</i>			
Células HepG2	25-400 μ M de MGF/ml de medio.	Disminuye la acumulación de triglicéridos y aumenta la expresión de SREBP-1c, ChREBP, FAS y SCD1.	(111)
<i>In vivo</i>			
Ratones C57BL/6 y KKA ^y	100-200mg de MGF/kg de peso.	Inhibe la acumulación de lípidos totales en el hígado y TAG a través de la fosforilación de AMPK, LKB1, CaMKK y la activación de SREBP-1c.	(112)
Ratones C57BL/6J	0.5 g MGF/g alimento	Disminuye la expresión y activación de varias proteínas relacionadas con la lipogénesis de novo en el hígado tales como SREBP-1c, PPAR γ , OGDH y proteína DHTKD1, ACC y SCD1.	(104)
Ratones Kunming	60mg MGF/Kg de peso	Disminuye el contenido de colesterol total, TAG en hígado y suero, así como la glucemia. Aumenta la activación del complejo PI3K/AKT.	(113)
Ratas Wistar-Kyoto	15mg MGF/Kg de peso	Disminuye la esteatosis hepática a través de una menor expresión de CD36 en el musculo e hígado.	(114)
<i>Sub-clínicos</i>			
Sujetos obesos con hipertrigliceridemia	150 mg/día	Disminución de TAG, y AFF, incremento de HDL, L-carnitina y HOMA-IR	(115)

MGF: mangiferina; SIRT-1; sirtuina-1; AMPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos; TAG: triglicéridos; AFF: proteína de fusión celular aff-1; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina HOMA; PPAR γ : receptor activado por el proliferador de peroxisoma de tipo alfa; OGDH: oxoglutarato deshidrogenasa; DHTKD1: deshidrogenasa E1 y transcetolasa con un dominio; ACC: acetil-CoA carboxilasa; SCD1: esteroil-CoA desaturasa-1. LKB1: Serina/treonina cinasa B1 del hígado, CaMKK: calcio calmodulina cinasa II; PI3K/AKT: Fosfatidilinositol 3- cinasa/ proteína cinasa B.

Recientemente Lim *et al.* [2014] proporcionó información sobre los mecanismos a nivel molecular por los cuales la MGF ejerce sus efectos hipolipidémicos en el hígado, planteando principalmente estas acciones a través de la disminución en la expresión de ACC y SCD1. Los autores referidos reportan que al disminuir la expresión y por lo tanto, la acción de ACC en la carboxilación del acetil-CoA y producción de malonil-CoA, se favorece que la carnitina-acil-transferasa I (CAT I) incremente la entrada de grupos acilo en la mitocondria, lo que generará un aumento en la degradación de ácidos grasos (109), al mismo tiempo que es capaz de suprimir al regulador transcripcional maestro de la lipogénesis (SREBP) (104). También se ha reportado como un agente para la prevención de enfermedades cardiovasculares principalmente por sus efectos anti-hiperlipidémicos en parte porque es capaz de aumentar la oxidación de ácidos grasos (110). Estos datos plantean de manera sólida que la MGF promovería la lipólisis a través de una regulación negativa de las proteínas que utiliza el SEC para la lipogénesis en el hígado.

CONCLUSIÓN

Existe evidencia científica preliminar para inferir que la MGF podría ser un excelente compuesto bioactivo para el control del metabolismo de los lípidos a nivel hepático, así como para ejercer una disminución en la activación de algunos de los receptores del SEC, en particular del CB1. Sin embargo, hacen falta más estudios enfocados a corroborar que el bloqueo de los receptores del SEC por parte de la MGF permite mejorar la regulación del metabolismo lipídico. Lo anterior deberá abordarse en las nuevas investigaciones al respecto.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) por la beca de manutención con número de convenio 291236 y el Tecnológico Nacional de México por su apoyo a la investigación en compuestos bioactivos de origen vegetal.

REFERENCIAS

1. Heinbockel T. Neurochemical Communication: The Case of Endocannabinoids. In: Neurochemistry. In Tech. 2014. p. 1–20.
2. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):389–462.
3. Di Marzo V, Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):692–8.
4. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;29:1–898.
5. Crawley JN, Corwin RL, Robinson JK, Felder CC, Devane WA, Axelrod J. Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;46(4):967–72.
6. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83–90.
7. Berghuis P, Dobszay MB, Wang X, Spano S, Ledda F, Sousa KM, et al. Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(52):19115–20.
8. Cortés C, Baez B, Zamora I, Bilbao T, Cebada J, Galicia S, et al. Regulación de la ingesta de alimento: una aproximación al sistema endocannabinoide. *Acad Biomédica Digit.* 2015;(1):1–10.
9. Márquez L, Abanades S, Andreu M. Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Med Clin (Barc).* 2008;131(13):513–7.
10. Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL. Expression of Cannabinoid Receptors in Human Osteoarthritic Cartilage: Implications for Future Therapies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):3–15.
11. Fowler CJ, Tiger G, Ligresti A, López-Rodríguez ML, Di Marzo V. Selective inhibition of anandamide cellular uptake versus enzymatic hydrolysis - A difficult issue to handle. *Eur J Pharmacol.* 2004;492(1):1–11.
12. Rhee MH, Vogel Z, Barg J, Bayewitch M, Levy R, Hanuš L, et al. Cannabinol derivatives: Binding to cannabinoid receptors and inhibition of adenylyl cyclase. *J Med Chem.* 1997;40(20):3228–33.
13. Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol.* 2001;134(4):845–52.

14. Valenzuela C, Castillo V, Ronco AM, Aguirre C, Hirsch S, Llanos M. Sistema endocannabinoido y desarrollo de esteatosis hepática. *Rev Med Chil.* 2014;142(3):353–60.
15. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1593–659.
16. MacNaughton W, Van Sickle M, Keenan C, Cushing K, Mackie K, Sharkey K. Distribution and function of the cannabinoid-1 receptor in the modulation of ion transport in the guinea pig ileum: relationship to capsaicin-sensitive nerves. *Am J Physiol.* 2004;
17. Abdood ME, Martin BR. Molecular Neurobiology of the cannabinoid receptor. *Int Rev Neurobiol.* 1996;39:197–221.
18. Freund T, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev.* 2003;83:1017–1066.
19. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong WI, et al. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(9):3160–9.
20. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1298–305.
21. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocr Rev.* 2006;27(1):73–100.
22. Schlosser M, Löser H, Siegmund S V, Montesinos-rongen M, Bindila L, Lutz B, et al. The Endocannabinoid , Anandamide , Induces Cannabinoid Receptor-Independent Cell Death in Renal Proximal Tubule Cells. *CellBio.* 2017;6(40):35–55.
23. Kaschina E. Cannabinoid CB1/CB2 Receptors in the Heart : Expression , Regulation , and Function. In: *Cannabinoids in Health and Diseases.* INTECH; 2016. p. 169–85.
24. Llanos Casanova M, Blazquez C, Martínez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Huffam JW, et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest [Internet].* 2003;111(1):43–50. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/abstract/111/1/43>
25. González-Mariscal I, Egan JM. Endocannabinoids in Islets of Langerhans: The Ugly, the Bad and the Good Facts. *Am J Physiol Metab.* 2018;(410).
26. Tomar S, Zumbun EE, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Protective Role of Cannabinoid Receptor 2 Activation in Galactosamine / Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Failure through Regulation of Macrophage Polarization and MicroRNAs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(2):369–79.
27. Khalid AB, Goodyear SR, Ross RA, Aspden RM. Effects of deleting cannabinoid receptor-2 on mechanical and material properties of cortical and trabecular bone. *Cogent Eng.* 2015;2(1):1001015.
28. Schmöle A, Lundt R, Ternes S, Albayram Ö, Ulas T, Schultze JL, et al. Neurobiology of Aging Cannabinoid receptor 2 deficiency results in reduced neuroinflammation in an Alzheimer ' s disease mouse model. *Neurobiol Aging.* 2015;36:710–9.
29. Cota D, Stalla GK, Pagotto U, Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis Find the latest version : The endogenous cannabinoid via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003;112(3):423–31.
30. Shimazu T. Diabetologia Central Nervous System Regulation of Liver and Adipose Tissue Metabolism. *Diabetologia.* 1981;20:343–56.
31. Rui L. Energy Metabolism in the Liver. *Compr Physiol.* 2014;4(1):177–97.
32. Diraison F, Yankah V, Letexier D, Dusserre E, Jones P, Beylot M, et al. Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *J Lipid Res.* 2003;44:846–53.
33. Davies SP, Carling D, Munday MR, Hardie DG. Diurnal rhythm of phosphorylation of rat liver acetyl-CoA carboxylase by the AMP-activated protein kinase , demonstrated using freeze-clamping Effects of high fat diets. *Eur J Biochem.* 1992;203:615–23.
34. Hardie DG, Ross F a., Hawley S a. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):251–62.
35. Takahashi A, Hara T, Shimazu T. Mechanism of lipolysis induced by electrical stimulation of the hypothalamus in the rabbit. *J Lipid Res [Internet].* 1976;17:551–8. Available from: <http://www.jlr.org/content/17/6/551.full.pdf+html>
36. Wang W, Xiao Z, Li X, Aziz KE, Gan B, Johnson RL, et al. AMPK modulates Hippo pathway activity to regulate energy homeostasis. *Cell Biol.* 2015;17(4):490.
37. Woods A, Williams JR, Muckett PJ, Mayer FV, Liljevald M, Bohlooly-y M, et al. Liver-Specific Activation of AMPK Prevents Steatosis on a High-Fructose Diet Report Liver-Specific Activation of AMPK Prevents Steatosis on a High-Fructose Diet. *Cell Reports.* 2017;18(13):3043–51.
38. Park H, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000Prime Rep [Internet].* 2014;6:73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166933/>
39. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001;410(6830):822–5.
40. Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev.* 2001;14(2001):65–86.

41. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Marzo V Di. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol.* 2002;136:550–7.
42. Hanuš L, Avraham Y, Ben-Shushan D, Zolotarev O, Berry EM, Mechoulam R. Short-term fasting and prolonged semistarvation have opposite effects on 2-AG levels in mouse brain. *Brain Res.* 2003;983(1–2):144–51.
43. Gaidhu MP, Anthony NM, Patel P, Hawke TJ, Ceddia RB. Dysregulation of lipolysis and lipid metabolism in visceral and subcutaneous adipocytes by high-fat diet: role of ATGL, HSL, and AMPK. *AJP Cell Physiol.* 2010;298(4):C961–71.
44. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. Science in medicine AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2764–72.
45. Kola B, Hubina E, Tucci SA, Kirkham TC, Garcia EA, Mitchell SE, et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2005;280(26):25196–201.
46. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1151–4.
47. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci.* 2003;23(12):4850–7.
48. Malcher-lopess R, Di S, Marcheselli VS, Weng F, Stuart CT, Bazan NG, et al. Opposing Crosstalk between Leptin and Glucocorticoids Rapidly Modulates Synaptic Excitation via Endocannabinoid Release. *Cellular/Molecular.* 2006;26(24):6643–50.
49. Ho J, Cox JM, Wagner EJ. Cannabinoid-induced hyperphagia: correlation with inhibition of proopiomelanocortin neurons? *Physiol Behav.* 2009;92(3):507–19.
50. Pinheiro BS, Lemos C, Neutzling Kaufmann F, Marques JM, da Silva-Santos CS, Carvalho E, et al. Hierarchical glucocorticoid-endocannabinoid interplay regulates the activation of the nucleus accumbens by insulin. *Brain Res Bull.* 2016;124(July):222–30.
51. Doyon C, Denis RG, Baraboi ED, Samson P, Lalonde J, Deshaies Y, et al. Effects of rimonabant (SR141716) on fasting-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neuronal activation in lean and obese Zucker rats. *Diabetes.* 2006;55(12):3403–10.
52. Bermúdez-Siva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, Sánchez Vera I, Juan-Pico P, Nadal A, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;531(1–3):282–4.
53. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):35–46.
54. Tucci S a, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol.* 2004;143(5):520–3.
55. Alen F, Crespo I, Ramírez-López MT, Jagerovic N, Goya P, de Fonseca FR, et al. Ghrelin-Induced Orexigenic Effect in Rats Depends on the Metabolic Status and Is Counteracted by Peripheral CB1 Receptor Antagonism. *PLoS One.* 2013;8(4).
56. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Péleraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J.* 2005;19(11):1567–9.
57. Galgglje S, Mary S, Marchand J, Dussoisoy D, Carrikre D, Camyon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Biochemistry.* 1995;61:54–61.
58. Jourdan T, Djaouti L, Demizieux L, Gresti J, Vergès B, Degrace P. CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetes.* 2010;59(4):926–34.
59. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Pichardo-Bahena R, Barredo-Prieto B, Ponciano-Rodriguez G, Bermejo-Martínez L, et al. Endocannabinoid receptor CB2 in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2007;27(2):215–9.
60. Jeong W il, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay P, et al. Paracrine Activation of Hepatic CB1 Receptors by Stellate Cell-Derived Endocannabinoids Mediates Alcoholic Fatty Liver. *Cell Metab.* 2008;7(3):227–35.
61. Siegmund S V., Uchinami H, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2005;41(5):1085–95.
62. Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, et al. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology.* 2010;52(3):1046–59.
63. Wade M, Li Y-C, M. Wahl G. Cannabinoid-2 receptor mediates protection against hepatic ischemia/reperfusion injury. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):83–96.
64. Mallat a, Lotersztajn S. Endocannabinoids and liver disease. I. Endocannabinoids and their receptors in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(November 2007):G9–12.
65. Ashton JC, Dowie MJ, Glass M. The Endocannabinoid System and Human Brain Functions: Insight From Memory, Motor, and Mood Pathologies. In: *The Endocannabinoid System* [Internet]. 20017. p.

- 115–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096666000058>
66. Bensaïd M, Esclançon A, Maffrand JP, Fur GLE. The Cannabinoid CB 1 Receptor Antagonist SR141716 Increases Acrp30 mRNA Expression in Adipose Tissue of Obese fa / fa Rats and in Cultured Adipocyte Cells. *Mol Pharmacol*. 2003;63(4):908–14.
 67. Nam DH, Lee MH, Kim JE, Song HK, Kang YS, Lee JE, et al. Blockade of Cannabinoid Receptor 1 Improves Insulin Resistance, Lipid Metabolism, and Diabetic Nephropathy in db/db Mice. *Endocrinology* [Internet]. 2012;153(3):1387–96. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/en.2011-1423>
 68. Protein-c REB, Biddinger SB, Almind K, Miyazaki M, Kokkotou E, Ntambi JM, et al. Effects of Diet and Genetic Background on Sterol. *Diabetes*. 2005;54(May).
 69. Migliarini B, Carnevali O. Molecular and Cellular Endocrinology A novel role for the endocannabinoid system during zebrafish development. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;299:172–7.
 70. Pertilä J, Laakso TS, Suortti T, Arola J, Hulterantz R. Splanchnic Balance of Free Fatty Acids, Endocannabinoids, and Lipids in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2010;1961–71.
 71. Katayama K, Ueda N, Kurahashi Y, Suzuki H, Yamamoto S, Kato I. Distribution of anandamide amidohydrolase in rat tissues with special reference to small intestine. *Biochim Biophys Acta* 1347. 1997;212–8.
 72. Demizieux L, Piscitelli F, Troy-fioramonti S, Iannotti FA, Borrino S, Gresti J, et al. Early low-fat diet enriched with linolenic acid reduces liver endocannabinoid tone and improves late glycemic control after a high-fat diet challenge in mice. *Diabetes*. 2016;65(7):1–41.
 73. Liu J, Cinar R, Xiong K, Godlewski G, Jourdan T, Lin Y, et al. Monounsaturated fatty acids generated via stearoyl CoA desaturase-1 are endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(47):18832–7.
 74. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A Comprehensive Profile of Brain Enzymes that Hydrolyze the Endocannabinoid. *Chem Biol*. 2007;14(12):1347–56.
 75. Shi D, Yu X, Jia M, Zhang Y, Yao J, Hu X, et al. Inhibiting CB1 receptors improves lipogenesis in an in vitro non-alcoholic fatty liver disease model. *Lipids Health Dis*. 2014;13(173):1–7.
 76. Wu HM, Yang YM, Kim SG. Rimonabant, a Cannabinoid Receptor Type 1 Inverse Agonist, Inhibits Hepatocyte Lipogenesis by Activating Liver Kinase B1 and AMP-Activated Protein Kinase Axis Downstream of *Gai/o* Inhibition. *Mol Pharmacol*. 2011;80(5):859–69.
 77. Lee J, Hong S, Eun S, Rhee E, Park C, Oh K, et al. Molecular and Cellular Endocrinology AMP-activated protein kinase suppresses the expression of LXR / SREBP-1 signaling-induced ANGPTL8 in HepG2 cells. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2015;414:148–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.07.031>
 78. Trebicka J, Racz I, Siegmund S V., Cara E, Granzow M, Schierwagen R, et al. Role of cannabinoid receptors in alcoholic hepatic injury: steatosis and fibrogenesis are increased in CB2 receptor-deficient mice and decreased in CB1 receptor knockouts. 2011. 31(6):860–70.
 79. Tam J, Drori A, Liu Z, Cinar R, Kashiwaya Y, Reitman ML, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor blockade restores hypothalamic leptin signaling. *Mol Metab*. 2017;6(June):1113–25.
 80. Quarta C, Bellocchio L, Mancini G, Mazza R, Cervino C, Braulke LJ, et al. CB 1 Signaling in Forebrain and Sympathetic Neurons Is a Key Determinant of Endocannabinoid Actions on Energy Balance. *Cell Metab*. 2010;11(4):273–85.
 81. Tam J, Vemuri VK, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay B, Godlewski G, et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest*. 2010;120(8).
 82. Bonner T, Zimmer A, Buckley NE, McCoy KL, Felder CC, Glass M, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB 2 receptor. *Eur J Pharmacol*. 2000;141–9.
 83. Julien B, Grenard P, Clerc FT, Nhieu JTVAN, Li L, Karsak M, et al. Antifibrogenic Role of the Cannabinoid Receptor CB2 in the Liver. 2005;742–55.
 84. Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, et al. Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;171:31–8.
 85. Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, et al. Cannabinoid CB2 Receptor Potentiates Obesity-Associated Inflammation, Insulin Resistance and Hepatic Steatosis. *PLoS One* [Internet]. 2009;4(6):e5844. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0005844>
 86. De Gottardi A, Spahr L, Ravier-Dall’Antonia F, Hadengue A. Cannabinoid receptor 1 and 2 agonists increase lipid accumulation in hepatocytes. *Liver Int*. 2010;30(10):1482–9.
 87. Muñoz-Luque J, Ros J, Fernández-Varo G, Morales-Ruiz M, Alvarez CE, Friedman SL, et al. Regression of Fibrosis after Chronic Stimulation of Cannabinoid CB2 Receptor in Cirrhotic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(2):475–83.
 88. Engeli S, Klo N, Berndt J, Fasshauer M, Scho MR, Jordan J, et al. Dysregulation of the Peripheral and Adipose Tissue Endocannabinoid System in Human Abdominal Obesity. *Diabetes*. 2006;55(November):3053–60.
 89. Rosenstock J, Hollander P, Chevalier S, Iranmanesh A. SERENADE: The Study Evaluating

- Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2169–76.
90. Hollander PA, Amod A, Litwak LE, Chaudhari U. Effect of rimonabant on glycemic control in insulin-treated type 2 diabetes: The ARPEGGIO trial. *Diabetes Care*. 2010;33(3):605–7.
 91. Topol EJ, Bousser MG, Fox KA, Creager MA, Despres JP, Easton JD, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9740):517–23.
 92. Hardy G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. *Nutrition*. 2000;16(7/8):688–97.
 93. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific Concepts of Functional Foods in Europe Consensus Document. *Br J Nutr*. 1999;81:S1–27.
 94. Santana-Gálvez J, Jacobo-Velázquez DA. Classification of Phenolic Compounds. In: *Phenolic Compounds in Food: Characterization and Analysis* [Internet]. 1st Editio. Boca Raton: CRC Press; 2018. p. 3–21. Available from: <https://www.crcpress.com/Phenolic-Compounds-in-Food-Characterization-and-Analysis/Nollet-Gutierrez-Uribe/p/book/9781498722964>
 95. Shahat AA, Hassan RA, Nazif NM, Van Miert S, Pieters L, Hammuda FM, et al. Isolation of Mangiferin from *Bombax malabaricum* and Structure Revision of Shamimin. *Planta Med*. 2003;69(11):1068–70.
 96. El-Seedi HR, El-Barbary MA, El-Ghorab DMH, Bohlin L, Borg-Karlson A-K, Göransson U, et al. Recent Insights into the Biosynthesis and Biological Activities of Natural. *Curr Med Chem*. 2010;17:854–901.
 97. Rocha Ribeiro SM, De Queiroz JH, Lopes Ribeiro de Queiroz ME, Campos FM, Pinheiro Sant’Ana HM. Antioxidant in mango (*Mangifera indica* L.) pulp. *Plant Foods Hum Nutr*. 2007;62(1):13–7.
 98. Matkowski A, Kús P, Góralaska E, Woźniak D. Mangiferin – a Bioactive Xanthonoid, not only from Mango and not just Antioxidant. *Mini-Reviews Med Chem*. 2013;13:439–55.
 99. Mendoza-Sarmiento G, Rojas-Hernández A, Galano A, Gutiérrez A. A combined experimental–theoretical study of the acid–base behavior of mangiferin: implications for its antioxidant activity. *RSC Adv*. 2016;6(56):51171–82.
 100. Handayani SI, Tedjo A, Kusmardi. The Immunomodulation of Mangiferin on the Proliferation and Interleukin-2 Receptors Expression of in Vitro Culture of T lymphocytes Derived from Mammary Tumor Bearing Mice. *J Appl Biotechnol*. 2015;3(2):11–9.
 101. Shi J, Qin B, Zhang Y, Kikuta K. Targeting Nfr2 / ARF signaling is important for mangiferin protecting PC12 cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2017;10(7):10113–22. Available from: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0046579.pdf>
 102. Imran M, Arshad MS, Butt MS, Kwon JH, Arshad MU, Sultan MT. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–17.
 103. Zhou C, Li G, Li Y, Gong L, Huang Y, Shi Z, et al. Molecular BioSystems A high-throughput metabolomic approach to explore the regulatory effect of mangiferin on hyperlipidemia rats. *Mol Biosyst*. 2014;11:418–33.
 104. Lim J, Liu Z, Apontes P, Feng D, Pessin JE, Sauve AA, et al. Dual mode action of mangiferin in mouse liver under high fat diet. *PLoS One*. 2014;9(3).
 105. Guo F, Huang C, Liao X, Wang Y, He Y, Feng R, et al. Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(2):1809–18.
 106. Pardo-Andreu GL, Paim BA, Castilho RF, Velho JA, Delgado R, Vercesi AE, et al. Mangifera indica L. extract (Vimang®) and its main polyphenol mangiferin prevent mitochondrial oxidative stress in atherosclerosis-prone hypercholesterolemic mouse. *Pharmacol Res*. 2008;57(5):332–8.
 107. Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S, Gupta PK, Lal J. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2005;97(3):497–501.
 108. Niu Y, Li S, Na L, Feng R, Liu L, Li Y, et al. Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK. *PLoS One*. 2012;7(1):1–8.
 109. Nakamura MT, Nara TY. Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2003;68(2):145–50.
 110. Huang THW, Yang Q, Harada M, Uberai J, Radford J, Li GQ, et al. Salacia oblonga root improves cardiac lipid metabolism in Zucker diabetic fatty rats: Modulation of cardiac PPAR- α -mediated transcription of fatty acid metabolic genes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;210(1–2):78–85.
 111. Wang C, Jiang JD, Wu W, Kong WJ. The Compound of Mangiferin-Berberine Salt Has Potent Activities in Modulating Lipid and Glucose Metabolisms in HepG2 Cells. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
 112. Li J, Liu M, Yu H, Wang W, Han L, Chen Q, et al. Mangiferin Improves Hepatic Lipid Metabolism Mainly Through Its Metabolite-Norathyriol by Modulating SIRT-1/AMPK/SREBP-1c Signaling. *Front Pharmacol*. 2018;9(March):1–13.
 113. Wang H, Zhu YY, Wang L, Teng T, Zhou M, Wang SG, et al. Mangiferin ameliorates fatty liver via modulation of autophagy and inflammation in high-fat-diet induced mice. *Biomed Pharmacother*. 2017;96(July):328–35.

114. Zhou L, Pan Y, Chonan R, Batey R, Rong X, Yamahara J, et al. Mitigation of Insulin Resistance by Mangiferin in a Rat Model of Fructose-Induced Metabolic Syndrome Is Associated with Modulation of CD36 Redistribution in the Skeletal Muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(1):74–84.
115. Na L, Zhang Q, Jiang S, Du S, Zhang W, Li Y, et al. Mangiferin supplementation improves serum lipid profiles in overweight patients with hyperlipidemia: A double-blind randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2015;5(May):1–9.
116. Tam J. Role of the Endocannabinoid System in Hepatic Lipogenesis. In: Ntambi JM, editor. *Hepatic De Novo Lipogenesis and Regulation of Metabolism* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 131–42. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-25065-6_6
117. Fomenko EV, Chi Y. Mangiferin modulation of metabolism and metabolic syndrome. *BioFactors.* 2016;42(5):492–503