
THE EFFECTIVENESS OF CANNABINOIDS FOR THE TREATMENT OF CACHEXIA IN HIV-POSITIVE PATIENTS

Tijana SerafimovskaFaculty of Pharmacy, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of North Macedonia,
serafimovskatijana@gmail.com**Marija Darkovska Serafimovska**

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia

Milka Zdravkovska

Faculty of Medical sciences, University „Goce Delcev“ – Shtip, Republic of North Macedonia

Trajan Balkanov

Faculty of Medicine, University „St. Cyril and Methodius“ – Skopje, Republic of North Macedonia

Abstract: Knowledge of the role of the endocannabinoid system in the modulation of immune functions, the influence of mood, the regulation of appetite, gives us the right to think about the possibility of use of cannabinoids for the treatment of cachexia. Cachexia, also known as weight loss syndrome, is a common problem in patients with human immunodeficiency virus (HIV). Weight loss syndrome is defined as a loss of at least 10% of the body weight. In HIV-positive patients, weight loss syndrome has been associated with chronic diarrhea, fatigue, and fever for at least 30 days. This serious situation leads to significant morbidity and mortality for these patients. The use of cannabinoids to improve appetite and regain weight in HIV-positive patients is recommended, but it is unclear whether they are truly safe and effective. MARINOL (dronabinol), 2.5, 5 or 10 mg tablets is the only synthetic cannabinoid (tetrahydrocannabinol (THC) isomer) intended for oral administration and FDA approved for two indications: treatment of anorexia associated with weight loss in people with acquired immune deficiency syndrome (or HIV-positive patients) and vomiting caused by chemotherapy in people whose nausea and vomiting have not improved with usual antiemetics. In the United States, Marinol is treated as a non narcotic drug with a very low risk of physical and mental dependence (categorized into level III of controlled substances). The dosage for treatment of weight loss depends on tolerability, from 1 x 2.5 mg /day to 2 x 10 mg /day. The medicine is stated to be taken before meals: before dinner when is administered once daily or before breakfast and dinner if the total dose is divided into twice daily intake. An online literature review published by June 2018 identified a total of six randomized clinical trials (RCTs) that were conducted to evaluate the effects of dronabinol for the treatment of cachexia in HIV-positive patients. They included a total of 298 patients. In 5 of the six studies conducted, the effects of dronabinol were compared with placebo, and in only one study the effects of dronabinol were compared with megestrol acetate. Only one of the six studies was classic placebo-controlled study that reported the effects of dronabinol on body weight correction, while in other studies the effects of dronabinol on body weight correction were secondary notification. This study is also the only study on which base indication for dronabinol are approved. Studies show that dronabinol at doses of 5mg /day stimulates weight gain compared with placebo. Dronabinol compared to megestrol showed a lack of effect. The conclusion of these studies, however, is that use of cannabinoids can have a positive effect on improving appetite and weight gain in HIV-positive patients.

Keywords: Tetrahydrocannabinol (THC), cachexia, appetite, dronabinol.

ЕФИКАСНОСТ НА КАНАБИНОИДИТЕ ЗА ТРЕТМАН НА КАХЕКСИЈА КАЈ ХИВ ПОЗИТИВНИ ПАЦИЕНТИ**Тијана Серафимовска**Фармацевтски факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Р. Северна Македонија,
serafimovskatijana@gmail.com**Марија Дарковска Серафимовска**

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Р. Северна Македонија

Милка Здравковска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, Р. Северна Македонија

Трајан Балканов

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Р. Северна Македонија

Резиме: Знаењата за улогата на ендоканабиноидниот систем во модулацијата на имунолошките функции, влијанието на расположението, регулацијата на апетитот, ни дава за право да размислуваме за можната употреба на канабиноидите за третман на кахексија. Кахексијата, исто позната како синдром на губење на тежината, е чест проблем кај пациентите со хуман имунодефицитарен вирус (ХИВ). Синдромот на губење на тежина се дефинира како загуба од најмалку 10% од телесната тежина. Кај ХИВ позитивните пациенти, синдромот на губење на телесната тежина е поврзан со хронична дијареа, замор и треска во траење од најмалку 30 дена. Оваа сериозна ситуација доведува до значителен морбидитет и морталитет на овие пациенти. Употребата на канабиноидите за подобрување на апетитот и враќање на телесната тежина кај ХИВ позитивни пациенти е препорачана, но не е јасно дали тие се навистина безбедни и ефикасни. MARINOL (dronabinol), таблети од 2.5, 5 или 10 mg е единствениот синтетски канабиноид (изомер на тетраhydro-канабинол (THC)) наменет за орална администрација и одобрен од страна на FDA за две индикации: третман на анорексија поврзана со губење на телесната тежина кај ХИВ пациенти и третман на гадење и повраќање кај пациенти на хемотерапија. Во USA, Маринолот се третира како ненаркотична дрога со низок степен на ризик од физичка и ментална зависност (катогоризиран како ниво III на контролирани супстанции). Дозирањето за третман на кахексија зависи од подносливоста, од 1 x 2.5 mg/на ден до 2 x 10 mg/на ден. Лекот се зема пред јадење и тоа пред вечера кога се ординира еднаш дневно или пред доручек и вечера ако вкупната доза е разделена на двапати дневен внес. Електронско пребарување на литературата објавена до јуни 2018, идентификуваше вкупно шест рандомизирани клинички студии (RCT) кои биле спроведени за да се оценат ефектите на дронабинол за третман на кахексија кај ХИВ позитивни пациенти. Во нив биле вклучени вкупно 298 пациенти. Во 5 од вкупно шестте спроведени студии, ефектите на дронабинол биле споредувани со плацебо, а само во една студија со мегестрол ацетат. Само една од шесте спроведени студии била класична плацебо-контролирана студија во која биле пратени ефектите на дронабинол врз корекција на телесната тежина, додека кај останатите студии корекцијата на телесната тежина била секундарен наод. Тоа е воедно и единствена студија на која се темели одобрената индикација за дронабинол. Резултатите од студиите покажуваат дека дронабинолот во дози од 5mg/ден, го стимулира зголемувањето на телесната тежина, споредено со плацебо. Дронабинол во споредба со мегестрол покажал изостанок на ефектот. Заклучокот од спроведените испитувања, сепак е дека употребата на канабиноидите може да има позитивен ефект врз подобрување на апетитот и зголемување на телесната тежина кај ХИВ позитивните пациенти.

Клучни зборови: Тетрахидроканабинол (THC), кахексија, апетит, дронабинол.

1. ВОВЕД

Хумано имунодефициентниот вирус (ХИВ) е пандемична пренослива болест која го предизвикува синдромот на стекнат имунолошки дефицит (СИДА). Кога болеста ќе се развие, имунолошкиот систем на заболениот драстично опаѓа и се појавуваат многу смртоносни инфекции, како резултат на губење на клетките CD4 во периферната крв (Phillips, 2006). Симптомите кои се појавуваат се: општа слабост, мачнини, повраќање, губење на апетитот и тежината, болки во стомакот, отежнато и забрзано дишење, дијареа и болки во мускулите.

Губењето на тежината (кахексија) како резултат на слаб апетит е главен симптом на СИДА (Akilimali, 2016) и чест проблем кај пациентите со ХИВ. Секундарна анорексија поради вирусот на ХИВ не е добро класифицирана заради фактот дека има недостаток на стандардизирани дефиниции и клинички податоци (Melissa E Badowski, 2018). Кахексијата се дефинира како нарушување кое се карактеризира со губење на телесната тежина од најмалку 10% со специфични загуби на скелетни мускули и масно ткиво (Vickie, 2018). Оваа сериозна состојба на губење на телесната тежина и покрај употребата на многу активна антиретровирусна терапија кај ХИВ пациенти од 14%-38% (Melissa E Badowski, 2016) доведува до тешка слабост, депресија на сите физиолошки процеси, ментални нарушувања и значителен морбидитет и морталитет на овие пациенти.

2. УЛОГАТА НА ЕНДОКАНАБИНОИДНИОТ СИСТЕМ И МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА КАНАБИНОИДИТЕ

Ендоканабиноидниот систем (ЕС) го сочинува неодамна откриена група ендогени канабиноидни рецептори пронајдени низ телото. Канабиноидните рецептори се рецептори на клеточна мембрана, поврзани со G-протеинот. Идентификувани се четири подтипови на овие рецептори (CB₁, CB₂, WIN и abn-CBD). Тие се активираат од страна на три главни групи лиганди: ендоканабиноиди, растителни канабиноиди и синтетички

канабиноиди. Канабиноидите се врзуваат за канабиноидните рецептори и делуваат како агонисти (Breivogel, 2001; Di Marzo, 2000; Hájos, 2001; Manzanares, 2006).

ЕС е вклучен во регулирање на различни физиолошки и когнитивни процеси, вклучувајќи плодност, бременост, апетит, сензација на болка, расположение и меморија (Aizpurua-Olaizola, 2016; Donvito, 2017). Се покажало дека ЕС има хомеостатска улога контролирајќи неколку метаболички функции, како што се складирање на енергија и транспорт на хранливи материи, преку ефектите што ги има врз периферните ткива, адипоцитите, хепатоцитите, ГИТ, скелетните мускули и ендокриниот панкреас.

Новите податоци сугерираат дека THC дејствува преку CB₁ рецепторите во јадрата на хипоталамусот и доведува директно до зголемување на апетитот (Kirkham, 2006). Докажано е дека мигрена, фибромијалгија, синдром на иритабилни црева и слични состојби претставуваат клинички синдром на дефицит на ендоканабиноиди (Ethan B. Russo, 2016).

3. ОДОБРЕНИ ПРЕПАРАТИ НА БАЗА НА КАНАБИС ЗА ТЕРТМАН НА АНОРЕКСИЈА

MARINOL (dronabinol) е синтетски THC за орална примена одобрен од FDA (USA). Како лек на рецепт достапен е во неколку држави: САД, Холандија и Германија. Во САД Marinol е третиран како ненаркотична дрога со многу слаб ризик за физичка и ментална зависност (категоризиран во ниво III на контролирани супстанции). Одобрени индикации му се: лечење на анорексија поврзана со губење на тежината кај ХИВ пациенти, мачнина и повраќање поврзана со хемотерапија кај пациенти со малигни заболувања кај кои антиеметичка терапија не дала резултати. Иако, dronabinol е одобрен за третман на хиперемеза индуцирана од хемотерапија, некои клинички студии, покажуваат дека тој може да индуцира емесис (U. Bonnet, 2016).

4. КРИТИЧКИ ОСВРТ

Со пребарување по клучни зборови: тетрахидроканабинол (THC), кахексија, апетит, дронабинол на литературата публикувана во реномирани часописи во последните 10 години, заклучно со јуни 2018 година, идентификувавме вкупно 6 клинички студии во кои е евалуиран ефектот на дронабинол за третман на анорексија кај ХИВ позитивни пациенти. Кај пет студии ефектот на дронабинол е споредуван со плацебо, а кај една со мегестрол ацетат. Од сите студии, само една (Beal 1995) била класична плацебо-контролирана студија во која била евалуирана ефикасноста на дронабинол во смисол на корекција на телесната тежина (Beal, 1995). Таа е воедно и единствената студија на која се темели одобрената индикација на дронабинол за третман на анорексија. Другата најголема студија како примарен исход го пратела вирусниот „load“ и CD₄ и CD₈ (Abrams, 2003).

Сите останати плацебо-контролирани студии се фармакодинамски студии кои помеѓу останатото го евалуирале ефектот на дронабинол во значително поголеми дози од одобрените, а во поглед на анорексија била пратена корекцијата на телесната маса и некои субјективни параметри како чувство на глад или ситост, и калориски внес во текот на денот како секундарни наоди (Haney, 2007; Struwe, 1993; Timpone, 1997).

Ефект врз телесната тежина (зголемување на телесната тежина)

Во клучната регулаторна студија на дронабинол (Beal 1995), на крајот на 6-та недела од третманот, кај 88 пациенти била проценета промена на телесната тежина (Beal, 1995). Во сите други студии контролирани со плацебо, телесна тежина била секундарно откритие (Abrams, 2003; Haney, 2007; Haney, 2005; Struwe, 1993; Timpone, 1997; Phillips, 2010).

Резултатите од клиничките студии се сумирани во Табела 1. Трендот на дронабинол да влијае на зголемувањето на телесната тежина, главно е воочен во дози поголеми од 5mg/ден, односно само високи дози на дронабинол го стимулираат зголемувањето на телесната тежина.

Во една студија, медицинската марихуана била давана кај ХИВ позитивни пациенти во облик на цигари за пуење, кои содржат околу 3,6% THC. Со околу 30mg дневен внес на THC, резултатите покажуваат дека телесната тежина се зголемила после 4 дена внес, во споредба со плацебо (Haney, 2005).

Во компаративната студија со мегестрол ацетат, дронабинолот всушност не покажал позитивен ефект во дози од 2x2,5mg/ден во тек на 12 недели, односно дронабинолот бил полош од мегестрол ацетатот во овој поглед (Timpone, 1997).

СТУДИЈА	РЕЗУЛТАТИ
Struwe 1993	На дронабинол, сите 5 пациент ја зголемиле ТТ, на плацебо 3 ја намалиле
Beal 1995	Dronabinol n=50 (+0,1 kg пораст), плацебо n=38 (-0,4 kg пад на ТТ)
Timpone 1997	Dronabinol 2x2,5mg (-2kg пад на ТТ), megestrol 750mg/dan (+6,5kg зголемување на ТТ)
Abrams 2003	Dronabinol n=22 (+3kg зголемување на ТТ), марихуана n=20 (+3,2kg зголемување на ТТ), плацебо n=20 (+1,1kg зголемување на ТТ)
Haney 2007	Во текот на 4 дена зголемени дози на dronabinol (4x10kg/ден) +1,2kg зголемување на ТТ, Во текот на 4 дена зголемени дози на марихуана (3,9% ТНС) +1,1kg зголемување на ТТ

Табела 1. Ефект на дронабинолот врз корекција на телесната тежина (зголемување на телесната тежина)

Енергетски внес

Енергетскиот внес е оценуван како kcal или како внес на храна, само во некои студии (види Табела 2).

СТУДИЈА	РЕЗУЛТАТИ
Haney 2007	За време на 4 дена земање на 20 или 40mg/ден на дронабинол, односно 4x1 цигара со 2% или 3,9% ТНС/ден, вкупниот дневен внес на храна во kcal бил помеѓу 2900 и 3400, што е повисоко отколку кај плацебо (2500 kcal), а бројот на дневни внесувања на храна бил помеѓу 7 и 8, што е исто така повисоко отколку кај плацебо (околу 6)
Haney 2005	Кај 15 пациенти со нормална мускулна маса, ниту една доза на дронабинол и ниту една доза на марихуана во облик на цигара немала ефект врз калорискиот внес. Кај 15 пациенти со мала мускулна маса, сите дози на дронабинол, како и највисоки (3,9% ТНС) и најниските (1,8% ТНС) дози на „пушена марихуана“ го зголемиле калоричниот внес (за време на сесиите) во однос на плацебо (околу 1500-1700 наспроти 1150 kcal).
Struwe 1993	Кај 5 пациенти после 35 дена користење на дронабинол, зголемениот дневен внес на енергија бил 3,5 kcal/ kg во однос на плацебо (0,8 kcal/kg).

Табела 2. Ефект на дронабинолот врз енергетски внес

Несакани ефекти

Долготрајната употреба на ТНС генерално добро се толерира. Најчесто пријавени несакани ефекти се спананост, мачнина, повраќање и сува уста (Cohen, 2018). Несаканите дејства на препаратите на база на канабис се должат пред сè на ТНС, кој има психотропни дејства, па примената во повисоки дози може да предизвика одредени пореметувања во централниот нервен систем (ЦНС) поврзани со абнормално психомоторно однесување, спананост, краткотрајно оштетување на меморијата и интоксикација. Кај две од шесте спроведени клинички студии немало пријавени несакани ефекти (Abrams, 2003; Haney, 2007).

Во студијата од 2005 година, од вкупно 30 испитаници, 2 почувствувале нагон на повраќање после земени 10mg дронабинол, 5 се чувствувале „претерано опиено“ со 30mg дронабинол, 1 имал дијареа после пушење на цигара која содржела 3,9% ТНС и еден почувствувал гадење после ординирана плацебо капсула (Haney, 2005). Кај две студии имало прекин на третман или намалување на дозата поради појава на несакани ефекти во споредба со плацебо и тоа:

- Студијата на Beal 1995 каде вкупно 43% од пациентите на дронбинол пријавиле несакани дејства на ЦНС од типот на конфузија, спананост, вртоглавица и 13% од пациентите на плацебо, пријавиле најмалку еден несакан ефект. Во овој случај, 8,3% од пацентите на дронбинол имале сериозни несакани ефекти кои биле ублажени со намалување на дозата (Beal, 1995).

- Студијата на Struwe 1993 каде 5 пациенти ја завршиле студијата (2 x дневно примале дронабинол во тек на 35 дена) без појава на несакани дејства. 2 пациенти покажале нетолерантност кон дронабинолот (Struwe, 1993).

Генерално, податоците добиени од клиничките студии не даваат доволно информации поврзани со долгорочната ефикасност, толерантноста и безбедноста на терапијата со канабис или канабиноиди, поради краткото време на спроведување (Mücke, 2016).

5. ЗАКЛУЧОК

Дронабинолот во некои земји (вклучувајќи ги и оние со строга регулатива, на пр. САД или Канада) има регулаторно одобрение за индикацијата „третман на кахексија / анорексија кај пациенти со ХИВ / СИДА“. Клиничките податоци за испитувањето на ефикасноста на дронабинол за оваа индикација во однос на плацебо или други контролирани студии се всушност сиромашни. Најдолгиот период на третман во клиничка студија која била плацебо контролирана е 6 недели. Ова е доволно за да се процени потенцијалот на дронабинол за оваа индикација, но не и неговата долгорочна ефикасност и безбедност. Генерално, резултатите од студиите покажуваат дека дронабинолот во дози од 5mg/ден, го стимулира зголемувањето на телесната тежина, споредено со плацебо, а во споредба со мегестрол покажал изостанок на ефектот.

Податоците за употреба на пушена марихуана се многу помалку во однос на дронабинол и тоа една студија за единечна употреба на цигара (30 пациенти); една студија со 4x1 цигари на ден, во траење од 4 дена (10 пациенти) и една студија со 3x1 цигара на ден во траење од 21 ден (20 пациенти). Тие покажуваат само потенцијал за корекција на телесната тежина и ништо повеќе.

Треба да се напомене дека во сите овие студии во кои се испитувал потенцијалниот ефект на ТНС за третман на кахексија, всушност станува збор за изразито високи дози / количини на ТНС: дозите што биле ефикасни се доставувале во цигари кои содржат 30-35 mg ТНС / цигара и се конзумирале 3-4 пати на ден. Значи, вкупната количина на ТНС испорачана дневно била 100-120 mg. И овие цигари имале ефект сличен на дронабинол во дози од 7,5-30 mg на ден.

Сумирано, дронабинолот кој претставува синтетски ТНС има поголем ефект споредено со природниот ТНС од хербалниот лек и покажува подобра подносливост администриран орално, за разлика од пушење марихуана.

Заклучокот од споведените испитувања, сепак е дека употребата на канабиноидите може да има позитивен ефект врз подобрување на апетитот и зголемување на телесната тежина кај ХИВ позитивните пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

- Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ et al. (2003) Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 139:258-266.
- Aizpurua-Olaizola, Oier; Elezgarai, Izaskun; Rico-Barrio, Irantzu; Zarandona, Iratxe; Etxebarria, Nestor; Usobiaga, Aresatz (2016). Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discovery Today*. 22 (1): 105–110.
- Akilimali PZ, Musumari PM, Tugirimana PL, Mutombo PB, Veldman FJ, et al. (2016) Depressive Symptoms, Loss of Appetite and Under Nutrition among Treated HIV Patients: A Cross Sectional Study in Goma, the Democratic Republic of Congo. *J Nutrition Health Food Sci* 4(2): 1-10.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO et al. (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10:89-97.
- Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. (2001) Evidence for a new G-protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol Pharmacol*. 60:155–163.
- Cohen K, Weinstein A. (2018) The Effects of Cannabinoids on Executive Functions: Evidence from Cannabis and Synthetic Cannabinoids-A Systematic Review. *Brain Sci*. Feb 27;8(3). pii: E40.
- Di Marzo V, Breivogel CS, Tao Q, et al. (2000) Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice, evidence for non-CB1, non-CB2 receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem*. 75:2434–2444.
- Donvito, Giulia; Nass, Sara R.; Wilkerson, Jenny L.; Curry, Zachary A.; Schurman, Lesley D.; Kinsey, Steven G.; Lichtman, Aron H. (2017). The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacology*. 43 (1): 52–79.
- Ethan B. Russo. (2016) Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res*. 1(1): 154–165.

-
- Hájos N, Ledent C, Freund TF. (2001) Novel cannabinoid sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience*. 106:1–4.
- Haney M, Gunderson E, Rabkin J, Hart CL et al. (2007) Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 15:545-554.
- Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. (2005) Dronabinol and marijuana in HIV+ marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacol* 181:170-178.
- Kirkham TC, Tucci SA (2006). Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 5 (3): 272–92.
- Manzanares J, Julian MD, Carrascosa A. (2006) Role of the cannabinoid system in pain control and therapeutic implications for the management of acute and chronic pain episodes. *Curr Neuropharmacol*. 4(3):239–257
- Melissa E Badowski and Paa Kwesi Yanful. (2018) Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. *Ther Clin Risk Manag.*; 14: 643–651.
- Melissa E Badowski and Sarah E Perez. (2016) Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS. *HIV AIDS (Auckl)*. 8: 37–45.
- Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, Häuser W. (2016) [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz*. Feb;30(1):25-36.
- Phillips AN, Lundgren JD. (2006) The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression. *Curr Opin HIV AIDS*; 1:43-49
- Phillips TJC, Cherry CL, Cox S et al. (2010) Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 5(12): e14433.
- Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT et al. (1993) Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 27:827-831.
- Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ et al. (1997) The safety and pharmacodynamics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 study group. Division of AIDS treatment research initiative. *AIDS Res Hum Retroviruses* 13:305-315.
- U. Bonnet, (2016) An overlooked victim of cannabis: losing several years of well-being and inches of jejunum on the way to unravel her hyperemesis enigma, *Clinic. Neuropharmacology*, vol.39, no.1,pp.53-54
- Vickie E. Baracos, Lisa Martin, Murray Korc, Denis C. Guttridge & Kenneth C. H. Fearon. (2018) Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews Disease Primers* volume4, Article number: 17105.