



EFFECTOS DEL ACEITE DE CANNABIS EN RATAS HEMBRAS SOBRE PARÁMETROS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Battisti, Martina

*Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas Relacionadas con la Nutrición – Facultad de Bioquímica y
Ciencias Biológicas – Universidad Nacional del Litoral
Director/a: Oliva, María Eugenia
Codirector/a: D'Alessandro, María Eugenia*

Área: Ciencias Biológicas

Palabras claves: Alteraciones metabólicas, Aceite de Cannabis, estrés oxidativo

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) es una epidemia silenciosa que representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. El SM engloba un conjunto de trastornos metabólicos como la dislipemia, la hipertensión y la resistencia a la insulina que, comúnmente asociados a la acumulación de grasa central, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. (Bovolini y col., 2021)

Estudios actuales muestran que el sistema endocannabinoide puede influir significativamente al disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno, la inflamación y la posterior lesión tisular, además de tener algunos efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico. Algunos estudios recientes se han centrado en dos cannabinoides, como son el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC), los cuales presentan un gran potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias, diabetes y complicaciones diabéticas (Bielawiecy col., 2020; Gruden y col., 2016; Horváth y col., 2012). Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios con la intervención de aceite de Cannabis en ratas hembras de la cepa Wistar en un modelo experimental de SM inducido por la administración de una dieta rica en sacarosa durante 21 días, lo cual es de gran interés para dilucidar la fisiopatología y establecer diferentes estrategias tendientes a reducir la elevada prevalencia del SM, como es la propuesta en el presente trabajo.

OBJETIVO

Evaluar los efectos de la administración de Aceite de Cannabis espectro completo, CBD:THC, 2:1, sobre la tétada cannábica (movilidad, analgesia, catalepsia y temperatura corporal), hipertensión arterial, dislipemia, daño hepático y estrés oxidativo en ratas hembras alimentadas con una dieta rica en sacarosa (DRS) durante 21 días.

Título del proyecto: Aceite de cannabis y Síndrome Metabólico: estudio de una estrategia terapéutica útil para su prevención.

Instrumento: PEICID-2021-003

Año convocatoria: 2021

Organismo financiador: AsacTei

Director/a: Oliva, María Eugenia

METODOLOGÍA

Se utilizaron ratas hembra de la cepa Wistar con un peso inicial de 130 - 140 g. Luego de una semana de aclimatación, fueron divididas al azar en los siguientes grupos (n=18): Grupo 1: Dieta de Referencia (DR): dieta estándar comercial de laboratorio (GEP SA FEED). Grupo 2: Dieta rica en Sacarosa (DRS). Grupo 3: Dieta rica en Sacarosa más la administración oral diaria de Aceite de cannabis (CBD:THC,2:1, 1 mg/kg pesocorporal/día) (DRS+Ca). Se utilizó un aceite de cannabis de espectro completo provisto por el Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIM - CONICET – UNLa Plata).

Durante el periodo experimental (21 días) se registró diariamente el peso corporal. La ingesta diaria de alimentos se registró 2 veces por semana. La presión arterial diastólica y sistólica fue monitoreada una vez por semana. Además, se realizó la evaluación de la movilidad, temperatura rectal; catalepsia y analgesia después de la administración de aceite de cannabis según Metna- Laurent y col. (2017). Finalizado el protocolo experimental, las ratas fueron anestesiadas y eutanizadas. Se tomaron muestras de sangre para posterior obtención de suero. Se extrajo el tejido hepático, se pesó y diferentes alícuotas fueron separadas según la metodología. Una alícuota se fijó en formalina al 10% (v/v) durante 24 hs a temperatura ambiente y se incluyeron en parafina para análisis histológicos. Otras fueron almacenadas a -80°C hasta su procesamiento.

Luego se realizaron las determinaciones que se detallan a continuación:

1. Determinación de los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, ácido úrico y glucosa por métodos espectrofotométricos utilizando kits enzimáticos comerciales (Wiener Lab., Argentina).
2. En tejido hepático se realizó: a) Cuantificación del contenido lipídico (Degrave y col., 2023), b) análisis histológicos (Hematoxilina&Eosina) c) Determinación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y niveles de peroxidación lipídica, sustancias reactivas al ácido tiobarbiturico (TBARS). c) Actividades enzimáticas de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR) (Vega Joubert y col., 2022)

RESULTADOS/CONCLUSIONES

Los pesos corporales iniciales y finales, así como la ingesta diaria no presentaron diferencias significativas entre los animales de los diferentes grupos experimentales. La presión arterial sistólica y diastólica en las ratas alimentadas con DRS fueron significativamente mayores respecto a DR y DRS+Ca ($P < 0,05$). La administración de Aceite de Cannabis (DRS+Ca) disminuyó ambos parámetros significativamente ($P < 0,05$) alcanzando valores similares al grupo DR (**Tabla 1**).

Tabla 1: Pesos, ingesta diaria y presión arterial sistólica y diastólica en los grupos DR, DRS y DRS+Ca.

	DR	DRS	DRS+Ca
Peso Inicial (g)	138,8 ± 1,2 ^a	138,4 ± 2,7 ^a	141,67 ± 1,3 ^a
Peso Final (g)	178,0 ± 2,5 ^a	180,3 ± 4,3 ^a	179,7 ± 2,3 ^a
Ingesta diaria (g/día)	12,66 ± 0,38 ^a	12,78 ± 0,29 ^a	12,13 ± 0,92 ^a
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	82.50 ± 0.56 ^b	90.75 ± 0.67 ^a	81.40 ± 0.88 ^b
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	119.73 ± 0.52 ^b	128.33 ± 0.81 ^a	119.31 ± 0.79 ^b

Los valores se expresan como media ± SEM, n=6. Las filas que no comparten la misma letra superíndice son significativamente diferentes ($P < 0.05$) cuando cada variable es analizada por one-way ANOVA post Test Newman-Keuls.

La incorporación de Aceite de Cannabis (DRS+Ca) incrementó significativamente ($P<0,05$) la analgesia. La locomoción, aumentada en el grupo DRS, disminuyó significativamente ($P<0,05$) en el grupo DRS+Ca, alcanzando los valores de referencia. No hubo diferencias significativas en la temperatura corporal y la catalepsia entre los diferentes grupos experimentales.

Al final del protocolo experimental, como se observa en la **Tabla 2**, los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico fueron significativamente ($P<0,05$) más altos en las ratas alimentadas con DRS. La administración de aceite de cannabis (DRS+Ca) disminuyó significativamente ($P<0,05$) los niveles séricos de triglicéridos, alcanzando los valores de referencia. Los niveles de ácido úrico se redujeron significativamente ($P<0,05$), aunque los valores siguen siendo superiores a los del grupo DR. No se observaron cambios en los niveles séricos de glucosa y colesterol entre los tres grupos dietarios. Las actividades de AST, ALT y FA séricas fueron significativamente más altas ($P<0,05$) en ratas hembras alimentadas con DRS. En el grupo DRS+Ca disminuyeron significativamente las actividades de AST y ALT, alcanzando valores similares al grupo DR, mientras que los valores de FA si bien disminuyeron, no alcanzaron los valores de referencia.

Tabla 2: Niveles séricos de triglicéridos, colesterol, glucosa, ácido úrico y actividades enzimáticas de AST, ALT y FA en los grupos DR, DRS y DRS +Ca.

	DR	DRS	DRS+Ca
Triglicéridos (mM)	0.51 ± 0.02 ^b	0.93 ± 0.07 ^a	0.50 ± 0.02 ^b
Colesterol (mM)	1.90 ± 0.06 ^a	1.83 ± 0.04 ^a	1.70 ± 0.14 ^a
Glucosa (mM)	8.54 ± 0.30 ^a	8.66 ± 0.34 ^a	8.57 ± 0.57 ^a
Ácido úrico (µM)	81.14 ± 4.11 ^b	101.14 ± 6.26 ^a	84.74 ± 3.52 ^b
AST (U/L)	17.05 ± 1.43 ^b	22.63 ± 0.82 ^a	16.09 ± 1.13 ^b
ALT (U/L)	19.08 ± 0.07 ^b	24.95 ± 0.76 ^a	18.73 ± 0.98 ^b
FA (U/L)	460.00 ± 37.60 ^c	1128.32 ± 15.82 ^a	1042.02 ± 16.97 ^b

Los valores se expresan como media ± SEM, n=6. Las filas que no comparten la misma letra superíndice son significativamente diferentes ($P<0,05$) cuando cada variable es analizada por one-way ANOVA post Test Newman Keuls.

En cortes histológicos, al administrar el aceite de cannabis se pudo observar una mejoría notable de las alteraciones presentes en el grupo alimentado con DRS, entre ellas la acumulación de gotas lipídicas dentro del citoplasma de los hepatocitos e infiltración de células inflamatorias disminuyeron. Estos resultados fueron acompañados de una disminución ($P<0,05$) del contenido de triglicéridos y colesterol (**Figura 1**).

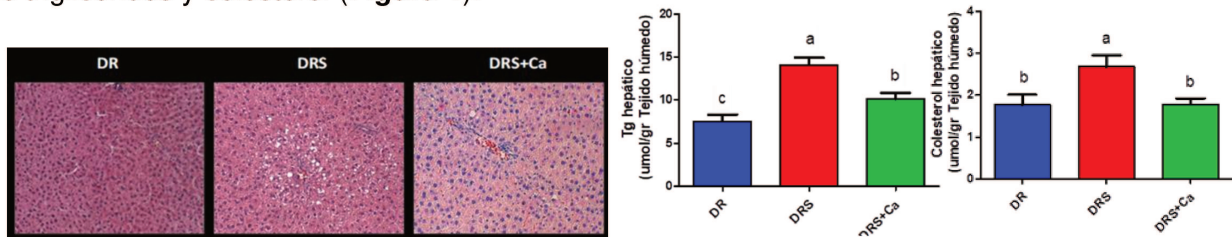


Figura 1: Histología del tejido hepático y contenido de triglicéridos y colesterol en los grupos DR, DRS y DRS+Ca. Los valores se expresan como media ± SEM, n=6. Las barras que no comparten la misma letra son significativamente diferentes ($P<0,05$) cuando cada variable es analizada por one-way ANOVA, post Test Newman-Keuls.

Con respecto a los marcadores de estrés oxidativo, los resultados mostraron que la administración oral de aceite de Cannabis en los animales alimentados con DRS disminuyó significativamente la peroxidación lipídica (TBARS) y ROS ($P < 0,05$). Además, se observó un aumento significativo ($P < 0,05$) de las actividades de las enzimas CAT y GPx, retornando a valores de referencia, mientras que la actividad GR aumentó significativamente, aunque sin alcanzar los valores del grupo DR ($P < 0,05$) (**Figura 2**).

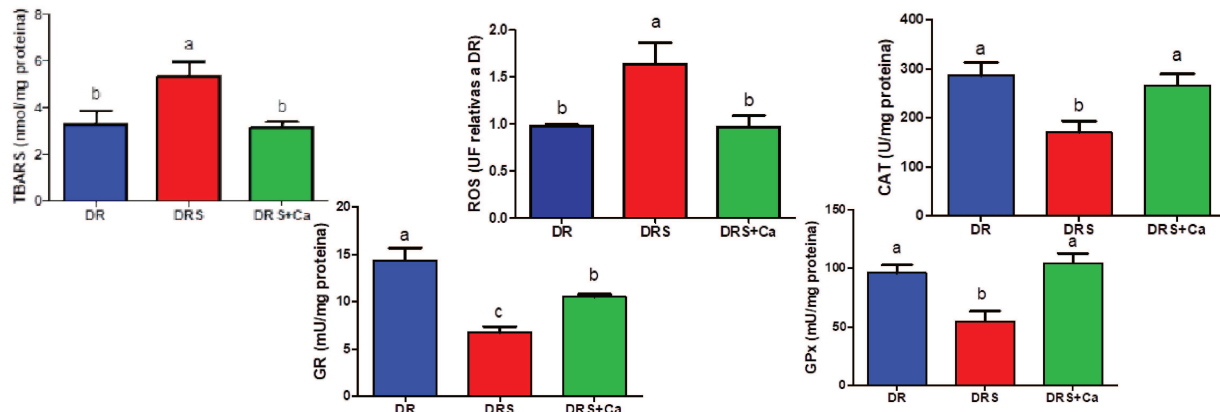


Figura 2: Niveles de TBARS, ROS y actividad de las enzimas de CAT, GPx y GR en tejido hepático en los grupos DR, DRS y DRS+Ca. Los valores se expresan como media \pm SEM, $n=6$. Las barras que no comparten la misma letra son significativamente diferentes ($P < 0,05$) cuando cada variable es analizada por one-way ANOVA; post Test Newman-Keuls.

Los resultados sugieren que la administración de aceite de cannabis resulta beneficiosa para las alteraciones metabólicas presentes en un modelo experimental de Síndrome Metabólico

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Bielawiec, P., Harasim-Sybor, E., Chabowski, A., 2020. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Frontiers in endocrinology*, 11, 114.
- Bovolini, A., Garcia, J., Andrade, M. A., y Duarte, J. A., 2021. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *International journal of sports medicine*, 42(3), 199–214.
- Degrave V., Vega Joubert M. B., Vaccarini C., Sedan D., Andrinolo D., D'Alessandro M. E., Oliva M. E., 2023. Effects of Cannabis Oil on Cannabinoid-Induced Tetrad, Blood Pressure, and Metabolic Parameters in an Experimental Model of Metabolic Syndrome. *Journal of Food Nutrition and Metabolism*. 2674-2411
- Gruden, G., Barutta, F., Kunos, G., Pacher, P., 2016. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *British journal of pharmacology*, 173(7), 1116–1127.
- Horváth, B., Mukhopadhyay, P., Haskó, G., y Pacher, P., 2012. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *The American journal of pathology*, 180(2), 432–442
- Metna-Laurent, M., Mondésir, M., Grel, A., Vallée, M., Piazza, P. V., 2017. Cannabinoid-Induced Tetrad in Mice. *Current protocols in neuroscience*, 80, 9.59.1–9.59.10.
- Vega Joubert MB, Ingaramo P, Oliva ME, D'Alessandro ME, 2022. *Salvia hispanica* L. (chia) seed ameliorates liver injury and oxidative stress by modulating Nrf2 and NFκB expression. *Food & Function*, 13, 7333-7345.