



Universidad
Zaragoza

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo Fin de Grado

Efectos de los cannabinoides en el síndrome metabólico, revisión bibliográfica.

Effects of cannabinoids in metabolic syndrome, literature review.

Autor

Miguel Asensio Caspe

Directora

Dra. Marta Sofía Valero Gracia
Profesor Contratado Doctor

Departamento Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense.
Área: Fisiología



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza

2022/2023

RESUMEN

Los cannabinoides son unos compuestos orgánicos pertenecientes al grupo de los terpenofenoles derivados de la planta *Cannabis sativa*. Estos compuestos han sido ampliamente estudiados a nivel del sistema nervioso central, observando que pueden contribuir a la salud de pacientes que sufren convulsiones. De hecho, la FDA aprobó el cannabidiol como tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad se está centrando su posible uso para el tratamiento del síndrome metabólico (S.M). El S.M es una agrupación de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión y es un fenotipo clave que conduce a perfiles aterogénicos y diabetogénicos.

El objetivo de este trabajo es analizar el efecto de los extractos de las plantas *Cannabis sativa*, en especial el cannabidiol (CBD) en la prevención y/o tratamiento del SM. Para ello realizaremos una revisión bibliográfica, mediante el método prisma.

Resultados: el CBD consigue retrasar la aparición de la diabetes y reducir su incidencia. Previene la insulinitis y mejora la señalización de la insulina en el tejido adiposo. Reduce el aumento de peso y los niveles de lípidos. Incide sobre el estrés oxidativo reduciendo la expresión de ICAM-1, VCAM-1, IFN γ , TNF α , INOS y citoquinas proinflamatorias. Aumenta las citoquinas antiinflamatorias.

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| 1.INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 ANTECEDENTES | 1 |
| 1.2 SÍNDROME METABÓLICO | 2 |
| 1.3 FITOCANNABINOIDES | 15 |
| 2.OBJETIVOS | 21 |
| 3.MATERIAL Y MÉTODOS | 22 |
| 4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 24 |
| 4.1 DIABETES | 24 |
| 4.2 PESO CORPORAL, APETITO Y SACIEDAD | 31 |
| 4.3 ESTRÉS OXIDATIVO: ATEROSCLEROSIS E INFLAMACIÓN | 36 |
| 5.CONCLUSIONES | 49 |
| 6.BIBLIOGRAFÍA | 50 |

ABREVIATURAS

Síndrome metabólico (S.M), Organización Mundial de la Salud (OMS), Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), Fundación Internacional de Diabetes (FDI), enfermedad cardiovascular (ECV), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), lipoproteínas de baja densidad (LDL), transportador de glucosa (GLUT4), especies reactivas de oxígeno (ROS), anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo (-OH), peróxido de hidrogeno (H_2O_2), radical peroxinitrito y el óxido nítrico (NO), enzimas oxidasas (NOX), óxido nítrico sintasa (NOS), macrófagos (M1) (M2), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β) o la interleucina 6 (IL-6), cinasa- β -I κ B (IKK- β), factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), Hipertensión arterial (HTA), fosfoinositida 3-quinasa (PI3K), proteína quinasa activada por mitógenos (MAP), receptor de insulina (IRS), proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositido (PDK1), quinasa Akt (Akt), piruvato deshidrogenasa cinasa-2 (PDK2), glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), factor de transcripción FoxO (FOXO), óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), quinasa regulada extracelular (ERK), endotelina-1 (ET-1), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM-1) (ICAM-1), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1), ácidos grasos libres (FAA), lipoproteína de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), apolipoproteínaB (apoB), Ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), aceite de oliva virgen extra (AOVE), carbohidratos, (CH), presión arterial (PA), Enfoques dietéticos para detener la hipertensión (DASH), ácidos grasos insaturados (UFA), índice de masa corporal (IMC), presión arterial diastólica (PAD), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), hemoglobina glicosilada (HbA1c), Actividad Física (AF), actividad física en el tiempo libre (LTPA), Cannbidiol (CBD), Tetrahidrocannabinol (THC), Sistema endocannabinoide (EC), receptores cannabinoide CB1/CB2 (CB1/CB2), Adenosinmonofosfato (AMP), 2-araquinoilglicerol (2-AG), Proteína ligante de ácidos grasos (FABP), Amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), Monoacilglicerol lipasa (MAGL), Receptor de serotonina (5-HT_{1A}), TRPV (Receptores de potencial transitorio), Canal de potencial receptor transitorio de vaniloide tipo 1 (TRPV1), Receptor acoplado a proteína G (GPR55), Subunidad catalítica de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK α 2), Transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs), Coactivador 1-alfa del receptor gamma (PGC-1 α), Ciclooxygenas (COX) Prostaglandina E2 (PGE2), Proliferadores de peroxisomas (PPAR), Tiazolidinedionas (TZD), Tejido adiposo subcutáneo (TAS), Tejido adiposo visceral (TAV), Esfingosina (SFO), Esfinganina (SFA), Esfingosina-1-fosfato (S1P) Esfinganina-1-fosfato (SFA1P), Ceramida (CER), Serina palmitoiltransferasa, subunidad básica de cadena larga 1 (SPTL1), Serina palmitoiltransferasa, subunidad básica de cadena larga 2 (SPTLC2), Ceramidas sintasas (CerS2-6), Ceramidasa ácida (ASAH1), enzima ceramidasa neutra (ASAH2), Proteína glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3 β), Proteína quinasa B (PKB/Akt), HHL-5 (Human Hepatocyte Line 5), Ácido oleico (AO), Preadipocitos (3T3-L1) Ácido tiobarbiturico (TBA), Óxido nítrico sintasa (iNOS), Peroxinitrito (ONOO $^-$), Interferón γ (IFN- γ), Interleucina 4 (IL-4), Interleucina12 (IL-12), enzima 15-lipoxigenasa (15-LOX) 2-monometilado (CBDM), CBD 2-dimetilado (CBDD)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

Nos encontramos ante un gran problema en la sociedad y es que durante los últimos años hemos sufrido un incremento en la prevalencia en los casos de sobrepeso, obesidad y diabetes, factores de riesgo para padecer síndrome metabólico (S.M). En los últimos años, nuestro estilo de vida se ha ido modificando y esto ha repercutido de forma nociva en la salud general de la sociedad. *¿De qué manera hemos visto empeorar nuestra salud?*

El porcentaje de obesidad en adulto a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 fue de un 13%, en comparación con 1975 esta cifra se ha triplicado (1). Los datos en España reflejan que en los últimos 30 años ha habido un aumento excesivo en la prevalencia de la obesidad, en 1987 el porcentaje era de 7,4 y en 2017 este porcentaje aumento hasta un 17,4%. (2) Según el Ministerio de Sanidad (3) en el año 2020 en España un 15,5% de mujeres y un 16,5% de hombres presentaban obesidad. Y los últimos datos, del año 2021 (4), la prevalencia de obesidad en España se sitúa en torno al 23%, por lo que en un año la prevalencia ha incrementado en un 7%. Según el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE, 2019) en España los mayores de 15 años presentan una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 61,6% (5). Unos 8,4 millones de personas en España presentan obesidad, y si hablamos de sobrepeso el porcentaje asciende hasta un 70%.

Por otro lado, otra de las patologías que ha incrementado enormemente en nuestra sociedad es la diabetes, la cual está afectando casi a 6 millones de personas en España, y la tasa se sitúa cerca de 7,51 personas de cada 100. Datos actualizados el 14 de noviembre de 2022 (Figura 1).

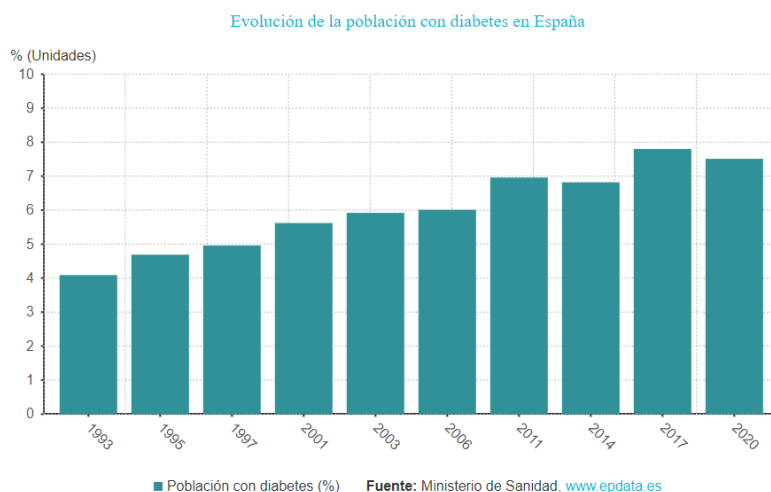


Figura 1. Evolución de la población con diabetes en España (6). En el gráfico quedan reflejados los casos de diabetes a lo largo de los últimos años, representándose en el eje horizontal los años, y en el eje vertical el % de Unidades (número de personas).

Estos datos reflejan que debemos prestar especial atención en la salud y el estilo de vida de cada persona en nuestra sociedad. Estas dos enfermedades que hemos mencionado forman parte del diagnóstico del síndrome metabólico, algo que explicaremos y trataremos a lo largo de esta revisión bibliográfica.

1.2 SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (S.M) es un trastorno metabólico que se produce debido a la concurrencia de varios factores de riesgo vascular; resistencia a la insulina, obesidad, dislipemia aterógena e hipertensión (7)(8).

Este síndrome ha recibido varios nombres a lo largo de los años, “síndrome epónimo de Reaven”, “síndrome X”, “síndrome plurimetabólico”, “cuarteto mortal” y “síndrome de resistencia a la insulina” (9). No solo ha recibido diversos nombres si no que ha recibido diferentes definiciones en base a la institución y los criterios de cada una de estas.

En primer lugar, se desarrolló la definición de la OMS en 1998, esta primera definición exige que el paciente presente una resistencia a la insulina, sin este parámetro el paciente no presenta S.M. Además de este requisito absoluto, se deben cumplir dos criterios adicionales (obesidad, dislipemia, hipertensión y microalbuminuria)(8).

Un año después en 1999, el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) modificó la definición de la OMS. En esta definición también se considera la resistencia a la insulina como un carácter fundamental para el diagnóstico del S.M, pero en esta definición la resistencia a la insulina está determinada por el valor de insulina plasmática en ayunas, poniendo como umbral el percentil 75 y no por la medición de glucosa en ayunas alterada como en la definición de la OMS. Además, en esta nueva definición se elimina del criterio de diagnóstico la microalbuminuria y los criterios de obesidad se miden únicamente mediante la circunferencia de cintura dejando a un lado el IMC (8).

Más tarde en 2001, el “National Cholesterol Education Program (NCEP)” y el “Adult Treatment Panel III (ATP III)” realizaron una definición para el S.M, actualizada posteriormente por la Asociación Estadounidense del Corazón y la Asociación Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre en 2005. Esta definición determina que un paciente presenta S.M si se cumplen tres o más de los cinco criterios que menciono a continuación: circunferencia de la cintura superior a 102 cm en Hombres y 88 cm en Mujeres, presión arterial superior a 130/85 mmHg, triglicéridos (TG) superiores a 150 mg/dL, HDL en ayunas inferior a 40 mg/dL en Hombres o 50 mg/dL en Mujeres y glucemia en ayunas superior a 100 mg/dL. Esta definición es la más utilizada debido a que utiliza mediciones y resultados de laboratorio que son muy fáciles de obtener y valorar por los médicos, es una definición de muy fácil aplicación clínica y epidemiológica, así como una definición muy fácil de recordar (8).

En 2005, la Fundación Internacional de Diabetes (FDI) modificó y añadió algunos requisitos a esta última definición. Las modificaciones son que requiere la presencia de la obesidad, pero no necesariamente la resistencia a la insulina. Además, modifiqué los puntos de corte en la circunferencia de la cintura, adaptándolos a cada población, etnia y nacionalidad (8).

Al final con tantas definiciones el diagnóstico del S.M se ha visto obstaculizado y por ello en 2009 se trató de unificar la definición del síndrome dando lugar a la definición armonizada, juntando todos los criterios y eliminando la obesidad como componente obligatorio y adaptándolo a cada población (FDI), el resto de los criterios fueron idénticos a la definición modificada del NCEP. En la tabla 1 quedan recogidas las diferentes definiciones (9).

Tabla 1. Parámetros para diagnosticar S.M. (9)

| Comparison of definitions of MetS | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| | WHO | EGIR | NCEP/ATPIII | AACE | AHA/NHLBI/ADA Updated NCEP/ATPIII | IDF | Harmonized Definition ^a |
| Year | 1999 | 1999 | 2001 | 2003 | 2004 | 2005 | 2009 |
| Number of risk factors | IFG/IGT/T2DM or insulin resistance ^b and 2 of... | Insulin resistance ^c and 3 or more of... | Three or more of... | IGT/IFG with any of the following... | Three or more of... | Obesity and 2 of... | Three or more of... |
| Obesity | Waist/hip ratio >0.9 M, >0.85 F or BMI >30 kg/m ² | Waist circumference ≥94 cm M ≥80 cm F | Waist circumference ≥102 cm M ≥88 cm F | BMI ≥25 kg/m ² | Waist circumference ≥102 cm M ≥88 cm F | Waist circumference ≥94 cm M ≥90 (Asian M) >80 cm F | Waist circumference ^d Geographic and ethnic specific |
| Dyslipidemia | HDL-C <0.91 mmol/L M (35 mg/dL) <1.0 mmol/L F (<39 mg/dL) TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL) | HDL-C <1.0 mmol/L (39 mg/dL) TG ≥2.0 mmol/L (177 mg/dL) or treated | HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL) <1.3 mmol/L F (50 mg/dL) TG ≥1.69 mmol/L (150 mg/dL) | HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL) <1.3 mmol/L F (50 mg/dL) TG ≥1.69 mmol/L (150 mg/dL) | HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL) <1.3 mmol/L F (50 mg/dL) TG ≥1.69 mmol/L (150 mg/dL) or treated | HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL) <1.3 mmol/L F (50 mg/dL) TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL) or treated | HDL-C <1.0 mmol/L M (40 mg/dL) <1.3 mmol/L F (50 mg/dL) TG ≥1.7 mmol/L (150 mg/dL) or treated |
| Hypertension | SBP ≥140 DBP ≥90 | SBP ≥140 DBP ≥90 or treated | SBP ≥130 DBP ≥85 | SBP ≥130 DBP ≥85 | SBP ≥130 DBP ≥85 or treated | SBP ≥130 DBP ≥85 or treated | SBP ≥130 DBP ≥85 or treated |
| Additional components | Microalbuminuria ≥20 µg/min Albumin/creatinine ≥30 mg/g | — | — | Insulin resistance (family history T2DM, age, ethnicity, sedentary, lifestyle, PCOS) | — | — | — |

Abbreviations: AHA, American Heart Association; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure in mm Hg; F, female; FPG, fasting plasma glucose; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; M, male; NHLBI, National Heart, Lung and Blood Institute; OGT, oral glucose tolerance test; PCOS, polycystic ovarian syndrome; SBP, systolic blood pressure in mm Hg; TG, triglyceride.

^a Joint statement from the IDF, AHA/NHLBI, the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity.

^b If fasting glucose <110 mg/dL (6.1 mmol/L), insulin resistance measured by hyperinsulinemic-euglycemic clamp with lowest quartile for glucose uptake.

^c Modification to WHO definition to use upper quartile of fasting insulin levels.

1.2.1. ¿Por qué motivo se diagnostica el Síndrome Metabólico?

El S.M es diagnosticado para identificar en un primer lugar de una manera sencilla y rápida a pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), además este síndrome para los médicos es una forma de identificar a un subgrupo específico de pacientes con un fenotipo y una fisiopatología compartida. Posteriormente el médico puede aplicar otros sistemas para evaluar el riesgo del paciente como por ejemplo la tabla SCORE o la escala Framingham que predicen con mayor exactitud el riesgo cardiovascular. Estos métodos tienen en cuenta parámetros, que el S.M

no, como son la edad, el sexo, tabaquismo, lipoproteínas de baja densidad (LDL) o los niveles de colesterol total. En resumen, esta primera identificación y este primer diagnóstico facilita el trabajo y la puesta en marcha para modificar el estilo de vida y de esta manera mejorar la situación del paciente con la mayor brevedad posible (8).

Los pacientes que presentan S.M tienen el doble de riesgo a padecer una ECV y un riesgo aumentado en 5 veces de padecer DM2 (9)(10). Además, estos pacientes se encuentran en un estado protrombótico y proinflamatorio debido a que aumenta la actividad de las citocinas inflamatorias y no solo esto si no que los pacientes diagnosticados con este síndrome pueden presentar hiperuricemia/gota, enfermedad renal crónica, enfermedad hígado graso no alcohólico, cáncer y apnea obstructiva del sueño (11).

1.2.2. Fisiopatología del Síndrome Metabólico

A nivel fisiopatológico, hay varios mecanismos que explican este síndrome, como son la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y el estrés oxidativo.

La hipótesis más aceptada para la fisiopatología del S.M es la de la resistencia a la insulina, motivada por una lipólisis inapropiada lo que provoca un exceso de ácidos grasos. La insulina en un primer momento es secretada por las células β en mayor cantidad para poder compensar y mantener la glucemia. Posteriormente se produce una descompensación (11). Esta insulina se encarga de estimular el uso de la glucosa en varios tejidos: músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. En el músculo esquelético y el tejido adiposo la insulina estimula la captación de glucosa a través del transportador de glucosa GLUT4. A su vez en el músculo esquelético y en el hígado la insulina se encarga de estimular la síntesis de glucógeno a partir de glucosa e inhibe la glucogenólisis. En el hígado también frena la gluconeogénesis hepática. En el tejido adiposo inhibe la lipólisis. En resumen, la insulina se encarga de aumentar la captación de glucosa, reducir niveles de glucosa en sangre, motivar la formación de moléculas de almacenamiento como serían glucógeno y grasa. Por lo que cuando un paciente presenta resistencia a la insulina todos estos pasos no se llevan a cabo y el nivel de glucosa en sangre no disminuye.

Por otro lado, el estrés oxidativo es causa y consecuencia de este síndrome, debido a que desregulariza las vías de señalización metabólicas. Viéndose afectado el metabolismo de la glucosa, lípidos y endotelio. Por lo que el estrés oxidativo puede generar resistencia a la insulina y la resistencia a la insulina a su vez es una fuente muy importante de estrés oxidativo. El estrés oxidativo es un desequilibrio prolongado entre el sistema oxidativo y el antioxidante de las células. Este desequilibrio da lugar a la producción y acumulación de radicales libres junto con especies reactivas de oxígeno (ROS) como el anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo ($-OH$), peróxido de hidrogeno (H_2O_2), radical peroxinitrito y el óxido nítrico (NO). Lo que supone una amenaza para las células ya que altera su función, ciclo celular, metabolismo, puede provocar mutaciones genéticas y la apoptosis. El estrés oxidativo sucede debido a que se produce una reducción incompleta de oxígeno a nivel de orgánulos celulares (siendo la

mitocondria con la respiración mitocondrial la principal fuente de radicales libres y ROS, también influyen el plegamiento oxidativo de proteínas en el retículo endoplasmático y la autofagia disfuncional en los lisosomas) y por otro lado la presencia de determinadas enzimas aumentan la concentración de ROS como las enzimas oxidasas (NOX), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), ciclooxigenasas (COX), xantina oxidasa (XO), mieloperoxidasa (MPO), lipoxigenasas y óxido nítrico sintasa (NOS). (12)

El estrés oxidativo y el tejido adiposo están íntimamente relacionados. El tejido adiposo se considera un órgano activo es el responsable del almacenamiento de grasa. Presenta diversas funciones ya que es responsable de regular el apetito, la homeostasis de la glucosa, la señalización de la insulina, control de la presión arterial, controlar el peso corporal y el equilibrio energético entre otras funciones. La adiponectina, por ejemplo, es una hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina, la funcionalidad de las células β del páncreas, es cardioprotectora, es vasculoprotectora y regula la función de los macrófagos. (12)

Por lo que la adiposidad, visceral (principalmente), juega un papel muy importante en el S.M. Esta adiposidad está causada por una ingesta calórica alta, lo que induce a la hipertrofia e hiperplasia y posteriormente a la hipoxia seguida de necrosis y apoptosis de los adipocitos. Todo esto genera una infiltración masiva de macrófagos oxidativos y M1. Los macrófagos junto con los adipocitos generan y secretan citocinas y quimiocinas de carácter proinflamatorio como por ejemplo factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β) o la interleucina 6 (IL-6). Estas citocinas proinflamatorias inducen la activación de la vía de señalización de la cinasa- β -I κ B (IKK- β), vía que activa el factor NF- κ B implicado en la producción y expresión de citocinas proinflamatorias y en la polarización de los macrófagos. Por lo que es un regulador principal de la inflamación. Todo esto genera un estado de desequilibrio redox y conduce a un estado de inflamación crónica y estrés oxidativo. Además, el tejido adiposo se vuelve resistente a la insulina, generando una lipólisis que aumenta los niveles de ácidos grasos libres provocando su depósito en diferentes órganos y zonas del cuerpo. Además, junto a la inflamación se observa dislipidemia aterogénica, disfunción endotelial e HTA. Afectando de una forma clara al S.M. (12)

- **Resistencia a la insulina**

La señalización fisiológica de la insulina se produce tras la unión de la insulina al receptor de insulina, una tirosina quinasa activada por ligando. Como puede verse en la figura 2, la unión de la insulina a este receptor da como resultado la fosforilación de la tirosina y la activación de dos vías: la vía de la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) y la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP).

La fosforilación de la tirosina de los sustratos del receptor de insulina (IRS) activa PI3K (Figura 2), lo que conduce a la activación de la proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositido (PDK1), la quinasa Akt y el complejo piruvato deshidrogenasa cinasa-2 (PDK2). Este último complejo proteico activa Akt,

favoreciendo la primera fosforilación de Ser473. Por su parte PDK1 activa Akt y favorece la fosforilación de Thr308. Posteriormente Akt regula los efectos metabólicos de la insulina al regular la activación de diferentes sustratos Caspasa-9, GSK3, mTOR y FOXO. La activación de Caspasa-9 es inhibida por lo que disminuye la apoptosis, GSK3 también es inhibida, inhibiendo el aumento de la síntesis de glucógeno, por su parte mTOR es activada por lo que aumenta la síntesis de proteínas y por último inhibe FOXO lo que inhibe el aumento de adipogénesis. La vía PI3K-Akt es responsable de muchos de los efectos metabólicos posteriores de la insulina como la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales vasculares. A su vez en el músculo esquelético y el tejido adiposo, estimula la translocación del transportador de glucosa GLUT4, haciendo de esta manera que aumente la captación de glucosa. (13) (Figura 2)

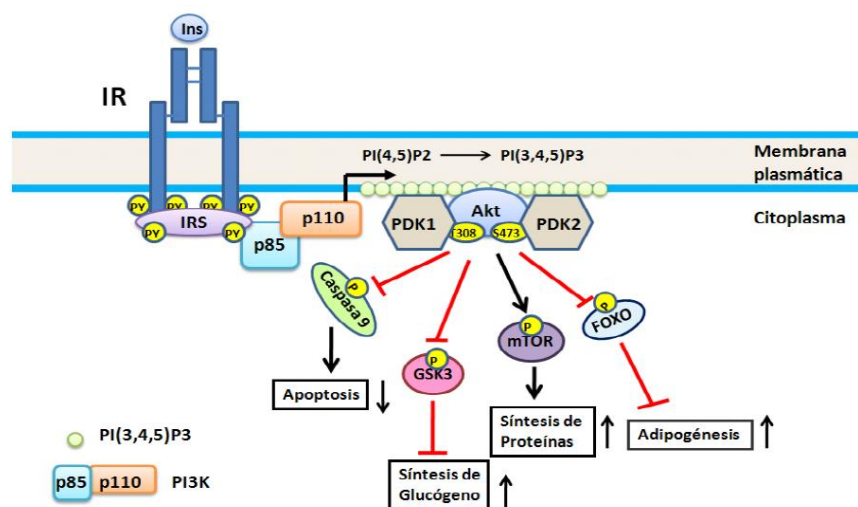


Figura 2. Señalización vía PI3K/Akt. Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo. El IR activo y autofosforilado, activa a IRS la cual contiene varios sitios de fosforilación en residuos de Tyr (Y) que, al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 como PI3K. La PI3K consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). La interacción entre p85/IRS-1 da por resultado la activación de p110 y a consecuencia de ello, p110 tiene acceso a su sustrato PI(4,5)P2, el cual es fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PI(3,4,5)P3, que sirve como sitio de unión para cinasas de Ser como PDK1 y Akt. El complejo proteico PDK2 activa a Akt, induciendo una primera fosforilación en la Ser473 que es seguida por una fosforilación en la Thr308, esta última inducida por PDK1. Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación de diferentes sustratos que propagan la respuesta, como mTor, FOXO, GSK3 y caspasa 9. (13)

Al mismo tiempo la fosforilación de la tirosina de la proteína Shc activa el factor de intercambio GTP Sos, lo que activa la ruta de la MAP quinasa que involucra a Ras, Raf, MAP quinasa (MEK) y quinasa regulada extracelular (ERK). Esta vía, media la producción de endotelina-1 (ET-1), conduce a la vasoconstricción; expresión de las moléculas de adhesión de células vasculares VCAM-1 y E-selectina,

lo que produce más interacciones leucocitos-endoteliales, efectos sobre el crecimiento y la mitogénesis en las células del musculo liso vascular (Figura 3).

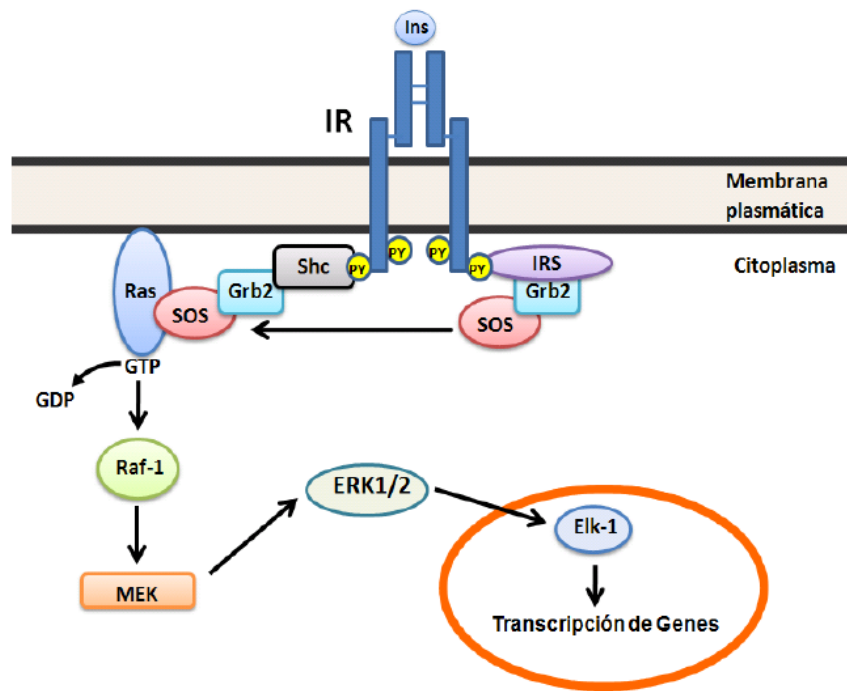


Figura 3. Señalización vía MAPK. La insulina activa la vía de las MAPK a través de dos mecanismos: en el primero, la activación del IR promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo Grb2/SOS; SOS activa a Ras, la cual inicia el encendido de la cascada de las MAPK. GTP-Ras une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de MEK y de las ERK1/2. Alternativamente existe una vía independiente de Shc pero dependiente de la activación del IRS por la que la insulina es capaz de activar a las MAPKs. En esta, una vez activo IRS, une al complejo Grb2/SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc. (13)

Cuando encontramos resistencia a la insulina, la vía PI3K-Akt se ve afectada, mientras que la vía MAP quinasa no. Por lo que se produce un cambio en el equilibrio de estas dos vías. La inhibición de la vía PI3K-Akt conduce a una reducción de la producción de NOSe, lo que se traduce a una disfunción endotelial y una reducción de la translocación de GLUT4, lo que lleva a una menor captación de glucosa en el musculo esquelético y el tejido adiposo. Mientras que la producción de ET-1, la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares y el estímulo mitogénico para las células del musculo liso vascular se produce. Por lo tanto, la resistencia a la insulina conduce a anomalías vasculares que predisponen a la aterosclerosis (13).

- **Estrés oxidativo y adiposidad visceral**

La obesidad provoca estrés oxidativo. En varios estudios se encuentra una correlación positiva entre acumulación de grasa y estrés oxidativo. Cuando se presentan niveles altos de ácidos grasos se produce un aumento del estrés oxidativo a través de la vía NADPH, encontrando una desregulación en los adipocitos (11).

El tejido adiposo está formado por dos tipos de “compartimentos”: tejido adiposo marrón, más importante en la fase de lactancia, pero con cierto efecto termogénico en edades más avanzadas, y el tejido adiposo blanco, que sirve como reserva de lípidos para su utilización como energía en periodos de ayuno y es el considerado como órgano endocrino activo. A su vez, el tejido adiposo blanco se divide en tejido adiposo visceral y tejido adiposo subcutáneo, siendo el tejido adiposo visceral más vascularizado y el que libera mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias y ácidos grasos al torrente sanguíneo.

Cuando el balance calórico es positivo se produce una hipertrofia de los adipocitos, si este balance calórico sigue siendo positivo, se produce una disfunción de los adipocitos y se produce una adiposopatía o grasa enferma lo que provoca una respuesta endocrina e inmunitaria, los adipocitos se encuentran en un estado de hipoxia debido a la falta de suministro de sangre debido a la hipertrofia. Esto provoca la liberación de ácidos grasos libres en la sangre y se produce la deposición de grasa en órganos o tejidos no grasos (hígado, músculo, páncreas, riñón y vasos sanguíneos) causando lipotoxicidad. Este estado en el músculo se provoca resistencia a la insulina y en el páncreas se reduce la secreción de insulina agravando así el problema. Debido al estado de hipoxia y necrosis se produce un reclutamiento de macrófagos M1 proinflamatorios del torrente sanguíneo al tejido adiposo, reduciendo la actuación de los macrófagos M2 que activan el metabolismo oxidativo y liberan citoquinas antiinflamatorias como son las adiponectinas, citoquinas encargadas de la oxidación de los ácidos grasos, reducir los triglicéridos, regular el metabolismo energético y aumentar la sensibilidad a la insulina (Figura 4) (13)(10). Además, la hipertrofia de los adipocitos produce la liberación de citosinas inflamatorias (IL-6, resistina, TNF, la proteína C reactiva...), por lo que el tejido adiposo presenta una importante relación con la inflamación.

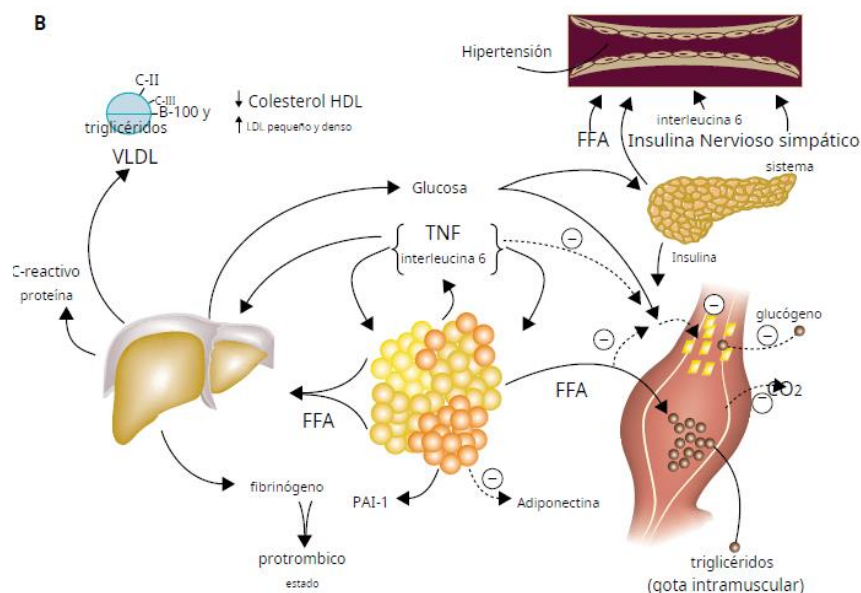


Figura 4. Fisiopatología del S.M. (7). Superpuesto y contribuyente a la resistencia a la insulina producida por FFA excesivos está el efecto paracrino y endocrino del estado proinflamatorio. Producida por una variedad de células en el tejido adiposo, incluidos los adipocitos y los macrófagos derivados de monocitos, la secreción mejorada de interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros, da como resultado una mayor resistencia a la insulina y lipólisis del tejido adiposo. reservas de triglicéridos a los FFA circulantes. La IL-6 y otras citocinas también aumentan en la circulación y pueden aumentar la producción de glucosa hepática, la producción de VLDL por parte del hígado y la resistencia a la insulina en el músculo. Las citoquinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) por parte del hígado que complementa la sobreproducción de PAI-1 por parte del tejido adiposo. Esto resulta en un estado pro-trombótico. Las reducciones en la producción de adiponectina, citocina antiinflamatoria y sensibilizadora de la insulina, también están asociadas con el síndrome metabólico y pueden contribuir a la fisiopatología del síndrome. PAI1=inhibidor del activador del plasminógeno 1. FFA=ácidos grasos libres.

Así, la obesidad visceral por lo tanto influye negativamente en la captación de glucosa provocando un aumento de la resistencia a la insulina y favoreciendo la aparición de diabetes en el paciente (8).

- **Dislipidemia aterogénica**

La dislipidemia aterogénica se caracteriza por tener los niveles altos de TG en plasma, niveles bajos de colesterol HDL y un aumento de las LDL.

La dislipidemia aterogénica está muy influenciada por la resistencia a la insulina, esto es debido a dos acciones de la insulina. Por un lado, la insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, por lo que cuando se produce una alteración en la señalización aumenta la lipólisis y por ende aumente los niveles de ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos libres, a su vez, en el hígado participan en la formación de TG, por lo que el nivel de estos aumenta. Además, los ácidos grasos libres participan, estabilizando la producción de apoB, que es la principal lipoproteína de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por otro lado, la insulina degrada y elimina la apoB por las vías de PI3K, por lo que la resistencia a la insulina provoca una mayor producción de VLDL y, por último, la insulina regula la lipoproteína lipasa, enzima encargada de la eliminación de VLDL por lo que se disminuye esta eliminación. (8)

1.2.3. Prevalencia del Síndrome Metabólico

Los datos reflejan que España suma cada día 257 personas con este síndrome. El CIBERDEM ha estudiado las tendencias en la incidencia del S.M en el artículo *Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: results of the cohort di@bet.es study* (14) encontrando, tras un seguimiento de 1.881 personas, 735 personas fueron diagnosticadas de S.M. Del resto que no presentaban S.M., el 26% lo desarrollaron en 7 años y medio, una incidencia de 38 por cada 1.000 personas. Extrapolando estos datos a una población de 47 millones obtenemos una incidencia de 94.000 nuevos casos cada año.

Según la *American Heart Association* (10) la evidencia disponible de la prevalencia en la mayoría de los países esta entre el 20% y el 30% en las personas adultas. Además, menciona que esta prevalencia

está aumentando ya que a la par aumenta la prevalencia de la obesidad. Estos datos difieren en las distintas regiones del mundo, ya que depende de los criterios de definición de S.M.

En la tabla 2 se recoge los datos de prevalencia del S.M. en Europa, centrándonos en los datos de España, en hombres y mujeres en el rango de edad de 35-64 (2540 personas), según los criterios del FDI y NCEP nos muestra una prevalencia de 22,3-27,7% en hombres y 30,7-33,6% en mujeres. (10)

Tabla 2. Prevalencia del Síndrome Metabólico en los países europeos. (10)

| Country and Reference | Population | Age Range (No.) | Criteria | Prevalence of MetS (% of population) | | |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------------------|----------------|-----------|
| | | | | Men | Women | Total |
| France (43) | Men women | 35-64 (3359) | NCEP | 23.0 | 16.9 | |
| France (44) | Men | 50-59 (10 592) | NCEP | 29.7 | | |
| | | | IDF | 38.9 | | |
| | | | WHO | 35.5 | | |
| Germany (45) | Men women | (4816 men 2315 women) | NCEP IDF | 23.5 31.6 | 17.6 22.6 | |
| Netherlands (46) | Adult men women | 50-75 (1364) | NCEP WHO | 19.0 26.0 | 32.0 26.0 | |
| Italy (47) | Men Women | 45-64 (1877) | NCEP | 24.1 | 23.1 | 22.2 |
| Italy (48) | Men women | 40-79 (888) | NCEP WHO | | | 17.8 34.1 |
| Italy (49) | Men Women | 19+ (2100) | NCEP | 15 | 18 | |
| Italy (50) | Men Women | 65-84 (5632) | NCEP | 29.9* | 55.2* | |
| Spain (51) | Men women | 35-64 (2540) | NCEP IDF | 22.3 27.7 | 30.7 33.6 | |
| Portugal (52) | Men women | 18-90 1436 | NCEP | 19.1 | 27.0 | 23.9 |
| Greece (53) | Men Women | Adults (9669) | NCEP IDF | | | 24.5 43.4 |
| Croatia (54) | Men women | 18-88 (996) | NCEP | | | 34.0 |
| UK (55) | Women | 60-79 (3589) | NCEP IDF WHO | | 29.8 47.5 20.9 | |
| UK (56) | Men women | 40-69 (2346) | NCEP WHO | | | |
| Canary Islands (57) | Men women | 30+ (1193) | NCEP WHO | 20.3 26.5 | 21.1 17.6 | |
| Netherlands (58) | Men women (CHD) | 18-80 (1117) | NCEP | | | 46 |
| Spain (59) | Men women (HIV)† | 41.9±9.2 (710) | NCEP | | | 17.0 |
| Greece (60) | Men women (FCHL)‡ | Adults (706) | NCEP | 63.0 | 37.0 | 41.8 |
| Finland (61) | Depression and Anxiety | Adults 5698 | NCEP | 47 | 25 | 37 |

*In a subgroup with diabetes, 64.9% of men and 87.1% of women had NCEP MetS.
 †HIV indicates Human immunodeficiency virus; ‡FCHL, familial combined hyperlipidemia.

Como reflejan todos estos datos el llevar dietas poco saludables, así como estilos de vida con poca actividad física ha provocado un aumento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad, diabetes y por ende ha aumentado la prevalencia del S.M. Estas enfermedades denominadas como enfermedades crónicas no transmisibles se han convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad.

1.2.4. Tratamiento actual

Como hemos visto el S.M. tiene varios componentes que determinaran su diagnóstico, todos ellos pueden ser controlados y mejorados con dos puntos clave, la alimentación y la actividad física. El objetivo principal del tratamiento del S.M. es reducir el riesgo de ECV y DM2, por lo que el tratamiento general consistirá en la implementación de cambios en el estilo de vida y en la dieta para bajar de peso, tratar la dislipemia aterogénica (en caso de que se presente), y el tratamiento de hipertensión (Tabla 3).

En el caso de la dislipemia se tratará para cada paciente según determine el médico, pudiéndose utilizar los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), además de utilizar fibratos que disminuyen la dislipemia y parecen reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. (Teniendo en cuenta el riesgo de miopatía).

La hipertensión se puede controlar con cambios en el estilo de vida como son el incrementar la actividad física y realizar pequeñas modificaciones en la dieta, como reducir el consumo de sodio. En el caso que con estas medidas no se consiga mejorar se tendrán en cuenta medicamentos antihipertensivos.

En el caso de pacientes con estado protrombótico el enfoque clínico que se determina es el uso de fármacos antiplaquetarios incluso aspirina en dosis bajas. El estado proinflamatorio no dispone de fármacos antiinflamatorios específicos, si no que este estado se trata con los cambios en el estilo de vida y con la reducción de peso, los cuales reducirán en gran medida las concentraciones de la citocina (7).

Tabla 3. Objetivos, metas y recomendaciones para el manejo clínico del S.M. (7)

| Therapeutic goals and recommendations | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abdominal obesity | Goal: 10% weight loss first year, thereafter continued weight loss or maintain weight Recommendation: caloric restriction; regular exercise; behaviour modification |
| Physical inactivity | Goal: regular moderate-intensity physical activity Recommendation: 30–60 min moderate-intensity exercise daily |
| Atherogenic diet | Goals: reduced intakes of saturated fats, trans fats and cholesterol Recommendations: saturated fat, 7% of total calories; reduce trans fat; dietary cholesterol <200 mg daily; total fat 25–35% of total calories |
| Cigarette smoking | Goal and recommendation: complete smoking cessation |
| LDL-C | Goals: High-risk patients*—LDL cholesterol <1 g/L (2.6 mmol/L) Therapeutic option—LDL cholesterol <0.7 g/L (1.8 mmol/L) Moderately high-risk patients†—LDL cholesterol <1.3 g/L (3.4 mmol/L) Therapeutic option—LDL cholesterol <1 g/L (2.6 mmol/L) Moderate-risk patients‡—LDL cholesterol <1.3 g/L (3.4 mmol/L) Recommendations: high-risk patients—lifestyle therapies§ and LDL-cholesterol lowering drug to achieve recommended goal Moderately high-risk patients—lifestyle therapies; add LDL-cholesterol lowering drug if necessary to achieve recommended goal when baseline LDL cholesterol ≥1.3 g/L (3.4 mmol/L) Moderate risk patients—lifestyle therapies; add LDL-cholesterol lowering drug if necessary to achieve recommended goal when baseline LDL cholesterol ≥1.6 g/L (4.1 mmol/L) |
| High triglyceride or low HDL-C | Goal: insufficient data to establish goal Recommendation: High-risk patients—consider adding fibrate (preferably fenofibrate) or nicotinic acid to LDL-lowering drug therapy |
| Elevated blood pressure | Goals: blood pressure <135/<85 mm Hg. For diabetes or chronic kidney disease: blood pressure <130/80 mm Hg Recommendation: lifestyle therapies; add antihypertensive drug(s) when necessary to achieve goals of therapy |
| Elevated glucose | Goal: maintenance or reduction in fasting glucose if >1 g/L (5.5 mmol/L). Haemoglobin A1C <7.0% for diabetes Recommendation: lifestyle therapies; add hypoglycaemic agents as necessary to achieve goal fasting glucose or haemoglobin A1C |
| Prothrombotic state | Goal: reduction of prothrombotic state Recommendation: High-risk patients—initiate low-dose aspirin therapy; consider clopidogrel if aspirin is contraindicated Moderately high-risk patients—consider low-dose aspirin therapy |
| Proinflammatory state | Recommendations: no specific therapies |

*High-risk patients: those with established atherosclerotic cardiovascular disease, diabetes, or 10-year risk for coronary heart disease >20%. †Moderately high-risk patients: those with 10-year risk for coronary heart disease 10–20%. ‡Moderate risk patients: those with metabolic syndrome but 10-year risk for coronary heart disease <10%. §Lifestyle therapies include weight reduction, regular exercise, and antiatherogenic diet.

Los principales tratamientos que más efectividad han demostrado son la modificación del estilo de vida, realizando actividad física y la implantación de unos hábitos alimentarios saludables (dieta). Estas modificaciones consiguen reducir el peso del paciente algo primordial y muy efectivo en la mejoría del

resto de factores. Para ello se establecen patrones dietéticos que se basan en alimentos saludables y buenos hábitos antes la restricción de calorías o nutrientes aislados, además de esta manera es más fácil que el paciente se adhiera a la “dieta”, enseñar a comer y a crear hábitos. En la tabla 4 quedan recogidos los diferentes patrones dietéticos.

Tabla 4. Estrategias dietéticas y beneficios potenciales para la salud del S.M. (15)

| Patrón dietético | Distribución Nutricional | Mejoras en los criterios MetS |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dieta mediterránea | <ul style="list-style-type: none"> - 35-45% kcal/d de grasa total (principalmente MUFA¹, AOVE y frutos secos) - 35-45% kcal/d de CH - 15-18% kcal/d de proteína | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la incidencia y los resultados de las ECV Disminución de la PA (sistólica y diastólica) Asociación inversa con mortalidad Mejoras en la dislipidemia Disminución de la incidencia de DM2 |
| Dieta DASH | <ul style="list-style-type: none"> Grasas totales 27% kcal/d Grasas saturadas 6% kcal/d Colesterol dietético CH 55% kcal/d Proteínas 18% kcal/d | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la PA (sistólica y diastólica) Reducción del IMC y del perímetro de cintura Mejora en el perfil cardiometabólico Reducción de la incidencia de DM2 |
| Dietas basadas en plantas | <ul style="list-style-type: none"> - Reducción o restricción de alimentos de origen animal - Alta ingesta de alimentos de origen vegetal - Perfil graso rico en UFA | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la PA (sistólica y diastólica) Disminución del peso corporal y riesgo de obesidad Reducción del riesgo de ECV Disminución de la mortalidad por todas las causas |

| | | |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Disminución del riesgo de DM2 |
| Dietas bajas en CH y dietas muy bajas en CH (dietas cetogénicas) | <ul style="list-style-type: none"> - <50% kcal/d de CH y <10% kcal/d de CH en dietas cetogénicas - Alto contenido proteico (20-30% kcal/d) - Alto consumo de grasas (30-70% kcal/d) | <ul style="list-style-type: none"> Pérdida de peso y mantenimiento Reducción de la PAD Reducción de los niveles de LDL-c y triglicéridos Aumento de los niveles de HDL-c Mejoras en la resistencia a la insulina Reducción de los niveles de HbA1c |
| Dieta baja en grasa | <ul style="list-style-type: none"> - <30% kcal/d de grasa total (<10% de grasa saturada) - 15-17% kcal/d de proteína - 50-60% kcal/d de CH | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la PA (sistólica y diastólica) Mejora a corto plazo el perfil de colesterol Pérdida de peso a corto plazo Reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas |
| Dieta rica en proteínas | <ul style="list-style-type: none"> - Alta proteína (20-30% kcal/d) o 1,34-1,50 g/Kg de peso corporal - CH bajo (40-50% kcal/d) | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de los niveles de triglicéridos |
| Dieta Nórdica | <ul style="list-style-type: none"> - Alto contenido de productos integrales ricos en fibra - Bajo en carne y alimentos procesados | <ul style="list-style-type: none"> Reducción de la PA (sistólica y diastólica) Aumento de los niveles de HDL-c |

| | | |
|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ayuno intermitente | - Ayuno durante un largo periodo de tiempo | Pérdida de peso Mejoras en la resistencia a la insulina Mejoras en la dislipidemia Reducción de la PA (sistólica y diastólica) Disminución del riesgo DM2 Disminución del riesgo de ECV |
|--------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

¹Ácidos grasos monoinsaturados, MUFA; aceite de oliva virgen extra, AOVE; carbohidratos, CH; enfermedad cardiovascular, ECV; presión arterial, PA; diabetes mellitus tipo 2, DM2; Enfoques dietéticos para detener la hipertensión, DASH; ácidos grasos insaturados, UFA; índice de masa corporal, IMC; presión arterial diastólica, PAD; colesterol de lipoproteínas de baja densidad, LDL-c; colesterol de lipoproteínas de alta densidad, HDL-c, hemoglobina glicosilada, HbA1c.

La evidencia científica apoya a la dieta mediterránea como el nuevo paradigma para la prevención y el tratamiento del S.M. (15). Esta dieta (tabla 5) se caracteriza por sus alimentos y recomendaciones que la hacen una dieta muy fácil de seguir, dentro de sus alimentos típicos encontramos principalmente fruta y verdura, además de pescado azul, cereales, grasas poliinsaturadas y un consumo reducido de carnes y lácteos. Estos alimentos típicos de esta dieta presentan una serie de nutrientes con importantes propiedades bioactivos como actividad anticancerígena, antiinflamatoria, antioxidantes, antiobesidad y anti diabéticas, siendo por ello por lo que es muy recomendable para el tratamiento del S.M (16).

Tabla 5. Factores y objetivos nutricionales (16). PUFA: Polinsaturated fatty acids; MUFA: Monoinsaturated fatty acids; MAI: Mediterranean Adequacy Index.

| Nutritional factors | Targets |
|---------------------------------------|---------------------|
| Total Fat | 15-30% |
| Saturated fatty acids | <10% |
| Polinsaturated fatty acids (PUFA) | 6-10% |
| Polinsaturated fatty acids n 3 (PUFA) | 5-8% |
| Polinsaturated fatty acids n 6 (PUFA) | 1-2% |
| Trans fatty acids | <1% |
| Monoinsaturated fatty acids (MUFA) | * |
| Total Carbohydrates | 55-75% |
| Carbohydrates simple | <10% |
| Proteins | 10-15% |
| Cholesterol | <300 mg/day |
| Sodium Chloride | <5 g/day (<2 g/day) |
| Vegetables and Fruits | ≥ 400 g/day |
| Flavonois | > 50 mg/kg |
| Total dietary fiber | > 25-30 g/day |
| Non-starch polysaccharides | > 20 g/day |
| Mediterranean Adequacy Index (MAI) | >6,5 |

Por otro lado, como ya se ha mencionado la actividad física también influye, ya que cada parámetro del diagnóstico se ve influenciado favorablemente por intervenciones en la actividad física (Tabla 6). “Se ha demostrado que un programa de ejercicios mejora los marcadores de riesgo hasta el punto de que ya no cumplen los criterios para el S.M” (Jonathan Myers et al. 2019, p. 13) (17)

Tabla 6. Muestreo de estudios que evalúan el impacto del ejercicio en el S.M. (17)

| Estudios de intervención de ejercicio | | | |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor, Año | Número Edad | Intervención | Resultados clave |
| Mirar hacia el futuro, 2013; [10] | 3063/2082 58,8 años | Sujetos con diabetes tipo 2 aleatoriamente asignado a intensivo intervención en el estilo de vida o apoyo para la diabetes y educación | El grupo de intervención tuvo mayores reducciones en la pérdida de peso, hemoglobina glicosilada y mayores mejoras iniciales en la capacidad de ejercicio y todos los factores de riesgo cardiovascular (excepto LDL) |
| Stewart, 2004; [11] | 53/62 63,6 años | 6 meses de entrenamiento físico en sujetos con o en alto riesgo de MetSyn | El grupo de ejercicio mejoró el VO pico ₂ , fuerza muscular y masa corporal magra; reducciones en el total y Grasa abdominal relacionada con un mayor riesgo de ECV |
| Katzmarzyk, 2003; [12] | 288/333 31.6 | 20 semanas de entrenamiento de ejercicio aeróbico supervisado | De 105 pacientes con MetSyn, el 30,5 % ya no se clasificó como síndrome metabólico después del entrenamiento físico |
| Balducci, 2008; | 329/234 | Entrenamiento aeróbico y de resistencia dos veces por semana durante 1 año | El grupo de ejercicio mejoró el estado físico, la HbA1c y el perfil de riesgo de ECV |
| Diabetes Prevención Investigación del programa Grupo, 2002; | 3234 50,6 | Intervención en el estilo de vida (150 min/semana AF y asesoramiento nutricional) vs. Metformina vs. placebo | El grupo de intervención en el estilo de vida logró una reversión del 38 % de MetSyn y una reducción del 41 % de MetSyn de nueva aparición. |

AF—actividad física; LTPA: actividad física en el tiempo libre; MetSyn: síndrome metabólico; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Como conclusión podemos determinar que los cambios en el estilo de vida incluyendo actividad física de una forma regular junto con un seguimiento de un patrón dietético ayuda a prevenir y tratar el S.M. mejorando la situación de los pacientes.

Además de estos tratamientos, totalmente efectivos, es posible que añadiendo cannabinoides a los tratamientos habituales consigamos una mejoría más efectiva o rápida. Debido a que los cannabinoides poseen bioactividades que los convierte en unos aliados farmacológicos para el tratamiento del S.M.

1.3 FITOCANNABINOIDES

Los fitocannabinoides son sustancias de origen vegetal con estructuras y funciones muy similares a los cannabinoides en general. Son terpenoides bioactivos que se pensaba que eran exclusivos de *Cannabis sativa*, pero se han descubierto en varias especies como pueden ser leguminosas, una planta llamada rádula de la familia Radulaceae (planta en investigación por su similitud con la marihuana) y algunos hongos.

1.3.1 Cannabinoides

Los cannabinoides presentan ciertas bioactividades muy prometedoras para su uso farmacológico. Los dos componentes más conocidos y abundantes en la *Cannabis sativa* son el Tetrahidrocannabinol (THC) y el Cannabidiol (CBD), los cuales se diferencian en su actividad psicótica. Para entender mejor los efectos de los cannabinoides en el organismo, debemos conocer qué es y cómo funciona el sistema endocannabinoide (SE) (18) (Figura 5).

Cannabinoides Comunes en el Cannabis

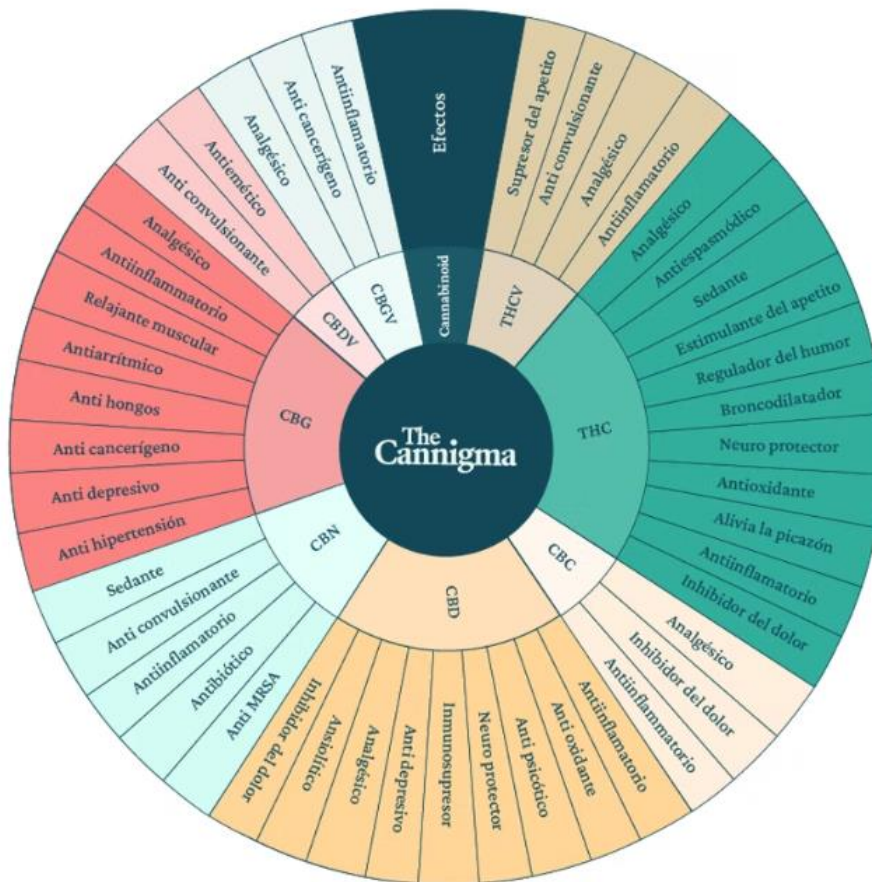


Figura 5. Tipos de Cannabinoides y sus efectos (18)

El SE es un sistema de señalización celular presente en el cuerpo humano y que juega un papel muy importante en la homeostasis. Interviene en la regulación a la respuesta al dolor, la temperatura del cuerpo, el sueño, la respuesta inmunológica, el apetito, la sed, el ritmo cardíaco, la inflamación, la memoria, el humor, el control muscular, la energía disponible y la presión sanguínea. (18)

Este sistema presenta receptores cannabinoides y los endocannabinoides. Los dos principales receptores que componen el sistema endocannabinoide son los receptores cannabinoides CB-1 y CB-2. Recientemente se ha aceptado también, que el receptor huérfano GPR55 puede considerarse como el

tercer receptor con actividad cannabinoide. Todos estos receptores son proteínas transmembrana, capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula.

Estos receptores están repartidos en el sistema nervioso central y en el periférico, y se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución por los diferentes tejidos. Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central controlando el apetito, las células inmunológicas, la actividad motora, así como la coordinación motora, la percepción del dolor, la memoria a corto plazo y el pensamiento. En las neuronas donde encontramos a estos receptores la estimulación de CB1 presináptico inhibe la liberación de neurotransmisores. Se ha demostrado también la expresión de estos receptores en órganos como, por ejemplo, el hígado donde los receptores CB1, aunque se encuentren en niveles más bajos, su estimulación conduce a una mayor expresión de acetil-CoA carboxilasa-1 y ácido graso sintasa, lo que aumenta la lipogénesis (19). Mientras que el receptor CB2 se encuentran en su mayoría en el sistema nervioso periférico, teniendo control e influencia sobre el tejido adiposo, los huesos, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, los ojos, el intestino grueso y delgado, el sistema inmunológico, los riñones, el hígado, el páncreas, el sistema reproductor, el sistema respiratorio, el sistema musculo esquelético, la piel y los tumores. Los receptores CB2 parecen tener varios efectos inmunosupresores, incluida la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias (19). El funcionamiento fisiológico de estos receptores se produce al acoplarse principalmente a Gi/o proteínas para inhibir la adenilato ciclasa y la señalización de AMP (20) (19) (21) (22) (23) (24) (Figura 6 y 7).

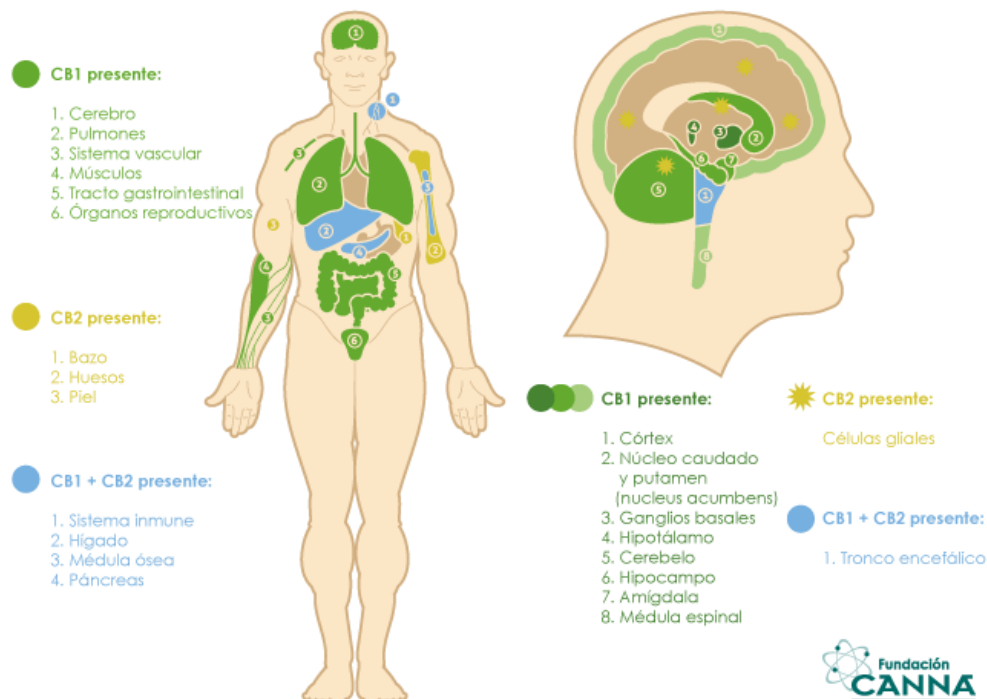


Figura 6. Localización de los receptores cannabinoideos, CB1 y CB2 en el cuerpo y cerebro. (24)

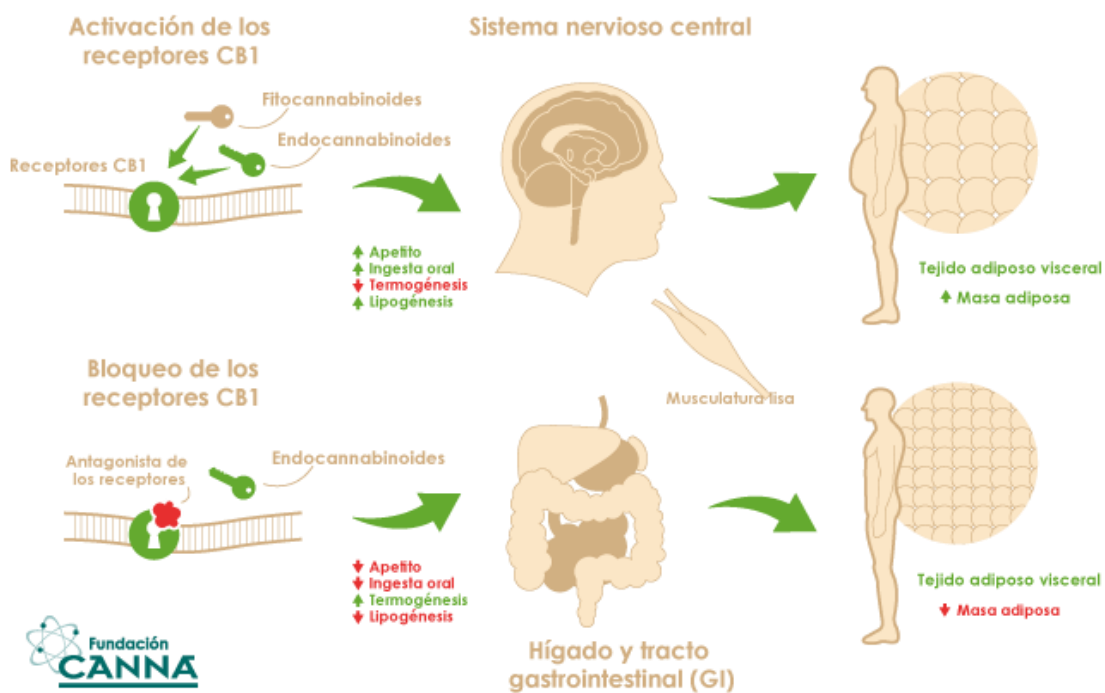


Figura 7. Efectos de la activación de los receptores CB1 a nivel del sistema nervioso central y en el hígado y tracto gastrointestinal. (24)

Los endocannabinoides son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados de los fosfolípidos de membrana, específicamente del ácido araquidónico. Se sintetizan “bajo demanda” y depende de la concentración de Ca^{2+} intracelular, no se almacenan en la célula y son degradados rápidamente, por lo que tienen un efecto transitorio y localizado. Los dos endocannabinoides principales son la anandamida y el 2-araquidilglicerol (2-AG). La anandamida, una vez sintetizada en la membrana celular de la célula estimulada, se libera hacia la hendidura sináptica donde se une a los receptores cannabinoides. Tras llevar a cabo su misión sobre los receptores cannabinoides, la anandamida se transporta de la hendidura sináptica al interior de la célula mediante difusión pasiva o mediante un transportador selectivo que puede inhibirse de forma selectiva gracias a varios compuestos. En la actualidad, se postula que la anandamida se traspasa de forma pasiva a través de la membrana y se almacena en el citoplasma gracias a la Proteína ligante de ácidos grasos (FABP) y se transporta a la mitocondria, donde se encuentra la enzima que la cataboliza: la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). (25)

El endocannabinoide más abundante en el cerebro es el 2-AG. Encontramos altos niveles de 2-AG en el cerebro, con una concentración de casi unas 200 veces superior que la anandamida. El 2-AG se genera a partir de fosfolípidos de membrana plasmática, como la anandamida. La recaptación de 2-AG tiene lugar mediante mecanismos similares a los utilizados para la anandamida. La degradación del 2-AG se debe principalmente a la acción del monoacilglicerol lipasa (MAGL). (25)

La anandamida y el 2-AG se unen tanto a los receptores CB1 como a los CB2, sin embargo, la anandamida tiene mayor afinidad por el receptor CB1 mientras que el 2-AG presenta mayor afinidad por el receptor CB2. Debido a la rápida degradación, los EC y sus metabolitos tienen diversos efectos biológicos que no se relacionan con la activación de los receptores cannabinoides convencionales. (25)

El THC es uno de los cannabinoides más psicoactivos. Al ser consumido en altas concentraciones puede alterar la conducta y promover la euforia. Desde un punto de vista estructural, este fitocannabinoide es similar a la anandamida e interactúa con los receptores CB1 y CB2, produciendo una gran cantidad de efectos a nivel del sistema nervioso central. El CBD, a diferencia del THC, no es un componente psicoactivo, no activa directamente el sistema endocannabinoide ya que presenta baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, sin tener efectos a nivel del sistema nervioso central. Este compuesto activa otros receptores como son el GPR55 receptor acoplado a proteínas G cuyo papel parece estar en la regulación del metabolismo óseo, control del dolor inflamatorio y en la fitopatología del cáncer, donde parece que provoca una mayor agresividad tumoral (26), el receptor de serotonina 5-HT_{1A} regulan la descarga de neuronas serotoninérgicas (27) y canales TRPV (Receptores de potencial transitorio) los cuales tienen diversas funciones en su mayoría sensoriales, intervienen en el reconocimiento de la luz y feromonas, así como la percepción del dolor, del gusto, la mecanosensación, la termotransducción, además se encuentra una sobreexpresión de estos canales en células cancerígenas (28).(29)(Figura 8)

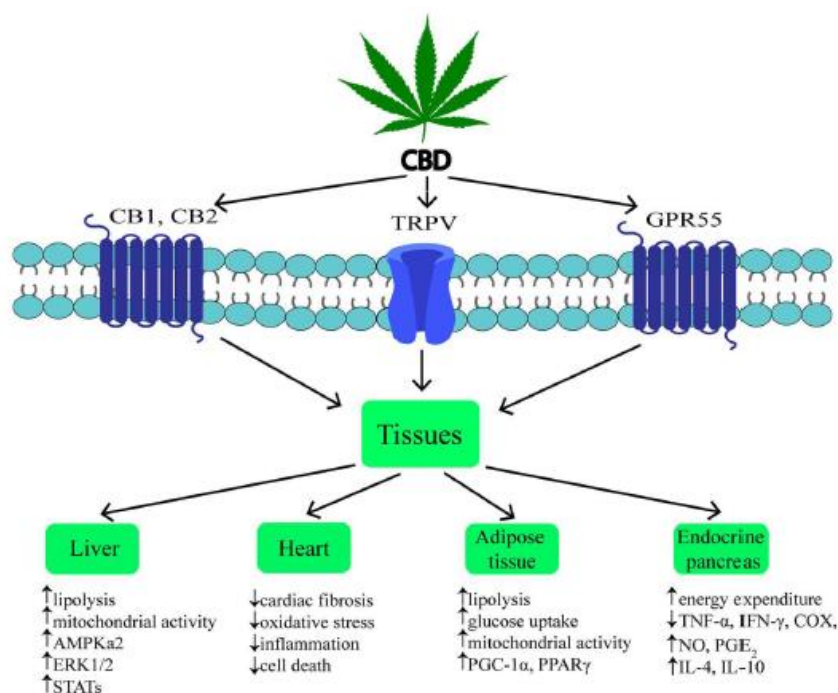


Figura 8. Canales activados y efectos del CBD en diferentes tejidos durante la obesidad. ↑, aumenta; ↓disminuye;

CBD, cannabidiol; CB1, receptor cannabinoide 1; CB2, receptor cannabinoide 2; TRPV1, canal de potencial receptor transitorio de vaniloide tipo 1; GPR55, receptor acoplado a proteína G 55; AMPKα2, subunidad catalítica de la proteína quinasa activada por AMP; ERK1/2, quinasa regulada por señales extracelulares; STATs, transductores de señales y activadores de la transcripción; PGC-1α, coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas; PPARγ, receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; IFN-γ,

interferón gamma; COX, ciclooxigenasa; NO, óxido de nitrógeno; PGE2, prostaglandina E2; IL-4 interleucina 4; IL-10, interleucina 10. (29)

Un informe de la OMS determina que el CBD cuenta con una toxicidad baja y no genera adicción o dependencia, demostrando que el consumo de CBD no causa efectos adversos a la salud, por lo que es un cannabinoide muy interesante para el tratamiento del S.M.

Como ya he mencionado el CBD presenta baja afinidad por los receptores CB, pero activa otros receptores siendo uno de ellos el receptor del canal iónico TRPV1 y actualmente ha surgido la evidencia que otro de los objetivos de este cannabinoide es la familia de receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Hay tres subtipos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ , que regulan la diferenciación celular, el metabolismo y la función inmunitaria. El subtipo γ tiene propiedades antiinflamatorias, siendo este PPAR activado por CBD. (30)

Los PPAR comprenden una familia de receptores nucleares/factores de transcripción que transducen los efectos de una amplia variedad de moléculas de señalización modificando la transcripción de genes diana. Las tres isoformas de PPAR, al unirse al ligando, se heterodimerizan con una proteína asociada, el receptor del ácido 9-cisretinoico, y se unen a secuencias de ADN denominadas elementos de respuesta PPAR, de esta forma modulan la transcripción génica. Estos tres subtipos están codificados por diferentes genes, pero presentan una similitud de aminoácidos. La unión del ligando a lo PPAR provoca el reclutamiento de proteínas reguladoras adicionales que también participan en la modulación de la transactivación. Los genes diana PPAR controlan una gran variedad de funciones biológicas esenciales como es el metabolismo, homeostasis energética, la diferenciación celular y la inflamación. (30)

En el caso de PPAR α se distribuye en tejidos metabólicamente activos como el hígado, el corazón y los músculos, controlando el catabolismo de los ácidos grasos y los procesos inflamatorios. Los fibratos como, por ejemplo, bezafibrato y fenofibrato son utilizados clínicamente en el tratamiento de la hiperlipidemia. Por otro lado, en el caso de PPAR γ encontramos tres subtipos, PPAR γ 1 se expresa de forma ubicua, PPAR γ 2 se encuentra en el tejido adiposo y PPAR γ 3 en macrófagos. PPAR γ participa en la regulación de la formación de adipocitos, la sensibilidad a la insulina y la inflamación. Las tiazolidinedionas (TZD, rosiglitazona, pioglitazona) aumentan la sensibilidad a la insulina y se usan clínicamente en el tratamiento de la diabetes tipo 2. (30)

Las TZD rosiglitazona y pioglitazona, actúan uniéndose a PPAR γ , su objetivo principal es el control de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo II mediante la reducción de los niveles de glucosa en sangre a niveles normales (menos de 100 mg/dL) y de la forma glicosilada de la hemoglobina (HbA1c) ya que sus niveles altos son indicadores de una exposición a largo plazo de niveles elevados de glucosa en sangre. La hipótesis del “robo de ácidos grasos” sugiere que las TZD promueven la diferenciación de los preadipocitos, la captación y almacenamiento de ácidos grasos por parte del tejido adiposo y, por lo tanto, reducen la acumulación de ácidos grasos en otros tejidos no adiposos como el hígado, músculo esquelético y páncreas. De este modo, protege a estos tejidos de los efectos dañinos por el incremento

de los ácidos grasos libres. Los genes implicados en este mecanismo sobre los que actúa PPAR γ son los de la lipoproteína lipasa, la proteína transportadora de ácidos grasos y el receptor de LDL oxidado. Todos ellos promueven la introducción de ácidos grasos en los adipocitos (Nanjan et al., 2018) (31). La administración de rosiglitazona incrementa la expresión y translocación de los transportadores GLUT1 y GLUT4 a la superficie de las células y por tanto incrementa la captación de glucosa por parte de los adipocitos y las células musculares esqueléticas. El mecanismo indirecto consiste en la capacidad de modular la expresión de los genes de adipocinas mediante la acción de las TZD. Se sabe que PPAR γ puede incrementar la expresión de adipocinas relacionadas con la sensibilización de la insulina como la adiponectina, y disminuir la expresión de aquellas relacionadas con la inducción de la resistencia a la insulina como el TNF- α , resistina o la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa -1. (31) (Figura 9)

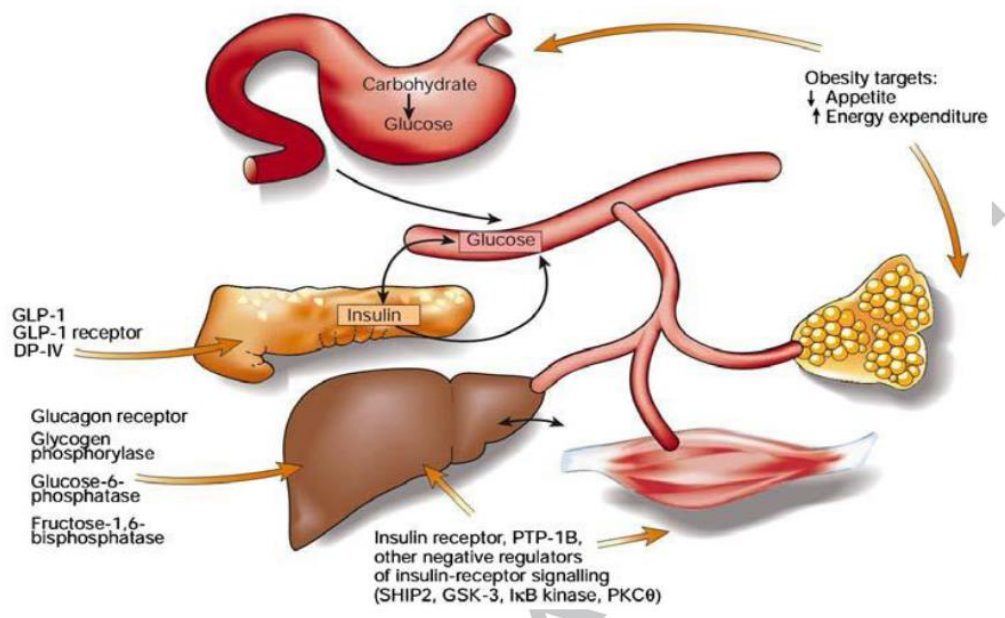


Figura 9. Mecanismos implicados en la mejora de la sensibilidad a la insulina mediada por las TZD (Fuente: Nature, 2001; 414: 821) (31)

2. OBJETIVOS

El síndrome metabólico es un trastorno que está a la orden del día, estando un alto porcentaje de la población cerca de presentar o presenta este síndrome. Un inadecuado estilo de vida junto con una mala alimentación parecen ser los principales causantes de esta enfermedad.

Por otro lado, el uso del cannabidiol está en auge y cada vez está siendo más utilizado en sus diversas presentaciones para el tratamiento de diversas patologías. Por ello el objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica analizando los efectos del cannabidiol en el síndrome metabólico. Para ello analizaremos si el cannabidiol es capaz de mejorar los diferentes parámetros que

se tienen en cuenta en el diagnóstico de la enfermedad. Y si añadiendo este compuesto a los tratamientos actuales podemos o no mejorar la situación con mayor efectividad o rapidez.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este Trabajo Fin de Grado se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando la metodología PRISMA 2009 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Se realizaron varias búsquedas de artículos de investigación en diferentes bases de datos como PubMed y Web of Science.

Las búsquedas realizadas fueron 3. En la primera búsqueda las *keywords* utilizadas fueron: “Cannabidiol” “in” “metabolic” “syndrome”. En la segunda búsqueda utilizamos: “Cannabidiol” “as” “a” “treatment” “for” “metabolic” “syndrome”. Y en la tercera y última búsqueda: “CBD” “metabolic” “syndrome”.

Se obtuvieron un total de 147 resultados, de los cuales retiramos los que se encontraban duplicados en las dos fuentes de datos. Posteriormente, elegimos los artículos que nos resultaron interesantes, quedándonos con un total de 105 artículos. De estos 105 artículos, fueron analizados y nos centramos principalmente en el resúmenes y resultados. En este punto se eliminaron un total de 45 estudios debido a que no eran relevantes para nuestra revisión. El total de artículos leídos completamente fue de 60, de los cuales 3 fueron excluidos por analizar el efecto de otros cannabinoides, 5 fueron excluidos por ser revisiones y no presentar resultados experimentales, 2 fueron eliminados por la fecha publicación ya que eran antiguos y por último 4 artículos fueron rechazados por investigar sobre derivados del CBD. Por lo que nos quedamos con un total de 35 artículos, de los cuales 23 se utilizaron en la introducción y 12 fueron analizados en los resultados. Se añadieron 8 páginas web para la redacción de la introducción (Figura 10).



PRISMA 2009 Diagrama de Flujo

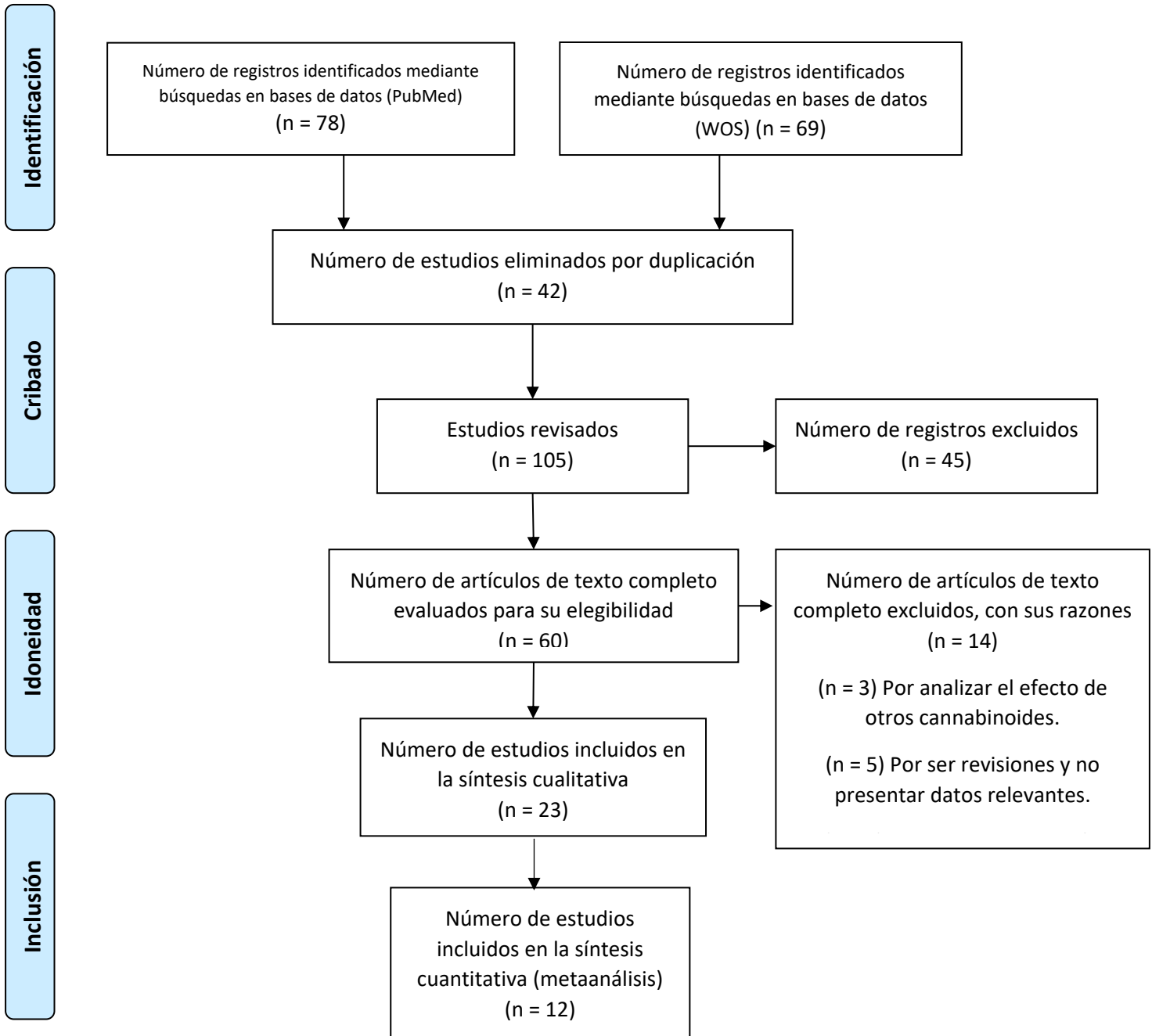


Figura 10. Diagrama de flujo PRISMA 2009

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 DIABETES

Para realizar la revisión bibliográfica de este apartado nos hemos basado en los siguientes artículos (Tabla 8). Esta tabla recoge al autor principal, año de publicación, el tipo de procedimiento experimental realizado, la tipo y dosis de cannabinoide administrada y los resultados obtenidos.

Tabla 8. Artículos utilizados para revisar el efecto del tratamiento con cannabinoides sobre la diabetes.

| Artículo | Año | Experimento | Dosis CBD | Resultados | Referencia |
|--------------------------|------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Klaudia Berk et al. | 2022 | Tejido adiposo subcutáneo y visceral de ratas Wistar macho | 10 mg/kg 1 vez al día | Influencia CBD en concentración de esfingolípidos TAS y TAV. Influencia CBD en las enzimas del metabolismo de esfingolípidos. Influencia CBD en la expresión de proteínas de la vía de señalización de la insulina | (32) |
| Jonathan Gorelick et al. | 2022 | Ratones C57BL/6J macho | CBD (2,39 mg/kg) THC (2,5 mg/kg) | El tratamiento con CBD redujo el aumento de glucosa inducido por una dieta alta en grasas | (33) |
| L. Weiss et al. | 2006 | Ratones NOD/Ltj hembra. | 5 mg/kg/día | Redujo la incidencia de diabetes. Retrasó la aparición de diabetes. CBD previene desarrollo de insulinitis | (34) |

| | | | | | |
|---------------------------|------|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|------|
| Azza B. El-Remessy et al. | 2006 | Ratas diabéticas macho Sprague-Dawley | 10 mg/kg cada 2 días | No modificó niveles de glucosa en sangre. | (35) |
|---------------------------|------|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|------|

Debido a que no hay datos actualmente que nos muestren los posibles efectos del CBD en la señalización de la insulina en el tejido adiposo y el posible efecto del CBD sobre el metabolismo de los esfingolípidos en los adipocitos, Klaudia Berk et al. (32), durante este año 2022 han tratado de dar respuesta a estas cuestiones. Para ello analizaron el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y el tejido adiposo visceral (TAV) de cuatro grupos de ratas Wistar: grupo control y grupo CBD, alimentados con una dieta estándar, grupo HFD y grupo HFD+CBD, alimentados con una dieta rica en grasa para inducirles resistencia a la insulina. El CBD fue administrado por vía intraperitoneal en una dosis de 10 mg/kg una vez al día.

Un metabolismo alterado de los esfingolípidos provoca un fenotipo de tejido adiposo disfuncional al bloquear la señalización de la insulina, estimular la adipogénesis y promover la inflamación, lo que conlleva a desarrollar diabetes.

Como puede verse en la siguiente imagen en el caso del TAS, el tratamiento con CBD produjo un aumento, casi del doble, en la concentración de esfingosina (SFO) respecto al grupo control alimentados con dieta estándar. La dieta alta en grasa, HFD, provocó un aumento de un poco más del doble con respecto al grupo control y en este caso el uso de CBD consiguió reducir la cantidad por debajo del grupo CBD (Figura 11A). En el caso de la esfinganina (SFA) (figura 11B), el tratamiento con CBD no produjo ningún cambio respecto al grupo control. Sin embargo, el CBD produjo una disminución significativa de los niveles de SFA incrementados por el consumo de una dieta rica en grasa. El tratamiento del grupo HFD con CBD consiguió reducir la cantidad de esfinganina al mismo nivel que en el grupo CBD. De modo similar, el CBD no modificó los niveles de esfingosina-1-fosfato (S1P) respecto al grupo control. El grupo HFD mostró el doble de la concentración de S1P que el grupo control, y el tratamiento con CBD consiguió reducir estos niveles de forma significativa (figura 11C). En el caso de la esfinganina-1-fosfato (SFA1P) (figura 11D), no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos. Por último, no hubo diferencias significativas en los niveles de ceramida entre el grupo CBD y el grupo control. En los animales alimentados con dieta HFD los niveles de ceramida incrementaron significativamente respecto al grupo control. El tratamiento con CBD revirtió el efecto de la dieta rica en grasa en los niveles de la ceramida (figura 11E).

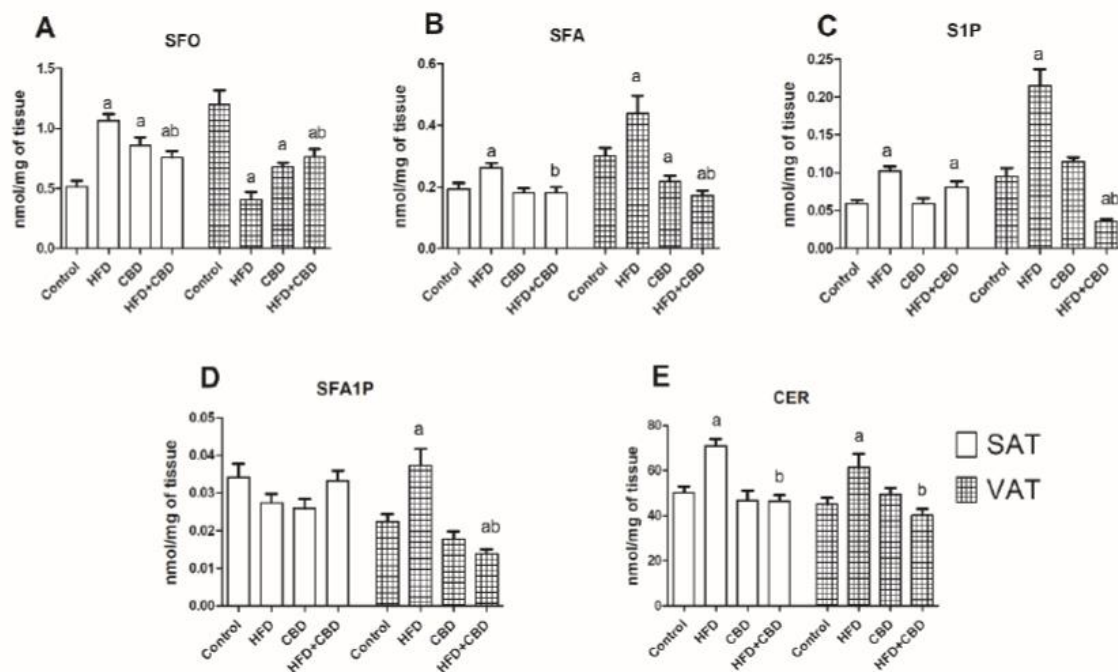


Figura 11. Concentraciones de esfingolípidos en tejido adiposo subcutáneo (TAS) y visceral (TAV). (A) esfingosina (SFO), (B) esfinganina (SFA), (C) esfingosina-1-fosfato (S1P), (D) esfinganina-1-fosfato (SFA1P), (E) ceramida (CER). ^a $p < 0.05$: diferencia significativa: grupo control vs grupo experimental. ^b $p < 0.05$: diferencia significativa: HFD vs. HFD+CBD. (32)

En el caso del TAV, la esfingosina (SFO) en el grupo control presentaba una concentración muy elevada y con el CBD fue reducida prácticamente a la mitad (Figura 11A). El grupo HFD provocó una disminución muy importante en la concentración de SFO y el CBD consiguió aumentarla por encima del nivel del grupo CBD. En segundo lugar, la esfinganina (SFA) (Figura 11B), se redujo en el caso del grupo CBD con respecto al grupo control. Se vio aumentado en el grupo HFD en comparación con el grupo control y por último el grupo HFD+CBD fue el grupo que menor concentración presentó. En tercer lugar, la esfingosina-1-fosfato (S1P) (Figura 11C) en grupo CBD aumentó con respecto al grupo control, al igual que aumentó, pero en este caso más considerablemente la concentración de S1P en el grupo HFD con respecto al grupo control, mientras que el grupo HFD+CBD mostraba una concentración muy por debajo del resto de grupos. En cuarto lugar, la esfinganina-1-fosfato (SFA1P) (Figura 11D) mostró una cantidad similar en los grupos control y grupo CBD, mientras que el uso de una dieta alta en grasas indujo a un aumento significativo su concentración. El grupo HFD-CBD consiguió una reducción muy importante en la cantidad de SFA1P con respecto al grupo HFD. Y por último la concentración de ceramida (CER) (Figura 11E) en el grupo CBD aumentó ligeramente con respecto al grupo control mientras que el grupo HFD aumentó esta concentración, algo que el CBD en el grupo HFD+CBD consiguió reducir significativamente.

En este estudio destacaron el efecto del CBD sobre las enzimas del metabolismo de los esfingolípidos. Estudiaron la enzima SPTLC1 (serina palmitoiltransferasa, subunidad básica de cadena larga 1) y la

enzima SPTLC2 (serina palmitoiltransferasa, subunidad básica de cadena larga 2), enzimas iniciales en la biosíntesis de esfingolípidos, por lo que una expresión elevada de estas proteínas puede originar un aumento en el nivel de esfingolípidos.

Así, en el TAS, la expresión de la enzima SPTLC1, se vio reducida en todos los grupos menos en el grupo de control. Por su parte en el TAV, encontramos que la expresión de SPTLC1 sufrió una importante disminución en el grupo HFD + CBD en comparación con el grupo de HFD. Mientras que la enzima SPTLC2 se vio incrementada en ambos tejidos, pero el tratamiento crónico de CBD redujo una disminución en su expresión en los dos tejidos.

Otro grupo de enzimas importantes que participa en el metabolismo de los esfingolípidos es son las ceramidas sintasas CerS2-6. Este grupo de enzimas controla la distribución y los niveles de esfingolípidos, ya que son las precursoras en la formación de esfingolípidos. Así, la hidrólisis de las ceramidas forma una base de cadena larga esfingoide y un ácido graso. Las ceramidas sintasas catalizan el enlace amida entre las bases de cadena larga y los ácidos grasos.

La expresión de esta enzima CerS2 en el TAS se vio aumentada significativamente solo en el grupo HFD. Mientras que, en el TAV, la expresión de esta enzima se redujo por el tratamiento del CBD en comparación con el grupo HFD. La enzima CerS4 sufrió un aumento sustancial en todos los grupos en comparación con el grupo de control. La enzima CerS5 solamente se vio aumentada en el grupo HFD mientras que el tratamiento con CBD redujo su expresión. La expresión de CerS6 en SAT aumentó en el grupo HFD y en el grupo CBD con respecto al grupo control. Sin embargo, la administración de CBD a los animales alimentados con dieta HFD provocó una reducción de la expresión de CerS6. Por su parte en el tejido VAT la expresión de esta enzima aumentó solo en el grupo HFD + CBD.

La enzima ceramidasa ácida, ASAH1, se encuentra en los lisosomas y se encarga del catabolismo de la ceramida, desempeñando un papel crucial en la regulación de la maduración, crecimiento y división celular, así como en la muerte celular. Esta enzima descompone las ceramidas en esfingosina y un ácido graso. La enzima ceramidasa neutra, ASAH2 participa como catalizador en la síntesis de ceramidas a partir de ácidos grasos y esfingosina y en la producción de esfingosina-1-fosfato (S1P). La esfingosina quinasa 1 (SPHK1) es una enzima que fosforila la esfingosina (SFO) y la convierte en S1P.

Este estudio reflejó que en TAS se produjo un aumento en la expresión de ASAH1 en el grupo HFD en comparación con las ratas alimentadas con una dieta normal y esta expresión se redujo con dos semanas de tratamiento con CBD. Sin embargo, en TAV esta enzima no sufrió ningún cambio significativo. En el caso de la enzima ASAH2, las modificaciones en sus niveles solo fueron visibles en TAS, observando un aumento notorio tras la administración de la dieta alta en grasas y con la administración simultánea de HFD y CBD en comparación con el grupo control. Por otro lado, la expresión de SPHK1 no cambió en TAS, pero si en TAV, donde se encontró un aumento de esta enzima en ratas alimentadas con HFD y en el grupo CBD. Destacando que la administración de CBD durante dos semanas en el grupo de ratas

HFD condujo a una reducción en su expresión. La reducción en la expresión de SPHK1 provoca una disminución en la concentración de S1P debido a que se reduce la fosforilación de SFO. Cambios que podemos observar en Figura 11C.

Por último, se analizó la influencia del CBD en la expresión de proteínas de la vía de señalización de la insulina. La proteína glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3 β) es un regulador negativo de la homeostasis de la glucosa participando también en el metabolismo energético, la inflamación, la disfunción mitocondrial y las vías apoptóticas. La proteína quinasa B (PKB/Akt) es una enzima que juega un papel importante en la señalización celular. Akt1 participa en la inhibición de procesos apoptóticos, en la inducción de la vía de síntesis de proteínas y es clave en la vía de la hipertrofia del musculo esquelético. Por su parte Akt2 tiene una gran importancia en la vía de señalización de Insulina, participando en el metabolismo de la glucosa.

En el caso del TAS en el grupo HFD se produjo una disminución en la proporción de GSK3 β fosforilada a GSK3 β no fosforilada respecto al grupo control, sin embargo, el tratamiento con CBD se produjo un incremento. Por otro lado, el tratamiento con CBD favoreció la proporción de fosforilación de GSK3 β en comparación con los animales de control. En TAV, la proporción de GSK3 β fosforilada (pGSK3 β) a GSK3 β no fosforilada se vio más aumentada en el grupo control que en el grupo HFD, siendo el grupo HFD+CBD el que mayor proporción presentó.

En el caso de la proteína Akt, el grupo HFD sufrió una disminución en la proporción de fosforilación en comparación con el grupo de control. Y en el caso de HFD + CBD se vio elevada la relación pAkt a Akt en comparación con el grupo de control y el grupo HFD.

Todos estos datos obtenidos en este estudio reflejan que una dieta rica en grasas tiene un efecto sobre el metabolismo de los lípidos y posteriormente en la resistencia a la insulina. Esto es debido a que un exceso de ácidos grasos saturados produce una sobreestimulación de la vía de síntesis de ceramida de novo, favoreciendo así la presencia de niveles elevados de CER en varios tejidos. Mientras que el tratamiento con CBD reduce la síntesis de ceramida de novo, y una reducción de las enzimas involucradas en las síntesis de esfingolípidos, SPTLC2 y CerS6, respecto al grupo control. Ambas enzimas muy relacionadas con la obesidad, de hecho, la expresión elevada de CerS6 se encuentra principalmente en tejido adiposo humano de personas obesas, y esta expresión aumentada de CaerS6 se correlaciona con resistencia a la insulina.

Entre los dos depósitos de grasa, es el TAV el que se beneficia mucho más de la inhibición de la ruta de síntesis de ceramida de novo por el tratamiento con CBD. Es en este tejido donde la concentración de SFA se vio más reducida al igual que la expresión de las enzimas clave de síntesis de ceramida de novo (SPTLC1, SPTLC2 y CerS2/5). Además de esta vía de síntesis de ceramida existe otra vía por la que se sintetiza, la ruta de recuperación por la acción de la ceramida sintasas (CerS1-6). Por lo que en el TAS la inyección de CBD provocó un descenso en la concentración de SFO intracelular y una reducción en

la expresión de las enzimas involucradas en esta ruta de recuperación (CerS6) y el catabolismo de CER (ASAH1) lo que inhibió ambas rutas de síntesis de ceramida.

Cuando la acumulación de ceramida es mayor en TAV que en TAS se asocia con obesidad y síndrome metabólico, por lo que es muy importante la acción del tratamiento con CBD en estos tejidos. La disminución de la concentración de ceramida en los adipocitos mejora la sensibilidad a la insulina, y contribuye a la normalización de la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Por lo que el estudio concluye que la acción del CBD sobre el tejido adiposo visceral al inhibir la vía de síntesis de ceramida de novo junto con la intensificación de su catabolismo, y la acción sobre el tejido adiposo subcutáneo al restringir la vía de síntesis de novo junto a la ruta de recuperación, favorecen la sensibilización del tejido adiposo a la insulina. Por lo que este tratamiento puede ser una estrategia terapéutica muy interesante para tratar o reducir la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico.

Jonathan Gorelick et al. (2022) (33) demostraron que el CBD mejora la tolerancia a la glucosa. Este estudio fue realizado con ratones, los cuales fueron divididos en 4 grupos: un grupo alimentado con dieta normal, otro grupo alimentado con una dieta rica en grasas (HF-C), un tercer grupo alimentado con HFC+CBD (2,39 mg/kg) y por último un grupo alimentado con HFC+THC (2,5 mg/kg). Se controló la cantidad de glucosa en sangre en los animales, mediante la extracción de sangre de las colas a los 0, 30, 60 y 120 min con un glucómetro (Figura 12).

Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) es el componente psicoactivo de *Cannabis sativa*. Un cannabinoide que actúa como agonista de los receptores CB1 y CB2, posee interesantes funciones interfiriendo en muchos procesos fisiológicos, pero al ser un componente psicoactivo también presenta fuertes efectos secundarios. Lo que lo aleja de nuestra investigación, centrándonos solamente en el CBD.

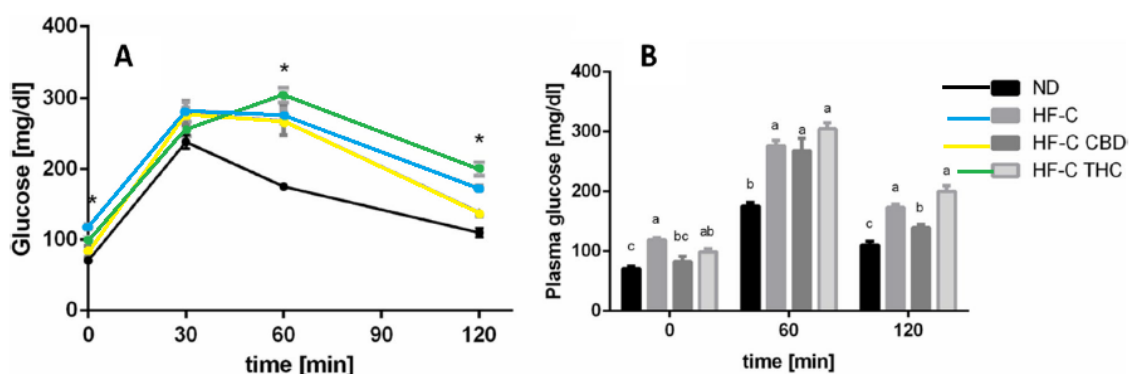


Figura 12. Efecto del CBD sobre los niveles de glucosa en sangre (mg/dl). ND: grupo control, HF-C: grupo dieta alta en grasas, HF-C CBD: grupo con dieta alta en grasas y CBD y HF-C THC: grupo con dieta alta en grasas y THC. (A) Resultados de la concentración de glucosa a lo largo del tiempo (0-120 min). * $p < 0.05$ vs. ND. (B) Concentraciones glucosa cada al inicio, 60 y 120 minutos tras la administración de la dieta. Las columnas marcadas con letras diferentes son significativamente diferentes. $p < 0.05$ utilizando Turkey-Kramer. Minuto 0, los 4 grupos presentan diferencias significativas.

Minuto 60, las columnas marcadas con letra a son iguales mientras que la columna marcada con la letra b es

significativamente diferente (HF-C, HF-C CBD y HF-C THC, presentan valores similares mientras que ND presenta un valor mucho más bajo). Minuto 120, las columnas marcadas con la letra a son iguales (HF-C y HF-C, presentan valores similares) mientras que b y c son significativamente diferentes (ND y HF-C CBD). (33)

Los resultados obtenidos de esta prueba determinaron que la dieta alta en grasas aumentó los niveles de glucosa en ayunas, mientras que el tratamiento con CBD mitigó este aumento, tanto en ayunas como 120 min después de la administración de glucosa (Figura 12), demostrando que el CBD reduce los niveles de glucosa en sangre. Del mismo modo, L. Weiss et al. (2006) (34) demostraron que el tratamiento con CBD mejora la tolerancia a la glucosa y reduce la incidencia de diabetes. Por el contrario, Azza B. El-Remessy et al. (2006) (35) determinaron que el tratamiento con CBD no altera los niveles de glucosa en sangre. Esta diferencia puede ser debida al tipo de ensayos, mientras que L. Weiss realizaron un estudio de prevención, al tratar primero a los animales e inducirles a posteriori la diabetes, Azza B. EL-Remessy realizaron un ensayo de tratamiento, puesto que los animales con los que trabajaron ya mostraban, desde un primer momento, una diabetes

El artículo de L. Weiss et al. (2006) (34), fue un estudio muy importante, que a día de hoy se sigue referenciando en numerosos artículos. Este estudio demuestra que el tratamiento con CBD reduce de manera significativa la incidencia de diabetes en ratones, además de reducir y retrasar la insulinitis destructiva, dejando una puerta abierta a su uso como tratamiento en la prevención de la diabetes. En este estudio se analizó el efecto del CBD sobre la diabetes en ratones NOD hembra, es decir, en animales que ya presentaban insulinitis pero sin manifestar todavía la enfermedad. Eligieron este modelo animal, ya que es el que más se asemeja al de un paciente humano prediabético tipo 1. Hay que destacar que todos los ratones eran normoglucémicos cuando comenzaron los experimentos, y desarrollaron diabetes con una media de 14 semanas, por lo que el CBD fue administrado a las 12 semanas de edad. El tratamiento lo administraron vía intraperitoneal en una cantidad de 5 mg/kg/día.

Los resultados de este estudio reflejaron que el 86% de los ratones control (no tratados) desarrollaron la patología con una media de 14 semanas, mientras que en los ratones tratados con CBD solo un 30% desarrollaron la enfermedad. Esto demuestra una reducción significativa en la incidencia de la diabetes por el tratamiento del CBD. Además, dentro del grupo tratado con CBD, de ese 30% de animales que llegaron a desarrollar la enfermedad lo hicieron más tarde, demostrando así también que el CBD retrasa la aparición de la diabetes. El inicio medio de la enfermedad con tratamiento de CBD fue de 20 semanas en comparación con las 14 semanas sin el tratamiento.

Además, compararon el tejido de ratones tratados con el tejido de los animales control, demostrando, mediante examen histológico, que el grado y la gravedad de la insulinitis era menor en los animales tratados con CBD. Así, el 87% de los ratones tratados con CBD mostraron unos islotes de Langerhans intactos y parcialmente infiltrados, mientras que solo un 4% de los ratones no tratados mantuvieron los islotes en buenas condiciones. La destrucción de los islotes se observó en 1 de 54 en los ratones tratados

con CBD en contraposición al 51% de los islotes destruidos en el caso de ratones sin tratamiento. Estos datos demuestran que el tratamiento con CBD inhibe la insulinitis destructiva.

En el estudio se plantearon si el efecto del CBD era debido a que esta sustancia actúa como agente inmunosupresor no específico o mediante un mecanismo de desviación inmune Th1/Th2. El propio estudio sugirió que el CBD puede funcionar al activar y estimular una respuesta inmune, provocándose una insulinitis Th2 protectora en vez de a una insulinitis Th1 destructiva y la consiguiente diabetes. Esta cuestión fue resuelta más tarde por George W Booz (2011), quien estudió a qué era debido el retraso del inicio de la diabetes y la reducción de la insulinitis por el CBD. Demostrando que esta acción era debida a un cambio en la respuesta inmune, cambiando un patrón Th1 dominante con citocinas proinflamatorias a un patrón con citocinas antiinflamatorias IL-10, un patrón Th2. La muerte de las células β está provocada principalmente por radicales libres y agentes oxidantes, por lo que los macrófagos infiltrantes en las células β aumentan las concentraciones de NO y citocinas inflamatorias, lo que aumenta la formación de NO y ROS. Como explicaremos más tarde, el CBD contrarresta este efecto al disminuir el estrés oxidativo.

En resumen, tras observar todos estos resultados en los diferentes artículos, podemos concluir que el tratamiento con CBD tiene efecto sobre el metabolismo de la glucosa, teniendo la capacidad de regular la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, la capacidad de reducir la destrucción de células β en el páncreas y así retrasar la aparición de la insulinitis, además de reducir la incidencia de diabetes y frenar la aparición de esta.

4.2 PESO CORPORAL, APETITO Y SACIEDAD

A continuación, se muestran los resultados revisados sobre el efecto de los cannabinoides sobre el peso corporal y el apetito (Tabla 9).

Tabla 9. Artículos utilizados para revisar el efecto del tratamiento con cannabinoides sobre el peso corporal, apetito y obesidad.

| Artículo | Año | Experimento | Dosis CBD | Resultados | Referencia |
|--------------------------|------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Jonathan Gorelick et al. | 2022 | Ratones C57BL/6J macho | CBD (2,39 mg/kg) THC (2,5 mg/kg) | Aumento de ingesta, mantenimiento de peso. | (33) |
| Bogna Ignatowska- | 2011 | Ratas Wistar macho adultas | 2,5 mg/kg/día 5 mg/kg/día | Reducción en el aumento de peso. | (36) |

| | | | | | |
|-----------------------------|------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Jankowska et al. | | | | | |
| América A Scopinho et al. | 2011 | Ratas macho Wistar | 1 mg/kg 10 mg/kg 20 mg/kg | Redujo hiperfagia inducida por WIN55,212-2 y 8-OH-DPAT | (37) |
| Azza B. El-Remessy | 2006 | Ratas diabéticas macho Sprague-Dawley | 10 mg/kg cada 2 días | No altera peso corporal en ratas diabéticas. | (35) |
| Cristoforo Silvestri et al. | 2015 | Human Hepatocyte Line 5 (HHL-5) Preadipocitos 3T3-L1 | 1-10 μ M 10 μ M durante 3 días 5/10 μ M durante 3 días | Reduce niveles de lípidos, dependiente de dosis y tiempo. Reduce niveles de TG en los adipocitos | (38) |

Jonathan Gorelick et al. (2022) (33) demostraron que los animales alimentados con una dieta rica en grasa (HFD) tuvieron un aumento del peso corporal, mientras que aquellos que recibieron esta dieta con un suplemento de CBD tuvieron un peso similar al grupo control, alimentados con dieta estándar, pero tuvieron un mayor nivel de ingesta. Este resultado demostraría que el CBD es capaz de aumentar la ingesta de alimentos, pero a la vez este incremento de peso sería compensado a nivel metabólico, indicando el importante papel que podrían tener los cannabinoides en la homeostasis energética. Cabe destacar que este estudio es el primer en mostrar el efecto del CBD en la ingesta de alimentos. El hallazgo encontrado en este estudio no se ha demostrado en estudios anteriores. Esto podría explicarse debido a la cantidad de CBD aplicada en el tratamiento, ya que fue más alta que en otros estudios.

América A Scopinho et al. (2011) (37) estudió el efecto del CBD sobre la hiperfagia inducida por WIN55,212-2, un antagonista del receptor CB1. Los resultados demostraron que el tratamiento con CBD evitó la hiperfagia producida por WIN55,212-2 (Figura 13). Otro fármaco que ensayaron capaz de causar hiperfagia fue el 8-OH-DPAT, un agonista serotoninérgico. (Figura 14) La serotonina (5-HT) es capaz

de controlar el comportamiento alimentario y por ello hay fármacos que actúan al nivel de los receptores serotoninérgicos, afectando a la ingesta de alimentos. De nuevo, el tratamiento con CBD revirtió la hiperfagia producida por este fármaco.

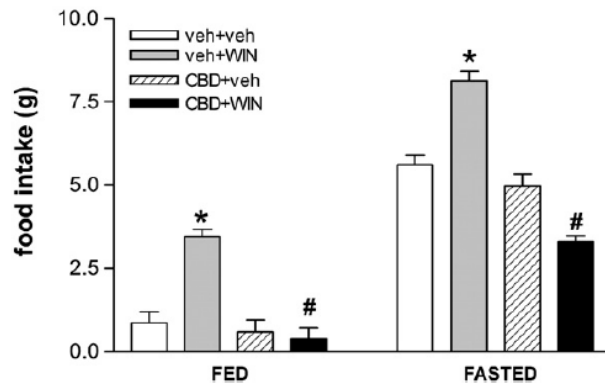


Figura 13. Efectos de la inyección vehículo+vehículo (veh+veh), vehículo+WIN55,212-2 (2 mg/kg) (veh+WIN), CBD (20 mg/kg)+vehículo (CBD+veh), CBD (20 mg/kg)+WIN (2 mg/kg), sobre la ingesta de alimentos (g) en ratas alimentadas (FED) y en ratas es ayunas (FASTED). * $p < 0.05$ vs. grupo vehículo+vehículo. # $p < 0.05$ v. grupo Vehículo+WIN (37)

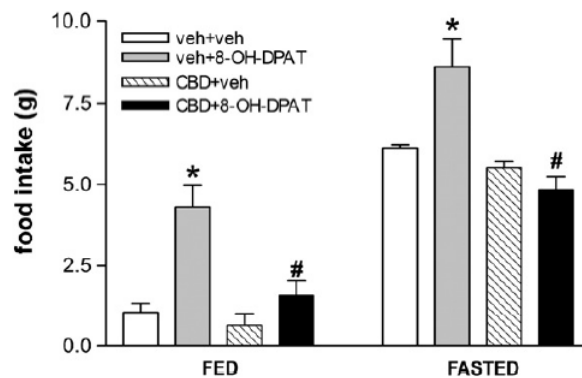


Figura 14. Efectos de la inyección vehículo+vehículo (veh+veh), vehículo+8-OH-DPAT (1 mg/kg) (veh+8-OH-DPAT), CBD (20 mg/kg)+vehículo (CBD+veh), CBD (20 mg/kg)+8-OH-DPAT (1 mg/kg), sobre la ingesta de alimentos (g) de ratas alimentadas (FED) y en ayunas (FASTED). * $p < 0.05$ vs. grupo vehículo+vehículo. # $p < 0.05$ v. grupo Vehículo+8-OH-DPAT. (37)

Bogna Ignatowska-Jankowska et al. (2011) (36), analizaron si el tratamiento con CBD disminuye la ganancia de peso corporal y están involucrados la participación de los receptores CB2 en este proceso. Para llevar a cabo este estudio realizaron dos ensayos distintos; por un lado, para comprobar el efecto del CBD sobre la ganancia corporal, los animales fueron tratados intraperitonealmente con CBD a diferentes dosis (2,5 o 5 mg/kg/día) o bien con el vehículo de la disolución del CBD, solución salina SS (grupo control). Como puede verse en la figura 15A los animales tratados con CBD redujeron

significativamente el aumento de peso, siendo el tratamiento con 5 mg/kg la dosis que produjo menor incremento de peso respecto a los animales control, aunque no hubo diferencias significativas entre dosis.

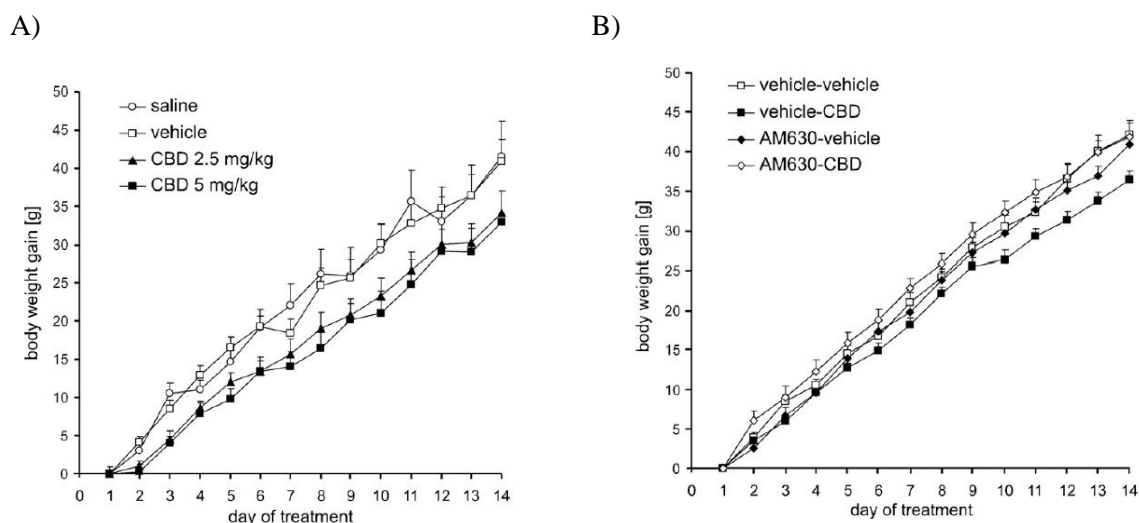


Figura 15. Efectos del CBD en la reducción en el aumento del peso. A) Disminución ganancia de peso corporal (g) durante 13 días de administración de CBD. B) Disminución en el aumento de peso corporal durante 13 días de administración de CBD y antagonista AM630. (36)

Para conocer la participación de los receptores CB2 en la ganancia de peso, trataron a los animales con CBD (5 mg/kg), con un antagonista selectivo de los receptores CB2, el AM630, (5 mg/kg CBD+ 1 mg/Kg de AM630), o bien con el antagonista y vehículo de la dilución de CBD (SS+AM63). Como puede observarse, el antagonista selectivo de los receptores CB2 redujo la disminución de aumento de peso conseguida con el tratamiento de CBD, lo que sugirió que el efecto del CBD sobre el peso corporal está mediado por estos receptores (figura 15B).

A pesar de que diversos estudios concluyen que el tratamiento con CBD disminuiría el peso corporal, El-Remessy (2006) (35) mostró en sus resultados que el tratamiento con CBD no alteraría el peso corporal (Tabla 10).

Tabla 10. Datos ganancia de peso corporal en ratas. Grupo control, grupo diabético, grupo diabético + CBD y grupo control + CBD. (35)

| | Animal group | n | Start weight | End weight |
|---------|----------------|----|--------------|------------|
| 1 week | Control | 6 | 163 ± 1.9 | 225 ± 2.8 |
| | Diabetic | 7 | 160 ± 1.5 | 197 ± 2.9 |
| | Diabetic + CBD | 6 | 157 ± 1.8 | 182 ± 6.6 |
| | Control + CBD | 6 | 159 ± 1.7 | 221 ± 3.6 |
| 2 weeks | Control | 12 | 192.8 ± 3.6 | 327 ± 4 |
| | Diabetic | 14 | 180.8 ± 4.8 | 256 ± 7.4 |
| | Diabetic + CBD | 12 | 175.6 ± 2.1 | 269 ± 12 |
| | Control + CBD | 12 | 189 ± 2.6 | 321 ± 3.9 |
| 4 weeks | Control | 12 | 132 ± 8.8 | 330 ± 26.3 |
| | Diabetic | 14 | 126.6 ± 10.4 | 218 ± 21.2 |
| | Diabetic + CBD | 14 | 129 ± 9.5 | 241 ± 13.6 |
| | Control + CBD | 12 | 130 ± 4.7 | 341 ± 3.7 |

Cristoforo Silvestri et al. (2015) (38) analizaron los efectos del THCv y el CBD sobre los niveles de lípidos y su acumulación. Debido a que nuestra revisión trata sobre el CBD solamente nos fijaremos en los resultados de este compuesto. En este estudio estudiaron el potencial del CBD sobre el metabolismo de los lípidos en células hepáticas HHL-5 (Human Hepatocyte Line 5), a las cuales se les indujo una hepatoesteatosis con ácido oleico (AO). Como muestra la figura 16, las células tras recibir 100 μM de AO durante 24h (figura 16A) o 48h (figura 16B) incrementaron su contenido en lípidos intracelulares. Mientras que la aplicación de CBD, a diferentes dosis, y AO redujo, de forma dosis dependiente, la concentración de lípidos intracelulares.

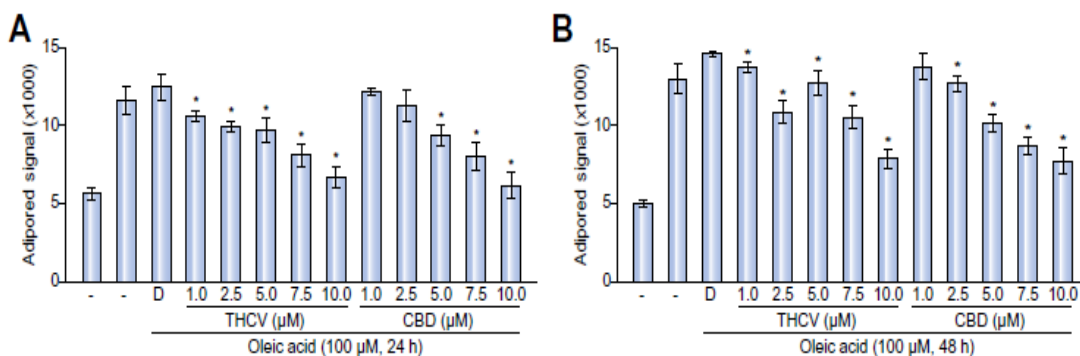


Figura 16. Disminución de la tinción de AdipoRed en TG intracelulares por la acción de CBD (1, 2.5, 5, 7.5 o 10 μM) en las células HHL-5. Células tratadas con o sin 100 μM de Ácido oleico durante (A) 24 horas. (B) 48 horas (B). * $p < 0.05$ vs. DMSO (D) (vehículo de la dilución de CBD). (38)

Posteriormente a las células HHL-5 se les administró AO durante 3 días, el CBD se administró en una cantidad de 10 μM , en diferentes periodos de tiempo, durante los 3 días, los últimos 1 o 2 días o solo los primeros 2 días. Este ensayo dio como resultado que la aplicación de CBD los dos primeros días no tuvo efecto sobre el aumento de TG mediado por AO, mientras que la aplicación de CBD fue igual de eficiente si se administraban durante los 3 días o solo los últimos 1 o 2 días. Lo que sugiere que el CBD no inhiben la regulación positiva de la producción de lípidos si no que aumentan la eliminación de lípidos.

Las células HHL-5 fueron tratadas con AO durante 24h y posteriormente se retiró el ácido oleico, todos los grupos pasadas 24h reducían los niveles de TG, pero el grupo tratado con CBD obtuvo reducciones adicionales. A las 48h el grupo tratado con CBD mostró unos niveles similares al grupo no tratado con AO, lo que demostró que el CBD aceleró la disminución de TG. Sugiriendo que este compuesto acelera la lipólisis.

Posteriormente, se preguntaron si el CBD era capaz de reducir los niveles de TG en los adipocitos, para ello se utilizaron preadipocitos 3T3-L1, los cuales fueron tratados con 5 o 10 μM de CBD durante 3

días. Demostrando que ambas cantidades redujeron los niveles de TG, por lo que podemos observar que la actuación del CBD no solo tiene lugar en los hepatocitos si no que en los adipocitos también influye sobre los niveles de lípidos.

Algo importante que destacar de este estudio es que no solo se analizaron los efectos del CBD, sino que también analizaron los efectos de su metabolito. El CBD es metabolizado en el hígado dando como resultado 7-OH-CBD, este metabolito fue incubado junto con las células HHL-5 durante 24h o en adipocitos derivados de 3T3-L1 durante 48h, demostrando que el metabolito 7-OH-CBD fue más activo que el compuesto original. Por lo que el metabolismo potencia la capacidad reductora de lípidos del CBD.

Este estudio concluye que el CBD inhiben la acumulación de TG en los hepatocitos y adipocitos tratados con AO de forma dependiente de la dosis y el tiempo, y que el metabolito hepático del CBD; el 7-OH-CBD tiene más actividad que su compuesto original.

Respecto a la acción del CBD sobre el peso corporal encontramos diferentes resultados en la bibliografía actual. Por un lado, tenemos estudios que, sí que obtuvieron como resultado la disminución del peso corporal en ratas, pero por otro lado encontramos estudios que nos mencionan que los individuos no redujeron el peso, pero aumentaron la ingesta de alimentos, algo realmente curioso y que nos deja como resultado que la acción del CBD favorece la modificación y una mayor actividad metabólica, compensando así esta mayor ingesta de alimentos y evitando un aumento de peso. El CBD no reduce la ingesta de alimentos como podemos ver, pero si reduce la hiperfagia, lo que puede favorecer a un control en las tomas diarias de alimentos, evitando malos hábitos y frenando ingestas descontroladas de alimentos. Y por último la bibliografía también nos deja como resultado que el CBD no es capaz de regular la producción positiva de lípidos, pero si es capaz de aumentar la su eliminación, así como acelerar la lipólisis.

4.3 ESTRÉS OXIDATIVO: ATEROSCLEROSIS E INFLAMACIÓN

La tabla 11 recoge los distintos artículos revisados para sacar una conclusión acerca del efecto del tratamiento del CBD en el estrés oxidativo. En ella se detalla el autor y el año de la publicación, experimento llevado a cabo, la dosis de cannabinoide administrada y los resultados obtenidos.

Tabla 11. Artículos utilizados para revisar el efecto del tratamiento con cannabinoides sobre el estrés oxidativo: aterosclerosis e inflamación.

| Artículos | Año | Experimento | Dosis CBD | Resultados | Referencias |
|-----------------------|------|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------|
| Julius Axelrod et al. | 1998 | Neuronas corticales de ratas Wistar | CBD 10 μ M | CBD tiene un poder antioxidante mayor | (39) |

| | | | | | |
|----------------------------|------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| | | | | que tocoferol y ascorbato | |
| Azza B. El-Remessy et al. | 2006 | Ratas wistar | 10 mg/kg cada 2 días | Reducción estrés oxidativo y nitrosativo. Reducción expresión ICAM-1. Reducción niveles de TNF- α | (35) |
| Jonathan Gorelick et al. | 2022 | Ratones C57BL/6J macho | CBD (2,39 mg/kg) THC (2,5 mg/kg) | Reducción expresión de TNF- α y expresión de iNOS. | (33) |
| Partha Mukhopadhyay et al. | 2011 | Ratones macho C57BL/6J inducidos a isquemia y reperusión hepática | 3 mg/kg 10 mg/kg | Atenúa expresión de moléculas de adhesión, citocinas, quimiocinas proinflamatorias hepáticas. | (40) |
| Mohanraj Rajesh et al. | 2007 | Celulas endoteliales de arteria coronocaria humana | CBD 0-6 μ M CBD 4 μ M | -Reducción expresión ICAM-1 y VCAM-1. -Atenuó el aumento de adhesión de monocitos de células endoteliales. -Redujo la migración transendotelial de los monocitos. | (41) |

| | | | | | |
|------------------------|------|--------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Reduce alteración en la función de la barrera endotelial. - Atenúa la generación de superóxido mitocondrial. - Reduce el aumento de activación de NF-kB. - Disminución en la expresión de iNOS y formación de 3-NT | |
| L. Weiss et al. | 2006 | Ratones NOD/Ltj hembra | 5 mg/kg/día | <p>Reduce niveles de IFN-γ y TNF-α.</p> <p>Modifica el equilibrio de citocinas Th1/Th2 hacia Th2.</p> | (34) |
| Mohanraj Rajesh et al. | 2010 | Ratones C57/BL6J macho Cardiomiocitos humanos | 1 mg/kg 10 mg/kg 20 mg/kg | <p>CBD reduce estrés oxidativo</p> <p>Atenúa inflamación y activación de NF-kB</p> <p>Reduce estrés nitrosativo, iNOS</p> <p>Atenúa generación de ROS</p> | (42) |
| Shuso Takeda et al. | 2009 | Reacción enzimática | 5 μ M CBD, 5 μ M CBDD | Inhibición de 15-OX, reducen formación de ox-LDL | (43) |

Los efectos antioxidantes del CBD fueron mencionados por primera vez por el Dr. Julius Axelrod. en 1998 (39)(44), donde su estudio determinó que el CBD tiene un poder antioxidante mayor que el tocoferol o el ascorbato, previniendo tanto la neurotoxicidad del glutamato como la muerte celular inducida por ROS. Este trabajo también demostró que la acción del CBD no depende de los receptores cannabinoides, por lo que se reducen los efectos secundarios psicotrópicos.

En el año 2006 Azza B. El-Remessy et al. (35), determinó que el tratamiento con CBD reduce el estrés oxidativo y nitrosativo. La diabetes condiciona un estado de estrés en los tejidos. El-Remessy demostró que tras 2 semanas de diabetes experimental el tratamiento con CBD fue capaz de reducir este estado en la retina. Para ello midieron mediante la prueba del ácido tiobarbiturico (TBA) los niveles de peróxidos de lípidos, encontrando unas concentraciones de TBA en las retinas diabéticas incrementadas al doble que en las retinas del grupo de control. Estas concentraciones fueron reducidas con 10 mg/kg cada 2 días de tratamiento con CBD. Los niveles de estrés oxidativo y nitrosativo fueron medidos mediante fluorescencia, observando mayor intensidad de fluorescencia en las células del grupo diabético con respecto al grupo control. Sin embargo, el tratamiento con CBD redujo la intensidad de fluorescencia, demostrando una disminución del estrés. Además, midieron la nitración de tirosina para comprobar este efecto, encontrando que las retinas diabéticas presentaban neurotoxicidad, lo que produjo una nitración de tirosina elevada. En estas retinas la nitración aumento 1,6 veces respecto a los animales control. Este incremento fue eliminado casi por completo por el tratamiento con CBD.

Además, estudiaron en las retinas el nivel de expresión de la proteína ICAM-1, molécula que se traduce en una mayor permeabilidad vascular, y de TNF- α , una citocina proinflamatoria. Mientras que las retinas de los animales diabéticos mostraron unos niveles de expresión de ICAM-1 y TNF- α altos respecto al control, las retinas de los animales tratados con CBD (10 mg/kg cada 2 días) disminuyó la expresión de estas moléculas a niveles similares a los animales control.

En resumen, esta investigación concluyo que el tratamiento con CBD produce una reducción del estrés al disminuir las concentraciones de ROS, al bloquear en el aumento de la expresión de TNF- α e ICAM-1. Por lo que defienden el efecto antioxidante y antiinflamatorio que se le atribuye al CBD, pudiendo utilizarse como posible herramienta terapéutica en las complicaciones que surgen durante el desarrollo de la diabetes por un estado de estrés sostenido.

En la misma línea, Jonathan Gorelick et al. (2022) (33), obtuvieron que el tratamiento con CBD (2,39 mg/kg) o THC (2,5 mg/kg) incorporado en la dieta alta en grasa revirtió de manera significativa el aumento en los niveles de expresión de la citoquina TNF- α y de la iNOS que se producía en los animales sin tratar y alimentados con la dieta alta en grasa (Figura 17).

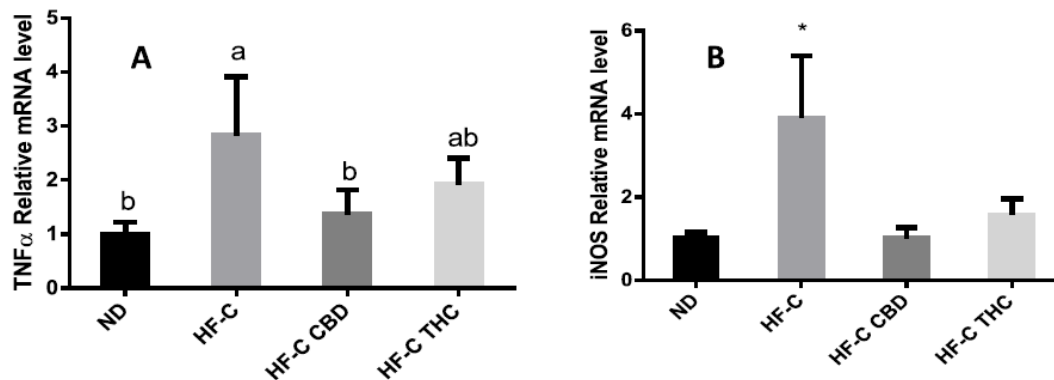


Figura 17. Efecto del CBD o THC en la expresión de genes inflamatorios TNF- α y iNOS, en el hígado de ratones alimentados con dieta alta en grasa (HF-C). ND: grupo control (dieta normal), HF-C: grupo alimentado con dieta alta en grasas, HF-C: grupo alimentado con dieta rica en grasas, HF-C CBD: grupo alimentado con dieta alta en grasa y CBD, HF-C THC grupo alimentado con dieta alta en grasa y THC. A) Nivel relativo de ARNm de TNF α . B) Nivel relativo de ARNm de iNOS. Las columnas marcadas con letras diferentes son significativamente diferentes. $p < 0.05$ utilizando Turkey-Kramer. Las columnas marcadas con la letra b (ND y HF-C CBD) no presentan diferencia significativa, mientras que la columna marcada con la letra a (HF-C) y la columna marcada con ab (HF-C THC) son significativamente diferentes al resto de grupos. (33)

Como puede verse en la figura 17A, el grupo HF-C (alimentado con dieta alta en grasa), presentó un nivel de expresión de TNF- α de casi el triple con respecto al grupo ND (alimentado con dieta estándar). Sin embargo, este valor se redujo significativamente a casi los mismos niveles de expresión que en el control en los animales tratados con CBD. En el caso de los animales tratados con THC los valores de expresión de TNF- α también fueron reducidos significativamente respecto al grupo HF-C, pero en menor medida que en el tratamiento con CBD.

En el caso de la expresión de iNOS (figura 17B) el grupo HF-C también presentó un pronunciado aumento con respecto al grupo ND (4 veces más), mientras que los grupos HF-C y HF-C THC, presentan una reducción significativa con respecto al grupo HF-C llegando a normalizar los valores. De nuevo tuvo mayor efecto el tratamiento con CBD que con THC.

De forma similar, Partha Mukhopadhyay et al. (2011) (40) demostraron y enfatizaron el efecto antiinflamatorio y antioxidante del CBD, al obtener como resultados de su estudio que el CBD atenuó la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1), citocinas y quimiocinas proinflamatorias

hepáticas, redujo la expresión de la iNOS y COX, disminuyó la activación de NF- κ B inducida por endotoxinas y la producción de TNF- α .

Este estudio centró su atención en la isquemia/reperfusión, un mecanismo del daño que sufre el hígado en ciertas ocasiones como pueden ser el accidente cardiovascular, cirugía vascular o trasplante entre otras. Para alcanzar este estado, a los ratones se les realizó una cirugía simulada, realizando una laparotomía y sujetándose la arteria hepática y la vena porta, consiguiendo así una isquemia hepática durante 60 min, retirándose las pinzas y provocando la reperfusión del órgano durante 2, 6 o 24 h. El tratamiento con CBD fue de 3 y 10 mg/kg.

En los animales control, la isquemia y reperfusión provocó un aumento en la expresión de quimiocinas MIP-1 α y MIP-2 (proteínas inflamatorias de macrófagos), de la molécula de adhesión ICAM-1 así como de la citocina TNF-1 α , en concentraciones que alcanzaron su punto más alto a las 2h de la reperfusión, mientras que el tratamiento a la dosis más alta de CBD; 10 mg/Kg, disminuyó la expresión de MIP-1 α en un 66% y MIP-2 en 7,3 veces en comparación con el control, la expresión de ICAM-1 en un 50% y los niveles de TNF-1 α en un 25%.

Además, estudiaron el efecto del CBD sobre la expresión de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1). Para ello trataron las células con 50 ng/ml de TNF- α durante 6 horas, lo que provocó un aumento en la producción de ICAM-1 y VCAM-1. Este incremento se tradujo en un mayor nivel de adhesión de PMN. El tratamiento de las células con CBD (1 μ M) redujo este efecto.

El CBD también disminuyó la expresión de iNOS y COX2, moléculas que se vieron incrementadas en el estado de isquemia y reperfusión. En el caso COX2 se redujo en un 22% a las 2 horas, en un 57% a las 6 horas y en un 53% a las 24 horas de la reperfusión. En el caso de iNOS la reducción de los valores fue en más del 50%. Este experimento también determinó el grado de estrés nitrosativo, el cual aumentó 2,2 veces a las 2 horas, 4,5 veces a las 6 horas y 7,1 veces a las 24 horas de reperfusión. Este incremento fue atenuado significativamente con el tratamiento de CBD en un 20, 33 y 50%. Otras de las acciones del CBD fue inhibir la activación del complejo proteico NF- κ B, activación incentivada por las endotoxinas, a la vez que inhibió la producción de TNF- α en las células de Kupffer (macrófagos específicos del hígado).

El Dr. Mohanraj Rajesh et al. (2007) (41) centró su investigación en determinar si el tratamiento con CBD influye en la respuesta inflamatoria provocada por la glucosa a altas concentraciones en las células endoteliales. Para ello estudiaron los niveles de superóxido mitocondrial, la activación de NF- κ B, la formación de nitrotirosina, la iNOS y la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 junto con la adhesión de endotelial de monocitos, migración transendotelial de monocitos y la alteración de la función de barrera endotelial de arteria coronaria humana (HCAEC). Los resultados mostraron que mientras el tratamiento con glucosa a elevadas concentraciones, 30 mM, en las células HCAECA aumentó en 6 y en 5,5 veces los niveles de expresión de ICAM-1 y VCAM-1, respectivamente, en comparación con las células

tratadas solo con 5 mM de glucosa (grupo control). El tratamiento con CBD fue capaz de revertir estos efectos de manera dosis dependiente (0-6 μ M) (Figura 18).

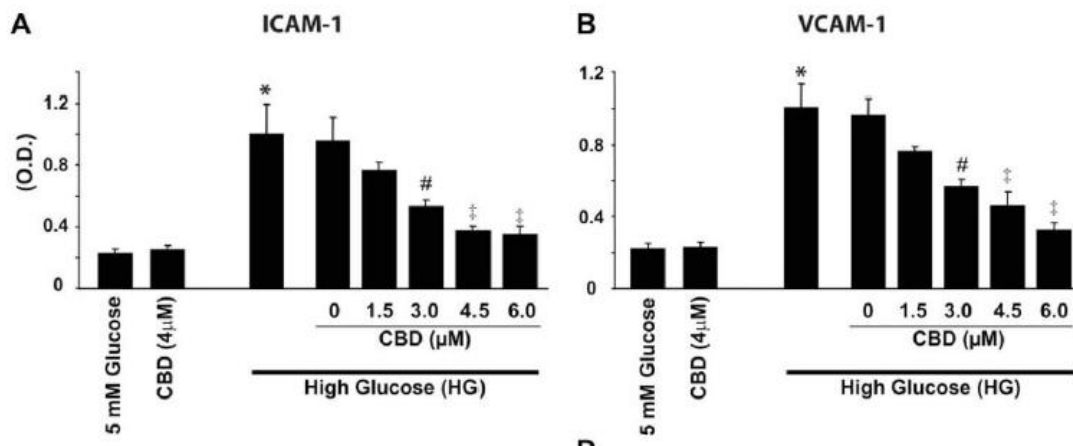


Figura 18. Efecto del CBD (0, 1,5, 3, 4,5, 6 μ M) sobre las expresiones de ICAM-1 y VCAM-1 en células endoteliales de arteria coronaria humana. A) Expresión de ICAM-1. * p <0.05 vs. grupo 5 Mm Glucose. # p <0.05 vs. grupo HG. ‡‡ p <0.01 vs. grupo HG. B) Expresión de VCAM-1. * p <0.05 vs. grupo 5 Mm Glucose. # p <0.05 vs. grupo HG. ‡ p <0.01 vs. grupo HG. (41)

Por otro lado, la glucosa a elevadas concentraciones aumentó en 4.5 veces la adhesión de monocitos en comparación con las células a las que se les aplicó glucosa normal (Figura 19). El pretratamiento con 4 μ M de CBD inhibió la adhesión de monocitos. Además, probaron el efecto de varios antagonistas de los receptores cannabinoides, SR1, AM281, SR2 y AM630. Los cuales fueron utilizados sobre las células que se incubaron con glucosa alta, estos antagonistas fueron añadidos de forma independiente y también junto al CBD, quedando demostrado que sin la presencia de CBD no ejercían ningún efecto sobre la adhesión de monocitos (figura 19).

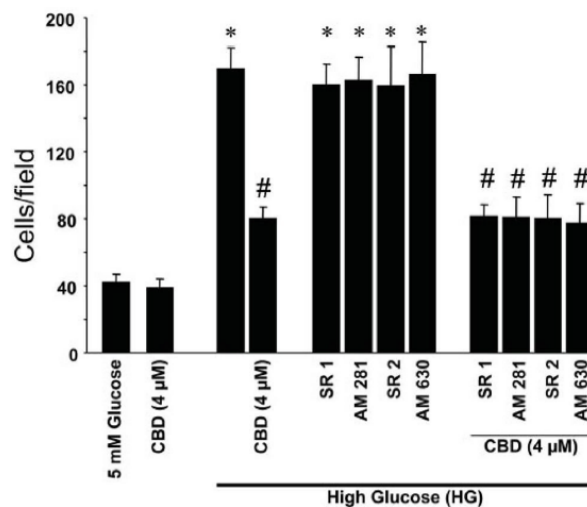


Figura 19. Efecto del CBD sobre la adhesión de monocitos en células endoteliales. Dosis de CBD utilizada 4 μ M. SR1, AM281, SR2, AM630 antagonistas CB1/CB2. * $p < 0.05$ s. grupo de 5mM glucosa. # $p < 0.05$ vs. grupo HG. (41)

Además, la glucosa a altas dosis produjo un incremento en 3.5 veces de la migración transendotelial de los monocitos en las células HCAEC en comparación con las células control. Estos valores fueron revertidos a casi valores normales por el CBD (Figura 20).

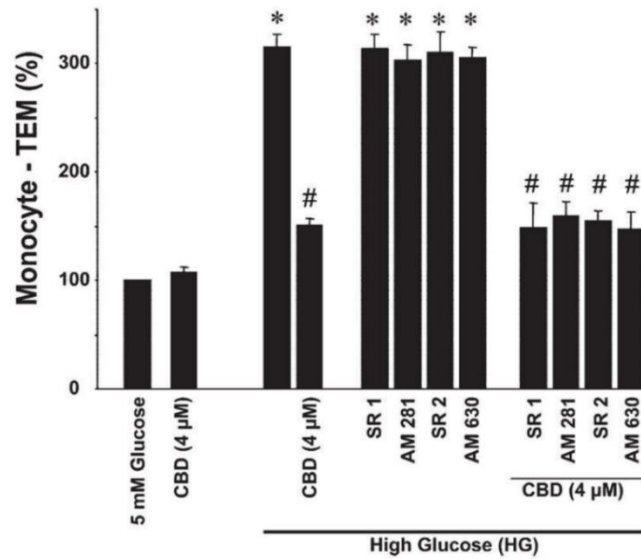


Figura 20. Efecto del CBD sobre la migración transendotelial de monocitos (TEM). Dosis de CBD 4 μ M. SR1, AM281, SR2, AM630 antagonistas CB1/CB2. * $p < 0.05$ vs. grupo de Glucosa 5 mM. # $p < 0.05$ vs. grupo HG. (41)

El tratamiento con glucosa elevada provocó una mayor permeabilidad endotelial, mientras que el pretratamiento con CBD mejoró la funcionalidad de la barrera endotelial (figura 21). Este dato es realmente importante para prevenir el daño en los vasos y la aterosclerosis.

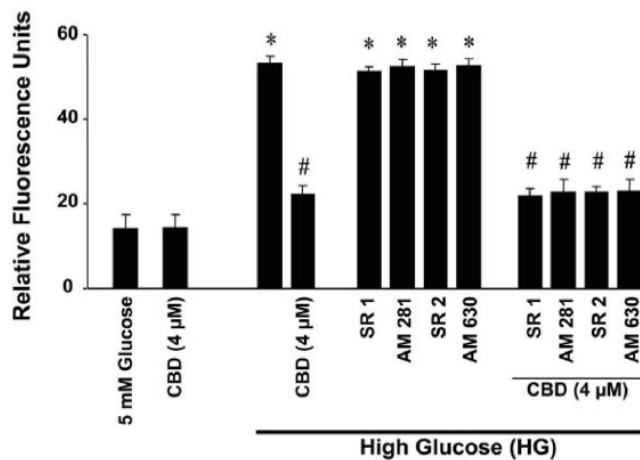


Figura 21. Efecto del CBD sobre la funcionalidad de la barrera endotelial. Dosis de CBD 4 μ M. SR1, AM281, SR2, AM630 antagonistas CB1/CB2. * $p < 0.05$ vs. Glucosa 5mM. # $p < 0.05$ vs HG. (41)

El CBD también atenuó, según este estudio, moderadamente la generación de superóxido mitocondrial. Mientras que el tratamiento con glucosa alta aumento la generación de superóxido mitocondrial en 3,5 veces, el pretratamiento con CBD (4 μ M) redujo esta generación de superóxido en un 23% (Figura 22).

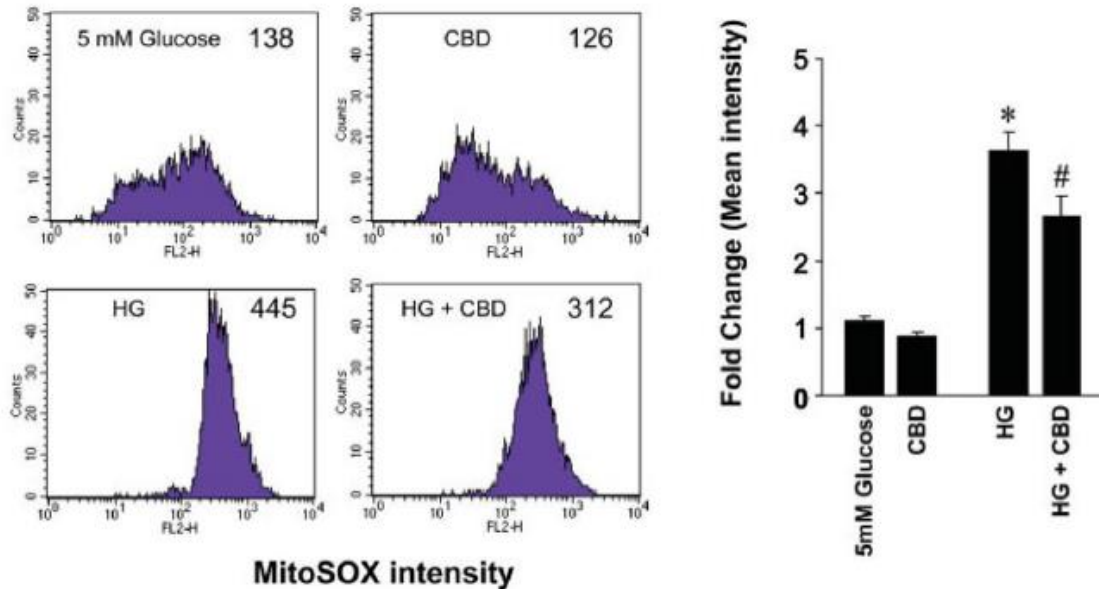


Figura 22. Efecto del CBD sobre la producción de superóxido mitocondrial. Los números en los gráficos representan la intensidad de fluorescencia media. * $p < 0.05$ vs. Glucosa 5mM. # $p < 0.05$ vs HG. (41)

El CBD redujo el aumento de activación de NF- κ B, el tratamiento con glucosa alta incentivo a una degradación de I κ B- α y aumento la translocación de NF- κ B al núcleo. El pretratamiento con CBD fue capaz de impedir de una manera significativa la activación de NF- κ B. Como vemos en la figura 23, la glucosa alta conlleva a un aumento significativo en la expresión de NF- κ B con respecto al grupo que recibió 5 mM de glucosa, así como los grupos AM281 y AM630 (antagonistas de los receptores cannabinoides) que también muestran una mayor expresión. Por otro lado, vemos como el tratamiento con CBD redujo la expresión a la mitad con respecto al grupo de glucosa alta.

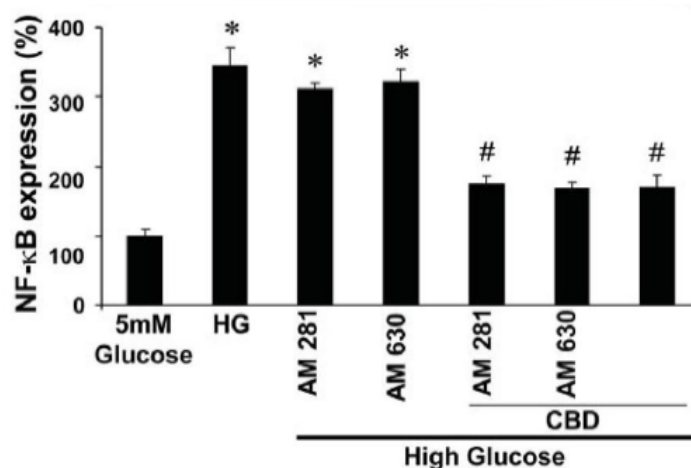


Figura 23. Efecto del CBD sobre la expresión de NF-κB tratadas con glucosa a concentraciones normales, 5 mM, o a altas dosis (HG). Antagonistas de los cannabinoides: AM 281: AM 630. *p<0.05 vs control (glucosa 5 mM). #p<0.05 vs HG. (41)

Al igual que en el resto de artículos presentados, el tratamiento con CBD provocó una disminución en la expresión de iNOS y la formación de 3-NT producida por el tratamiento con altas dosis de glucosa (Figura 24).

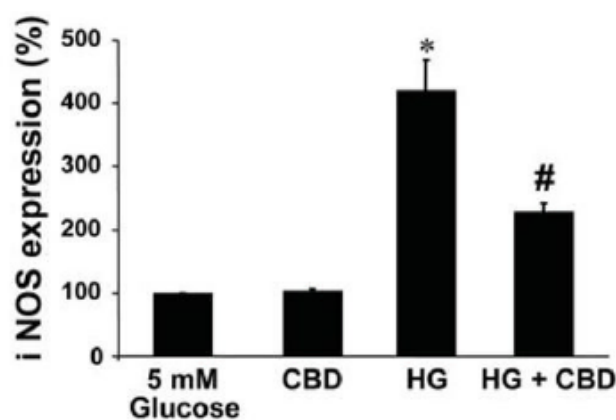


Figura 24. Efecto del CBD en la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa (iNOS) inducible en célula endoteliales de arteria coronaria humana tratadas con glucosa a concentraciones normales (5 Mm) o altas (HG). *p<0.05 vs grupo Glucosa 5mM. #p<0.05 vs HG. (41)

Los resultados de este estudio quedan resumidos en el siguiente gráfico de forma muy clara (Figura 25). La mitocondria es la principal productora de superóxido. La hiperglucemia afecta de tal manera que aumenta la producción de este superóxido y la formación de iNOS. Además, en el citosol la xantina, las NAD(P)H oxidasas, la ciclooxigenasa y la NOS desacoplada también contribuyen a la formación de superóxido en determinadas condiciones. El radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) puede formar peróxido de

hidrogeno o si se une al óxido nítrico dar lugar a un peroxinitrito (ONOO^-). Estos compuestos activan NF- κ B, aumentan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, favorecen la adhesión de monocitos y la migración transendotelial. Por otro lado, el ONOO^- afecta a la barrera endotelial provocando su ruptura y además favorece la peroxidación lipídica, la oxidación proteica, la nitración proteica, la inactivación de enzimas, activación de PARP-1 y la apoptosis, en definitiva, favorece la disfunción cardiovascular y el posible desarrollo de una aterosclerosis. El CBD es capaz de incidir en estos procesos, frenando la expresión de iNOS, inhibiendo la ruptura de la barrera endotelial, reduciendo la formación de superóxido e inhibiendo la activación de NF- κ B, reduciendo la expresión de ICAM- y VCAM-1, la adhesión de monocitos y frenando la migración transendotelial. Por lo que podemos concluir que el CBD ayuda a reducir el riesgo de problemas cardiovasculares.

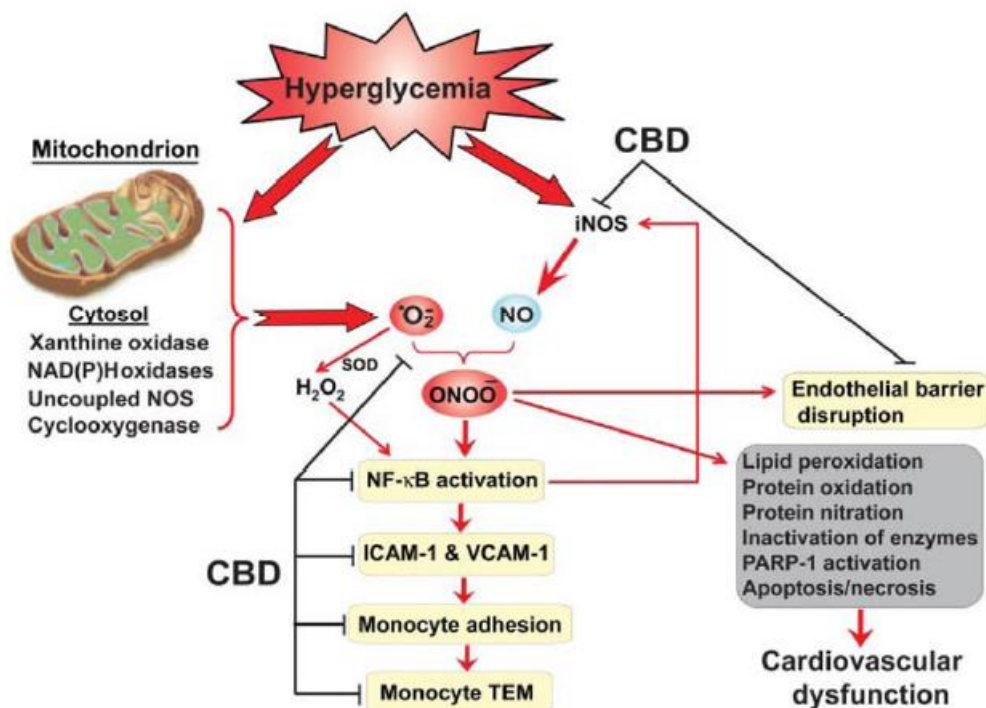


Figura 25. Mecanismos de acción del CBD. Líneas negras muestran inhibición. Flechas rojas indican activación (Rajesh 2007). (41)

Del mismo modo que en los anteriores estudios, Weiss et al. (2006) (34) demostraron que el tratamiento con CBD es capaz de reducir los niveles plasmáticos de IFN- γ y TNF- α . Los niveles de estas citoquinas aumentaron debido a la aparición de la diabetes mientras que en los ratones tratados con CBD estos niveles se vieron reducidos considerablemente. Los valores de IFN- γ y de TNF- α fueron un 79% y un 77% más bajos que en los animales diabéticos no tratados. Por lo que los resultados de este estudio demuestran cómo los niveles de estas citoquinas proinflamatorias se reducen con el tratamiento con CBD, demostrando su efecto antiinflamatorio.

Además de estos resultados este estudio también determinó que el tratamiento con CBD genera un cambio en el equilibrio de citocinas Th1/Th2 en esplenocitos (macrófagos) activados y macrófagos peritoneales (muy importantes en la situación de inflamación). La diabetes junto a la obesidad son dos patologías que favorecen el equilibrio de citocinas Th1/Th2 hacia las citoquinas Th1, facilitando así un estado proinflamatorio. Citocinas Th1 (IFN- γ , IL-12 y TNF- α). Citocinas Th2 (IL-4 e IL-10). Los resultados demostraron un cambio en este equilibrio que favoreció la producción de citocinas antiinflamatorias, Th2. Los datos reflejan una supresión del 99% en IFN- γ y la producción de IL-4 aumentó en un 41%. En los macrófagos peritoneales los niveles de IL-12 y TNF- α fueron atenuados por el tratamiento con CBD reflejando los siguientes datos, IL-12 (74% menos) y TNF- α (77% menos), y la citocina IL-10 antiinflamatoria que inhibe a las citocinas proinflamatorias aumento en 5 veces su concentración. Este cambio en el equilibrio hacia Th2 también favorece a una reducción en la incidencia de diabetes y presenta un efecto inmunomodulador lo que redujo la destrucción de células beta de los islotes del páncreas. Datos recogidos en el apartado de Diabetes.

El Dr. Mohanraj Rajesh y su equipo (2010) (42) trataron de investigar los efectos del tratamiento del CBD sobre la disfunción miocárdica, la inflamación, el estrés oxidativo/nitrosativo, la muerte celular y las vías de señalización interrelacionadas. Para llevar a cabo este estudio usaron un modelo de ratón con miocardiopatía diabética tipo I y cardiomiocitos humanos expuestos a glucosa.

A los ratones se les indujo la diabetes mediante estreptozotocina mostrando un nivel de glucosa en sangre > 250 mg/dl. El tratamiento con CBD se realizó a diferentes dosis, 1, 10 o 20 mg/kg por vía intraperitoneal. El tratamiento con CBD o con el vehículo de su disolución se mantuvo durante 11 semanas en una serie de experimentos, o bien durante 8 semanas con CBD o 4 semanas en el caso del vehículo en otra serie de experimentos. Los grupos control fueron tratados simultáneamente con las mismas cantidades y mismos periodos de tiempo en base a cada experimento. Los resultados obtenidos de estos ensayos fueron que el tratamiento con CBD redujo el estrés oxidativo del miocardio inducido por la diabetes. En los corazones diabéticos se observaron mayor acumulación de peróxidos de lípidos, carbonilos de proteínas, generación de ROS, expresión de ARNm de varias ROS que generan NADPH oxidasas con disminución de la relación GSH/GSSG y actividad reducida de la enzima superóxido dismutasa (SOD) (enzima eliminadora de superóxido). Mientras que a las 11 semanas del tratamiento con CBD todos estos valores se vieron reducidos. Por otra parte, el tratamiento con CBD también atenuó la inflamación y la activación miocárdica de NF- κ B, como ya hemos mencionado la degradación de I κ B- α y aumento de la fosforilación de I κ B- α condujo a la liberación de p65NF- κ B activo, que más tarde se transloca al núcleo e induce el proceso inflamatorio. En este caso el CBD inhibió esta translocación y la expresión de ARNm de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1. Además, demostraron que el tratamiento con CBD redujo el estrés nitrosativo y la expresión de iNOS, los cuales se ven aumentados significativamente en los corazones diabéticos. Además, el tratamiento con la mayor dosis de CBD (20 mg/kg) también atenuó la muerte celular y la fibrosis.

Por último, el tratamiento de los cardiomiocitos con elevadas concentraciones de glucosa durante 48h provocó un aumento en la generación de ROS citosólica y mitocondrial, siendo el tratamiento CBD capaz de atenuar este incremento de ROS y de 3-NT. Un nivel alto de glucosa induce a una generación elevada de ROS celular e induce la peroxidación lipídica, lo que puede iniciar la activación de varias vías de señalización de estrés. Además de activar vías proinflamatorias y de muerte celular como NF- κ B y la enzima nuclear poli (ADP)-ribosa polimerasa 1, que regula la expresión de citocinas proinflamatorias, también activaría moléculas de adhesión celular e iNOS. Lo que genera alto riesgo cardiovascular y empeora la situación del S.M.

Shuso Takeda et al. (2011) (43) investigaron si el cannabidiol-2-6-dimetil éter era un inhibidor de la enzima 15-lipoxigenasa (15-LOX). Las lipoxigenasas son enzimas encargadas de oxigenar (oxidar) los compuestos grasos, siendo la 15-LOX la encargada de oxidar las grasas libres, los fosfolípidos, el éster de colesterol y el LDL. Esta oxidación del LDL es el primer paso condicionante para la aparición de la aterosclerosis. Los resultados de este estudio demostraron que el tratamiento con CBD junto con CBD 2-monometilado (CBDM) y CBD 2-dimetilado (CBDD), fueron capaces de inhibir los niveles 15-LOX. Siendo el derivado del CBD, CBD 2-dimetilado (CBDD) el inhibidor más efectivo de esta lipoxigenasa. Proponiéndose al final del estudio que el CBDD podría ser un prototipo de fármaco para la aterosclerosis.

Dentro del estrés oxidativo y las posibles complicaciones como son aterosclerosis e inflamación, encontramos importantes resultados en los diferentes artículos revisados. Se puede apreciar la importancia del efecto antioxidante y antiinflamatorio del CBD, que está estudiado desde 1998. La mayoría de los artículos presentan resultados similares y dejan ver como la acción de este compuesto se dirige a los mismos mecanismos. En primer lugar, el CBD es capaz de reducir el estrés oxidativo y el consiguiente estrés nitrosativo, reduciendo así la oxidación que posteriormente desencadena en mayor inflamación y problemas a nivel del endotelio junto con daño y disfunción en los órganos. Además, este aumento en la oxidación genera un estrés que activa determinadas vías de señalización proinflamatoria y de muerte celular. La revisión de estos artículos aún resulta muy importante como la acción del CBD que atenúa el factor de transcripción proinflamatoria clave, NF- κ B y la expresión de ICAM-1, iNOS, VCAM-1, IFN- γ y TNF- α , promoviendo a su vez el aumento de los niveles de citocinas antiinflamatorias como son IL-4 e IL-10.

ICAM-1 y VCAM-1 son moléculas de adhesión endoteliales, por lo que un aumento de su expresión en la superficie celular, modulan la interacción entre la pared vascular y los elementos de la sangre, facilitando de esta manera la formación de la placa de ateroma. Por ello la reducción en la expresión de estas moléculas que genera el tratamiento con CBD es un resultado muy importante y que ayuda a mejorar la situación de los pacientes en riesgo de aterosclerosis.

Cabe destacar los resultados obtenidos en el artículo de Shuso Takeda (43), en el cual se determinó que el CBD junto con varios derivados de este, es capaz de reducir la actividad de 15-LOX, lo que previene la oxidación de las moléculas de LDL, reduciendo así de una manera muy importante la aterosclerosis.

Y, por último, como ya he mencionado, el equilibrio Th1/Th2 que en un estado de estrés oxidativo y proinflamatorio esta balanceado hacia Th1, mientras que el tratamiento de CBD este efecto es contrarrestado y el equilibrio se inclina hacia Th2, generando de esta manera un estado antiinflamatorio con la presencia de citocinas (IL-4 y IL-10).

5. CONCLUSIONES

La prevalencia del S.M. se sitúa entre 22,3-27,7% en hombres y 30,7-33,6% en mujeres, con una incidencia de 94.000 casos nuevos cada año. Los tratamientos actuales (dieta y actividad física) parecen ser efectivos, pero no siempre consiguen los objetivos debido a una baja adherencia a la dieta o la falta de constancia, por lo que un tratamiento adicional puede ayudar a conseguir los objetivos de mitigar o reducir el S.M.

Los resultados de la mayoría de los estudios revisados apoyan la hipótesis de que el tratamiento con CBD puede mejorar varios parámetros de diagnóstico del S.M. Este compuesto presenta efectos antioxidantes, antidiabéticos, antiinflamatorios y anti-obesidad, demostrando por lo tanto, ser una sustancia prometedora para el desarrollo de nuevos fármacos, ya que presenta un amplio espectro de acción con un excelente perfil de seguridad. Pero todavía falta mucho por investigar, la mayoría de los estudios analizados se han llevado a cabo con ratas/ratones o células humanas cultivadas. Por lo que los resultados parecen ser prometedores, pero no definitivos, ya que no se ha investigado todavía con seres humanos, un campo de investigación por descubrir y necesario para determinar la efectividad real de este posible tratamiento.

El CBD es capaz de influir sobre la diabetes reduciendo su incidencia, retrasando su aparición, previniendo la insulinitis, mejorando la señalización de la insulina en el tejido adiposo y mejorando el metabolismo de los esfingolípidos. Este compuesto también es capaz de influir sobre el peso corporal reduciendo el aumento de peso, reduciendo la hiperfagia inducida por ciertos fármacos y reduciendo los niveles de lípidos. Por último, el CBD influye sobre el estrés oxidativo, reduciéndolo, así como reduciendo el estrés nitrosativo, disminuyendo la expresión de ICAM-1, VCAM-1, IFN- γ , iNOS y citoquinas proinflamatorias y favoreciendo la liberación de citoquinas antiinflamatorias.

En conclusión, el CBD en estudios animales o celulares ha sido capaz de mejorar o evitar la diabetes, reducir el peso corporal, mejorar el nivel de lípidos, disminuir el estrés oxidativo y ejercer un efecto antiinflamatorio, ayudando a prevenir el desarrollo de la diabetes y de sus complicaciones. De este modo se ha abierto una puerta al uso del CBD para prevenir la aparición del S.M y sus complicaciones y

mejorar el estado del paciente. Pero es necesario seguir investigando, realizar estudios con muestras mayores y sobre todo investigar la aplicación del CBD sobre los seres humanos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Sitio Web. 2021 [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud, España 2017. 2018;1–12. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_Metodologia.pdf
3. Ministerio de Sanidad. Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma [Internet]. Sanidad Datos. 2020. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>
4. Redacción médica. El 23% de los españoles son obesos [Internet]. Medicina interna. 2021. Available from: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina-interna/obesidad-espana-23-por-ciento-6453>
5. Ministerio de sanidad consumo y bienestar social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. Agencia española Segur Aliment y Nutr [Internet]. 2019;(Ocde):1–8. Available from: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf
6. epdata. La diabetes en España y en el mundo, en datos y gráficos [Internet]. Datos. 2022. Available from: <https://www.epdata.es/datos/diabetes-espana-datos-graficos/472#:~:text=Datos actualizados el 9 de diciembre de 2021&text=La población en España con,los hombres que las mujeres.>
7. Neuhauser HK. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1415–28.
8. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Dis Model Mech*. 2009;2(5–6):231–7.
9. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2014;43(1):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
10. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629–36.

11. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [Internet]. 2018;36(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
12. Włodarski A, Strycharz J, Wróblewski A, Kasznicki J, Drzewoski J, Śliwińska A. The role of MicroRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1–54.
13. Tomlinson WJ, Newnham M. Corrosion pitting of nitrated surface coatings. *Surf Technol*. 1984;23(4):387–90.
14. Cuesta M, Fuentes M, Rubio M, Bordiu E, Barabash A, Garcia De La Torre N, et al. Incidence and regression of metabolic syndrome in a representative sample of the Spanish population: Results of the cohort di@bet.es study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):1–10.
15. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary strategies for metabolic syndrome: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020;12(10):1–21.
16. Daniele N Di, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(5):8947–79. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
17. Nylén ES, Gandhi SM, Lakshman R. Cardiorespiratory Fitness, Physical Activity, and Metabolic Syndrome. *Cardiorespir Fit Cardiometabolic Dis Prev Manag Clin Pract*. 2019;207–15.
18. The Cannigma EE. Los cannabinoides y sus efectos [Internet]. Los cannabinoides y sus efectos. 2019. Available from: <https://cannigma.com/es/planta-es/los-cannabinoides/>
19. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(4):413–30.
20. Horvth B, Mukhopadhyay P, Hask G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol* [Internet]. 2012;180(2):432–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.003>
21. Shantanam S, MUELLER. Activation and Signaling Mechanism Revealed by Cannabinoid Receptor-G Complex Structures. HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2018;176(1):139–48.
22. Genester Wilson-King MF y SR. El sistema endocannabinoide [Internet]. Educación sobre el cáñamo. Available from: <https://www.treadwellfarms.com/blogs/cbd-education/the-endocannabinoid-system>
23. Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends Plant Sci* [Internet]. 2020;25(10):985–1004. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.05.005>
24. Fundación Canna. El sistema endocannabinoide [Internet]. Sistema Endocannabinoide.

Available from: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>

25. Ramos Atance JA, Fernandez Ruiz J. Endogenous cannabinoid system: Ligands and receptors matched to transduction signals mechanism. *Adicciones*. 2000;12(SUPPL. 2):59–81.
26. Andradas C. Papel Del Receptor Huérfano Gpr55 En La Fisiopatología Del Cáncer : Implicación En La Proliferación E Invasión De Células. Univ Complut MADRID Fac CIENCIAS BIOLÓGICAS Dep Bioquímica y Biol Mol I. 2013;
27. Boldrini M, Underwood MD, John Mann J, Arango V. Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *Psiquiatr Biol*. 2010;17(1):12–21.
28. European Environment Agency (EEA), Janosik SM, Unidas N, Cortés E. 濟無No Title No Title. *NASPA J*. 2005;53(9):298.
29. Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(March):1–11.
30. O'Sullivan SE, Kendall DA. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: Potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology [Internet]*. 2010;215(8):611–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2009.09.007>
31. Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem [Internet]*. 2018;77:548–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
32. Berk K, Konstantynowicz-Nowicka K, Charytoniuk T, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Distinct Effects of Cannabidiol on Sphingolipid Metabolism in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues Derived from High-Fat-Diet-Fed Male Wistar Rats. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10).
33. Gorelick J, Assa-Glazer T, Zandani G, Altberg A, Sela N, Nyska A, et al. THC and CBD affect metabolic syndrome parameters including microbiome in mice fed high fat-cholesterol diet. *J Cannabis Res [Internet]*. 2022;4(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00137-w>
34. Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. 2006;39(2):143–51.
35. El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y, Tsai NT, Caldwell RB, Liou GI. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am J Pathol*. 2006;168(1):235–44.
36. Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight

- gain in rats: Involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett* [Internet]. 2011;490(1):82–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.031>
37. Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FMA, Resstel LBM. Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2011;98(2):268–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.007>
 38. Silvestri C, Paris D, Martella A, Melck D, Guadagnino I, Cawthorne M, et al. Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *J Hepatol* [Internet]. 2015;62(6):1382–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.001>
 39. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Δ9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8268–73.
 40. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanchian G, et al. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2011;50(10):1368–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.021>
 41. Shelke Roscoe, J. A. , Morrow, G. R. , Colman, L. K. , Banerjee, T. K. , & Kirshner, J. J. AR. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688697/pdf/nihms-110443.pdf>
 42. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, et al. Cannabidiol attenuates myocardial dysfunction, fibrosis, inflammation, cell death and interrelated signaling pathways associated with diabetic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2010;47(25):S149. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70077664%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.018>
 43. Range K, M D, Moser YA. Cannabidiol-2',6'-dimethyl Ether as an Effective Protector of 15-Lipoxygenase-Mediated Low-Density Lipoprotein Oxidation in Vitro. NIH Public Access. *Bone*. 2012;23(1):1–7.