

CANNABIS Y SALUD

EDICIÓN #02
DICIEMBRE 2023
2023

ENTREVISTAS

**PROGRAMA
DE INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO EN CANNABIS**
DANIEL FILUMS

**LA GESTA DEL PRIMER CLUB
CANNABICO DE ARGENTINA**
EL JARDÍN DEL UNICORNIO

**LAS EXPERIENCIAS
DE LOS DISPOSITIVOS DE SALUD
Y CANNABIS EN EL ÁMBITO
DE LA SALUD PÚBLICA**
ONG ACCEDA

LOS NIÑOS PRIMERO
H. SBARRA

**LA CAPACITACIÓN COMO
APORTE Y ESTRATEGIA PARA
CONSTRUCCIÓN DE POLÍTICAS PÚBLICAS
EN CANNABIS MEDICINAL**
MARIANA RÍOS

TRABAJOS CIENTÍFICOS

- + La forma de los aquenios de *Cannabis sativa* L. para la diferenciación de cultivares comerciales de Argentina
- + Aceite de cannabis y sus efectos sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con una dieta rica en sacarosa.
- + Caracterización histoquímica y morfoanatómica de hojas y flores femeninas de tres cepas argentinas terapéuticas de cannabis



ACEITE DE CANNABIS Y SUS EFECTOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS Y DAÑO HEPÁTICO EN RATAS HEMBRAS Y MACHOS ALIMENTADAS CON UNA DIETA RICA EN SACAROSA.

Valentina Degrave¹, Michelle Berenice Vega Joubert^{1,2}, Martina Battisti¹,
Candelaria Mauti¹, Cristian Vaccarini³, Daniela Sedan³, Darío Andrinolo³,
María Eugenia D'Alessandro^{*1,2}, María Eugenia Oliva^{*1,2}.

¹ Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas relacionadas con la Nutrición.
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Santa Fe, Argentina.

³ Centro de Investigaciones del Medio Ambiente (CIM) / Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) –Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

*Corresponding author: M.E. Oliva y M.E. D'Alessandro. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas,
Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria, cc242 (3000) Santa Fe, Argentina.

Teléfono +54 342 4575211- FAX +54 342 4575221 - meoliva@fbc.unl.edu.ar y medaless@fbc.unl.edu.ar

RESUMEN

Introducción: Síndrome Metabólico (SM) es una de las denominaciones más utilizadas para la entidad clínica que reúne o asocia distintos trastornos que aumentan el riesgo de Enfermedad Cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2, entre ellos: obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial, insulinoresistencia o intolerancia a glucosa, estado proinflamatorio y protrombótico, estrés oxidativo y esteatosis hepática no alcohólica. Extractos de *Cannabis sativa* L. se utilizan para una variedad de usos medicinales, entre ellos, epilepsia, depresión, glaucoma, cáncer, dolor, insomnio, falta de apetito, náuseas, vómitos, entre otros. **Objetivo:** Analizar los efectos de la administración de aceite de cannabis (Cannabidiol (CBD): Tetrahidrocannabinol (THC), 2:1) sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con una dieta rica en sacarosa (DRS). La hipótesis planteada en el presente estudio es que la administración de aceite de cannabis podría mejorar la presión arterial, los parámetros plasmáticos y el daño hepático en ratas Wistar de ambos sexos. **Materiales y métodos:** Se utilizaron ratas Wistar hembras y machos, las cuales se alimentaron con las siguientes dietas durante 3 semanas: Dieta de Referencia (DR): dieta comercial estándar de laboratorio, DRS y DRS+Aceite de cannabis (DRS+Ca): con la administración oral de 1 mg/kg de peso corporal de aceite de cannabis diario. El aceite de cannabis espectro completo presentó una proporción total de cannabinoides CBD:THC de 2:1. Durante el período experimental se evaluó: peso corporal, ingesta de alimentos, presión arterial sistólica y diastólica. Al final del período experimental se evaluaron los niveles de glucosa, triglicéridos, colesterol, ácido úrico, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) en suero. En hígado se realizó análisis del contenido de triglicéridos y colesterol. **Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en el peso corporal ni en ingesta diaria entre los grupos experimentales de ambos sexos. En el grupo DRS+Ca la presión arterial sistólica y diastólica disminuyó ($P < 0,05$) durante el protocolo experimental. Los niveles de triglicéridos, y ácido úrico aumentados en el grupo DRS disminuyeron significativamente en ambos sexos, sin cambios en los niveles de glucosa. El aceite de cannabis disminuyó los niveles de colesterol séricos aumentados sólo en ratas macho del grupo DRS. Además, mejoró el daño hepático disminuyendo significativamente los niveles de AST, ALT y FA en suero en ambos sexos. A nivel hepático, el contenido de triglicéridos y colesterol disminuyó significativamente en ratas hembras y machos alimentados con DRS. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que la administración de aceite de cannabis espectro completo, con una proporción de cannabinoides CBD:THC 2:1, podría ser útil en la prevención de algunas alteraciones presentes en el Síndrome Metabólico, incluyendo hipertensión, dislipidemia y daño hepático en ambos sexos.

PALABRAS CLAVES: ACEITE DE CANNABIS, SÍNDROME METABÓLICO, DIETA RICA EN SACAROSA, PRESIÓN ARTERIAL, PARÁMETROS METABÓLICOS, DAÑO HEPÁTICO.



1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) se define como un conjunto de trastornos metabólicos interrelacionados (resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad central, enfermedad del hígado graso no alcohólico, estrés oxidativo, estado inflamatorio y protrombótico, entre otros) que predisponen al desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El hígado es un órgano diana relevante para el estudio de los trastornos asociados al SM (Ahmed y col., 2022; Lemieux y Després, 2020). Nuestro grupo de investigación tiene gran experiencia y ha realizado interesantes aportes al estudio de alteraciones metabólicas presentes en el SM, utilizando un modelo experimental inducido nutricionalmente mediante la administración de una dieta rica en sacarosa (DRS) y sedentarismo (D'Alessandro y col. 2015; Chicco y col. 2009; Lombardo y col. 1996).

Actualmente, existen pocas estrategias nutraceúticas disponibles para tratar el SM. En los últimos años, las propiedades terapéuticas de los compuestos químicos presentes en la planta de cannabis han generado una gran expectativa en la sociedad. *Cannabis sativa* L. es originaria de Asia, es una planta anual que pertenece a la familia Cannabaceae (Odieka y col. 2022; Bonini y col. 2018; Bridgeman y col. 2017). Se ha utilizado como medicamento a base de hierbas durante decenas de siglos para tratar diversas enfermedades y síntomas, entre ellos la depresión, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes y cáncer, dolor, insomnio, falta de apetito, náuseas, vómitos, epilepsia, entre otros. Recientemente, se están investigando los posibles efectos metabólicos del uso de cannabis medicinal, aunque los resultados aún son controversiales. Algunos estudios recientes se han centrado en dos cannabinoides, como el CBD y el THC, con un gran potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias, diabetes y complicaciones diabéticas (Bielawiec y col. 2020; Gruden y col. 2016; Horváth y col. 2012). Dado que el SM es una epidemia que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y muerte, es fundamental analizar la utilidad del cannabis y sus componentes en SM para poder dilucidar bajo qué condiciones podría ser

útil. Por lo tanto, en este estudio investigamos los efectos de un aceite de cannabis espectro completo, CBD:THC 2:1, sobre la presión arterial, parámetros metabólicos y daño hepático presentes en el SM experimental inducido en ratas hembras y machos alimentadas con DRS. La hipótesis planteada en este estudio es que la administración de aceite de cannabis podría mejorar la presión arterial, los parámetros plasmáticos y el daño hepático en ratas Wistar de ambos sexos. Para probar esta hipótesis, se utilizó un modelo experimental de SM inducido por la administración de una DRS durante 3 semanas y se analizaron los efectos de la administración oral diaria de aceite de cannabis (1 mg/kg peso corporal – CBD:THC 2:1) sobre alteraciones metabólicas y el daño hepático en ratas de ambos sexos, analizando las similitudes y diferencias. Se trabajó con un aceite de cannabis de espectro completo, el cual posee una concentración de cannabinoides en una proporción definida y controlada, y otras fracciones no cannabinoides (terpenos y flavonoides).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. PREPARACIÓN DEL ACEITE DE CANNABIS Y CARACTERIZACIÓN

El aceite de cannabis espectro completo se obtuvo de inflorescencias maduras de la variedad *Cannabis sativa* CAT1 cultivadas en el Centro de Investigaciones Ambientales (CIM-CONICET-UNLP) (RESOL-2021-3236-APN-MS) como se describió anteriormente en Degrave y col. (2023). El aceite de cannabis contiene 0,60 mg/ml de CBD y 0,43 mg/ml de THC, con una proporción de CBD:THC de 2:1. Finalmente se realizó la dilución adecuada para obtener el aceite de trabajo con una concentración de 1 mg/ml. En la **tabla 1** se detalla el análisis de composición de cannabinoides. El análisis de cannabinoides se realizó por HPLC/UV-DAD. Cabe aclarar que se utilizó como vehículo aceite de maíz.

2.2. ANIMALES Y DIETAS

Ratas Wistar hembras y machos (n=36) adquiridas en el Centro de Medicina Comparada – ICIVET

Tabla 1

Cuantificación de Cannabinoides en el aceite de cannabis.

(ND) No detectable. El límite de detección del equipo es de 0,2 µg/ml. El límite de cuantificación es de 0,3 µg/ml.

CANNABINOIDES	CONCENTRACIÓN (mg/ml)
Ácido Cannabidiólico (CBD-A)	ND
Ácido tetrahidrocannabinólico (THC-A)	ND
Cannabidiol (CBD)	0,60
Cannabinol (CBN)	ND
Tetrahidrocannabinol (THC)	0,43

(UNL-CONICET, Esperanza, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina) se mantuvieron con acceso libre al agua y alimento en condiciones controladas de temperatura (22 ± 1 °C) y con un ciclo fijo de luz/oscuridad de 12 h (luz de 07:00 a 19:00). Se tomaron las medidas adecuadas para minimizar el dolor o malestar de los animales y se utilizó el menor número posible de los mismos. Este estudio se realizó en estricta conformidad con las directrices del NIH para el cuidado y uso de animales de laboratorio y fue aprobado por el Comité de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (Acta 03/21).

Los animales fueron alimentados inicialmente con una dieta comercial estándar para roedores (GEPESA FEED, Buenos Aires, Argentina). Cuando el peso de las ratas hembras ($n=18$) fue entre 130-140 g y machos ($n=18$) entre 180-190 g (adultas jóvenes), se dividieron por sexo aleatoriamente en tres grupos experimentales durante 3 semanas: (1) Ratas alimentadas con una dieta comercial estándar para roedores (Dieta de referencia, DR, $n = 6$). (2) Ratas alimentadas con una dieta semisintética rica en sacarosa (DRS) (DRS, $n = 6$). (3) Ratas alimentadas con una DRS más la administración oral de aceite de cannabis diaria (DRS+Ca, $n = 6$) 1 mg/kg de peso corporal durante el protocolo experimental (3 semanas). Las composiciones de la dieta se detallan en Degraive y col. (2023). Las ratas hembras comenzaron y terminaron el protocolo experimental en la misma etapa del ciclo estral (diestro o proestro). El peso corporal individual se evaluó diariamente y la ingesta de alimentos en cada grupo se evaluó dos veces por semana. Al final del protocolo experimental, se retiró el alimento a las 07:00 horas y los experimentos se realizaron entre las 07:00 y las 09:00 horas. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico intraperitoneal (60 mg/kg de peso corporal). Se recogieron muestras de sangre de la vena cava inferior, se centrifugaron rápidamente y el suero se analizó inmediatamente o se almacenó a -20 °C hasta su uso. Se extrajo totalmente el hígado de cada rata, se pesó y almacenó a la temperatura del N₂ líquido. Los animales fueron sacrificados mediante la extracción de un órgano vital (corazón).

2.3. DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Durante el periodo experimental, se midió la presión arterial sistólica y diastólica en animales de ambos sexos conscientes usando un monitor CODA™ de sistema de presión arterial no invasivo con manguito de cola (Kent Scientific Corporation, Torrington, CT, EE. UU.) como se describió anteriormente Degraive y col. (2023).

2.4. MÉTODOS ANALÍTICOS

Los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, ácido úrico y glucosa se midieron por métodos espectrofotométricos utilizando kits enzimáticos comerciales de acuerdo con los protocolos del fabricante (Wiener Lab., Argentina). Las actividades séricas de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) se midieron por métodos espectrofotométricos utilizando kits enzimáticos comerciales de acuerdo con los protocolos del fabricante (Wiener Lab., Argentina).

El contenido de triglicéridos y colesterol en hígado se extrajo con una mezcla de cloroformo-metanol (2:1). Se evaporaron alícuotas y se analizaron el colesterol total y los triglicéridos utilizando los métodos enzimáticos mencionados anteriormente.

2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como media \pm SEM. Las comparaciones estadísticas se realizaron transversalmente entre los diferentes grupos dietarios en ambos sexos. Se comprobó la varianza de los datos mediante la prueba de Levene y la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La diferencia estadística entre los grupos (DR, DRS y DRS+Ca) se determinó mediante ANOVA de un factor seguido de la prueba post-hoc de Newman-Keuls. Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos (SPSS 17.0 para Windows, SPSS INC. Chicago, Illinois).

3. RESULTADOS

3.1. PESO CORPORAL, INGESTA DE ALIMENTOS Y EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

La **Tabla 2** muestra que no hubo diferencia significativa ($P<0,05$) en el peso corporal inicial y final de los animales de los diferentes grupos experimentales en ambos sexos. La ingesta final de alimentos tampoco difirió entre los grupos. En cuanto al curso temporal de la presión arterial sistólica y diastólica a lo largo del periodo experimental, se observó en todas las semanas (semanas 1, 2 y 3) un aumento significativo ($P<0,05$) de ambos en ratas hembras alimentadas con DRS en comparación con el grupo alimentado con DR. Por su parte, las ratas machos alimentadas con DRS presentaron un aumento significativo ($P<0,05$) de la presión arterial sistólica y diastólica en las semanas 2 y 3, sin cambios en la semana 1. En ratas hembras, la administración de Aceite de Cannabis (DRS+Ca), disminuyó significativamente ($P<0,05$) ambos parámetros en la semana 1, aunque



	HEMBRAS			MACHOS		
	DR	DRS	DRS+Ca	DR	DRS	DRS+Ca
Peso corporal inicial (g)	138,8 ± 1,2	138,4 ± 2,7	141,67 ± 1,3	178,0 ± 2,5	180,3 ± 4,3	179,7 ± 2,3
Peso corporal final (g)	178,0 ± 2,5	180,3 ± 4,3	179,7 ± 2,3	269,9 ± 4,8	267,3 ± 5,9	272,2 ± 4,1
Ingesta diaria (g/día)	12,66 ± 0,38	12,78 ± 0,29	12,13 ± 0,92	16,82 ± 0,35	16,87 ± 0,27	16,90 ± 0,43
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (MMHG)						
semana 1 (día 0 a 7)	81,14 ± 1,25c	87,00 ± 1,10a	84,13 ± 1,21b	75,14 ± 1,51a	76,57 ± 1,49a	74,30 ± 1,07a
semana 2 (día 8 a 15)	81,15 ± 1,08b	88,31 ± 0,96a	81,87 ± 1,22b	74,27 ± 1,10b	80,54 ± 1,55a	76,05 ± 1,06b
semana 3 (día 16 a 21)	82,50 ± 0,56b	90,75 ± 0,67a	81,40 ± 0,88b	78,20 ± 1,34b	87,90 ± 1,38a	79,53 ± 1,05b
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MMHG)						
semana 1 (día 0 a 7)	115,04 ± 1,24c	122,51 ± 1,24a	118,78 ± 1,11b	111,17 ± 0,63a	109,78 ± 1,36a	108,52 ± 1,03a
semana 2 (día 8 a 15)	118,79 ± 1,03b	127,34 ± 1,00a	119,62 ± 1,62b	109,00 ± 0,75b	120,28 ± 1,04a	110,80 ± 1,72b
semana 3 (día 16 a 21)	119,73 ± 0,52b	128,33 ± 0,81a	119,31 ± 0,79b	119,58 ± 0,98b	132,96 ± 0,19a	117,67 ± 0,25b

Tabla 2

Peso corporal, ingesta diaria y evolución de la presión arterial diastólica y sistólica durante el periodo experimental en ratas hembras y machos alimentadas con dieta de referencia (DR), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS con la administración de 1 mg/kg de peso corporal de aceite de cannabis (DRS+Ca).

Los valores se expresan como media ± SEM, n= 6. Las filas que no comparten la misma letra son significativamente diferentes (P<0.05) cuando cada variable es analizada por anova de un factor, seguido de Newman-Keuls.



Tabla 3

Metabolitos séricos y enzimas de daño hepático en ratas hembras y machos alimentadas con dieta de referencia (DR), dieta rica en sacarosa (DRS) o DRS con la administración de 1 mg/kg de peso corporal de aceite de cannabis (DRS+Ca).

	HEMBRAS			MACHOS		
	DR	DRS	DRS+Ca	DR	DRS	DRS+Ca
Glucosa (mM)	8.54 ± 0.06	8.66 ± 0.07	8.57 ± 0.14	8.51 ± 0.15	8.44 ± 0.16	8.42 ± 0.19
Triglicéridos (mM)	0.51 ± 0.02b	0.93 ± 0.07a	0.50 ± 0.02b	1.32 ± 0.09b	3.08 ± 0.16a	1.23 ± 0.07b
Colesterol (mM)	1.90 ± 0.06	1.83 ± 0.04	1.70 ± 0.14	2.02 ± 0.10b	2.64 ± 0.09a	2.12 ± 0.18b
Ácido úrico (µM)	81.14 ± 4.11b	101.14 ± 6.26a	84.74 ± 3.52b	63.97 ± 6.12b	120.30 ± 6.07a	77.55 ± 3.75b
AST (U/L)	17.05 ± 1.43b	22.63 ± 0.82a	16.09 ± 1.13b	19.42 ± 0.70b	26.67 ± 0.74a	77.55 ± 3.75b
ALT (U/L)	19.08 ± 0.07b	24.95 ± 0.76a	18.73 ± 0.98b	21.34 ± 1.19b	31.33 ± 1.09a	77.55 ± 3.75b
FA (U/L)	460.0 ± 37.6c	1128.3 ± 15.8a	1042.0 ± 16.9b	672.4 ± 54.6c	1183.0 ± 25.1a	1032.1 ± 11.9b

Los valores se expresan como media ± SEM, n= 6. Las filas que no comparten la misma letra son significativamente diferentes (P<0.05) cuando cada variable es analizada por anova de un factor, seguido de Newman-Keuls.

no alcanzó valores de referencia. Mientras, en las semanas 2 y 3, la reducción (P<0,05) en ambos parámetros alcanzó los valores de referencia en ambos sexos.

3.2 METABOLITOS SÉRICOS Y ENZIMAS DE DAÑO HEPÁTICO

La **tabla 3** muestra que al final del protocolo experimental, los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico fueron significativamente más altos (P<0,05) en ratas hembras y machos alimentadas con DRS en comparación con las ratas alimentadas con DR. Los niveles de colesterol séricos solo se vieron aumentados significativamente (P<0,05) en ratas machos alimentadas con DRS. No se observaron cambios en los niveles de glucosa séricos. Por otra parte, las actividades de las enzimas ASL, ALT y FA en suero fueron significativamente mayores (P<0,05) en ratas alimentadas con DRS de ambos sexos en comparación con las ratas alimentadas con DR. La administración de aceite de cannabis (DRS+Ca) disminuyó (P<0.05) los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico en ratas hembras y machos, alcanzando

valores de referencia, y solo en ratas machos disminuyó los niveles de colesterol sérico aumentados del grupo DRS, alcanzando similares valores al grupo DR. Además, el aceite de cannabis mejoró el daño hepático disminuyendo significativamente los niveles de AST, ALT, alcanzando valores similares al grupo DR, mientras que la enzima FA se redujo significativamente (P<0,05), aunque los valores fueron más altos que los observados en el grupo DR en ambos sexos.

3.3 CONTENIDO DE TRIGLICÉRIDOS Y COLESTEROL EN TEJIDO HEPÁTICO

En la **Figura 1** se observa para ambos sexos un aumento significativo (P<0.05) del contenido de triglicéridos y colesterol en tejido hepático en el grupo DRS. La administración del aceite de cannabis (SRD+Ca) disminuyó el contenido de triglicéridos (P<0,05), aunque no alcanzaron valores de referencias, mientras una reducción del contenido de colesterol (P<0.05) fue observada en este grupo alcanzando valores similares al grupo DR en ambos sexos.



4. DISCUSIÓN

Los preparados de cannabis se han utilizado con fines recreativos y terapéuticos durante miles de años. Éstos o algunos de sus componentes activan el sistema endocannabinoide, el cual actúa sobre varias vías metabólicas, que aún no han sido completamente exploradas. Los endocannabinoides están implicados en la patogenia de la hipertensión (Malinowska y col. 2012). En este estudio, observamos que la administración de aceite de cannabis espectro completo (CBD:THC, 2:1) disminuyó la presión arterial sistólica y diastólica en ratas hembras y machos dislipémicas e hipertensas alimentadas con una DRS. En estudios con animales, los efectos del aceite de cannabis sobre la presión arterial son menos consistentes y varían según el modelo de hipertensión utilizado. En este sentido, Remiszewski y col. (2020), observó que la administración crónica de CBD (10 mg/kg de peso) no posee actividad antihipertensiva en ratas hipertensas espontáneamente. Sultan y col. (2017) concluyeron

que la administración aguda y crónica de CBD no tuvo efecto sobre la presión arterial en animales control, pero reduce la presión arterial en condiciones estresantes en un modelo de ratones con accidente cerebrovascular. Este es el primer estudio que evalúa el efecto de la administración de aceite de cannabis (CBD:THC, 2:1) sobre la presión arterial sistólica y diastólica en ratas hembras y machos hipertensas alimentadas con DRS. En algunos estudios clínicos realizados se observó que la administración de aceite de cannabis se asoció con niveles más bajos de presión arterial sistólica y diastólica. En este sentido, Valle (2023) observó que el consumo de cannabis se asociaba con niveles más bajos de presión arterial en ambos sexos, pero de mayor manera en las mujeres. Además, Abuhasira y col. (2022), demostraron que el tratamiento con cannabis (con diferentes proporciones de CBD y THC) durante 3 meses en adultos mayores hipertensos (mujeres y hombres) se asoció con una reducción de los valores de presión arterial sistólica y diastólica. Jadoon y col. (2017), observaron que el CBD redujo la presión arterial sistólica en reposo y el volumen sistólico, con aumento de la frecuencia cardíaca en nueve

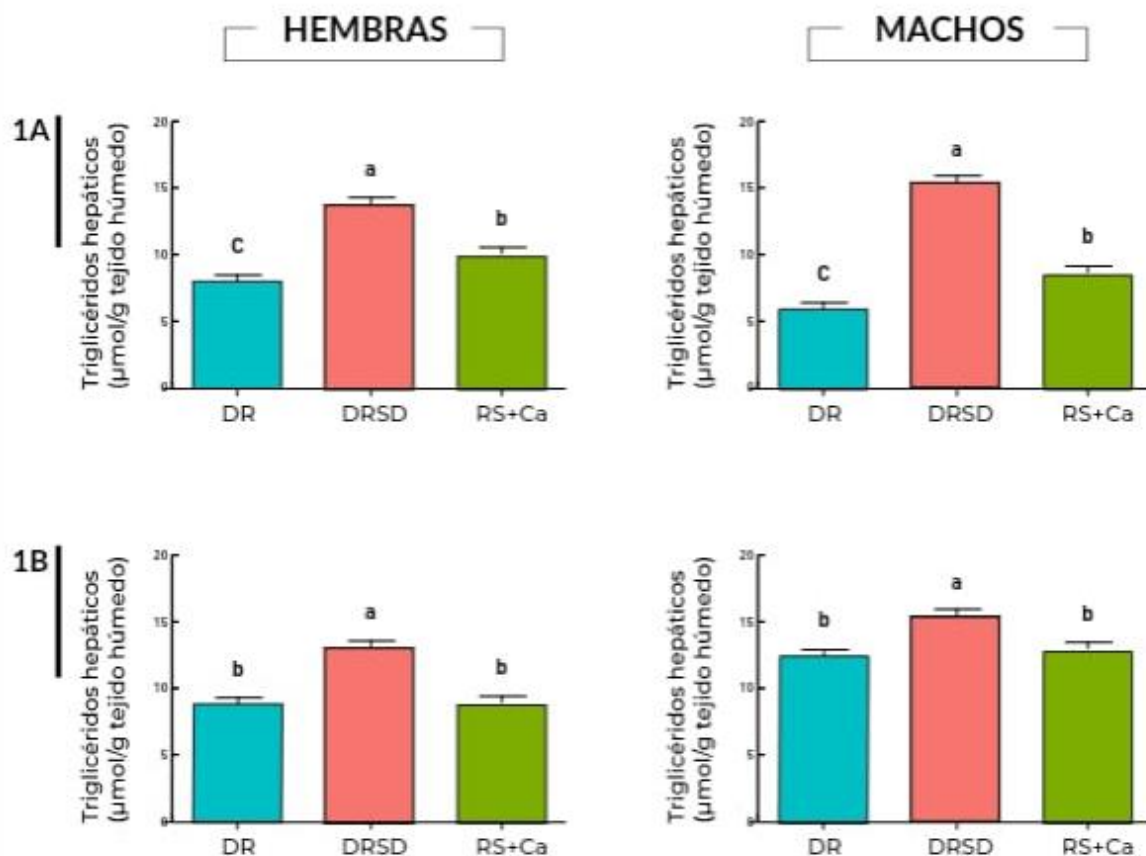


Figura 1

voluntarios varones sanos que recibieron 600 mg de CBD o placebo en un estudio aleatorizado.

Los cannabinoides han demostrado efectos beneficiosos sobre la diabetes y el metabolismo de los lípidos. En el presente trabajo, la administración de aceite de cannabis a ratas machos y hembras alimentadas con DRS mejoró significativamente los niveles séricos de triglicéridos y ácido úrico. Los niveles de colesterol séricos disminuyeron en ratas machos, mientras que en ratas hembras no mostraron diferencias significativas entre los grupos experimentales. No se observaron cambios en los niveles séricos de glucosa en ambos sexos. La administración de aceite de cannabis, redujo en ambos sexos la actividad de las enzimas de daño hepático AST, ALT y FA, junto con una mejora en el contenido hepático de triglicéridos y colesterol, lo que sugiere una disminución significativa de la esteatosis y daño hepático, mostrando un efecto hepatoprotector del aceite de cannabis espectro completo utilizado en el presente estudio en ambos sexos. En esta línea, Reyes-Cuapio y col. (2021) observaron que ratas adultas tratadas con inyecciones intraperitoneales de CBD (5, 10, or 30 mg/kg) durante 2 semanas redujeron significativamente los niveles de triglicéridos en plasma sin cambios en el colesterol total. Assar-Glazer y col. (2020), observaron una reducción del contenido de triglicéridos hepáticos tras la administración de un aceite de cannabis con la misma proporción de cannabinoides CBD:THC en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y colesterol (HFCD) durante 6 semanas. Es de destacar que ninguno de ellos se realizó en ratas Wistar machos y/o hembras alimentadas con una DRS. En estudios clínicos, se ha demostrado que varios cannabinoides (CBD, THC o THCV) tienen efectos beneficiosos sobre parámetros bioquímicos, como la glucosa, el colesterol total y los triglicéridos en suero, y también en enzimas de daño hepático alterados en pacientes. En este sentido, Afshar y col. (2023) evaluaron los efectos de la administración de una formulación oral que contenía CBD:THC 10:1 en un grupo de 50 pacientes con diabetes tipo 2, observando que luego de 8 semanas de tratamiento estos evidenciaron una reducción significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol total. Adejumo y col. (2017), observaron en su estudio que los pacientes consumidores de cannabis (dependientes y no dependientes) mostraban una prevalencia de NAFLD significativamente menor en comparación con los pacientes no consumidores. Los resultados de este estudio aportan nueva información sobre los efectos beneficiosos de la administración de aceite de cannabis espectro completo, CBD:THC 2:1, en diversos parámetros incluidos en el SM, entre los que se encuentran la hipertensión, la dislipidemia y el daño hepático en ambos sexos. Sin embargo, son necesarios más

estudios que permitan dilucidar los mecanismos involucrados detrás de estos efectos.

5. CONCLUSIONES

El presente trabajo muestra el efecto beneficioso del aceite de cannabis espectro completo CBD:THC, 2:1 sobre la presión arterial, la dislipidemia, la mitigación de la esteatosis y el daño hepático inducido por una DRS tanto en ratas machos como hembras. Estos resultados sugieren que el aceite de cannabis podría servir como un nuevo agente nutracéutico para prevenir los trastornos metabólicos relacionados con el SM en ambos sexos. Cabe destacar que el aceite de cannabis utilizado es de espectro completo, por lo tanto, no podemos descartar el posible rol de otros compuestos presentes en el aceite de cannabis como terpenos, flavonoides, alcaloides y otros.

Finalmente, aunque se debe tener precaución al extrapolar estos resultados de animales de experimentación a humanos, este modelo animal resulta útil para estudiar los mecanismos que determinan la influencia de diferentes productos naturales en el desarrollo y manejo de enfermedades metabólicas.

ABREVIATURAS: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CBD, cannabidiol; DRS, dieta rica en sacarosa; DR, Dieta de Referencia; DRS+Ca, DRS+ Aceite de cannabis; FA, fosfatasa alcalina; SM, Síndrome Metabólico; THC, tetrahidrocannabinol.

AGRADECIMIENTOS: Los autores desean agradecer al Dr. Santiago Gullino por su asistencia y asesoramiento.

CONTRIBUCIÓN: Valentina Degrave: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Michelle Vega Joubert: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Martina Battisti: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Candelaria Mauti: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Cristian Vaccarini: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Daniela Sedan: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. Dario Andrinolo: Investigación, Análisis de datos, Redacción del manuscrito. María Eugenia D'Alessandro: Conceptualización, Metodología, Análisis de datos, formal, Redacción del manuscrito. María Eugenia Oliva: Adquisición de fondos, Conceptualización, Investigación, Metodología, Análisis de datos, Supervisión, Redacción del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES: Todos los autores del trabajo declaran no tener conflicto de intereses.



FINANCIAMIENTO: Agencia Santafesina de Ciencia, Tecnología e Innovación (PEICID-2021-003).

6. BIBLIOGRAFÍA

Abuhasira R, Azar S, Nemirovski A, et al. Herbal Cannabis Use Is Not Associated with Changes in Levels of Endocannabinoids and Metabolic Profile Alterations among Older Adults. *Life*. 2022;12:1539-1550.

Adejumo A.C., Alliu S., Ajayi T.O., Adejumo K.L., Adegbala O.M., Onyeakusi N.E., et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *PLoS ONE* 12 (4) (2017) e0176416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176416>

Ahmed M, Kumari N, Mirgani Z, et al. Metabolic syndrome: Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on its elements. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21:1011-1022.

Afshar S., Khalili S., Amin G. and Abbasiazari M. A Phase I Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on Efficacy and Safety Profile of a Sublingually Administered Cannabidiol /Delta 9-tetrahydrocannabinol (10: 1) Regimen in Diabetes Type 2 Patients. *Iran J Pharm Res*. 2022; 21(1): e132647.

Assa-Glazer T., Gorelick J., Sela N., Nyska A., Bernstein N. and Madar Z. Cannabis extracts affected Metabolic Syndrome parameters in mice fed high-fat/cholesterol diet. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020; 2:5(3):202-214.

Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Chabowski A. Phytocannabinoids: Useful Drugs for the Treatment of Obesity? Special Focus on Cannabidiol. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 114-125.

Bonini A, Premoli M, Tambaro S, et al. *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018; 227: 300-315.

Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, and Implications for the Acute Care Setting. *P&T*. 2017; 42(3):181-188.

Chicco AG, D'Alessandro ME, Hein GJ, et al. Dietary chia seed (*Salvia hispanica* L.) rich in α -linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriglyceridaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Br. J. Nutr*. 2009; 101:41-50.

D'Alessandro ME, Selensci D, Illesca P, et al. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food Funct*. 2015; 6(4):1299-1309.

Degrave V, Vega Joubert MB, Vaccarini C, et al. Effects

of Cannabis Oil on Cannabinoid-Induced Tetrad, Blood Pressure, and Metabolic Parameters in an Experimental Model of Metabolic Syndrome. *J. Food Nutr. Metabol*. 2023; 6(1): 1-9.

Gruden G, Barutta F, Kunos G, et al. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *Br. J. Pharmacol*. 2016; 173: 1116-1127.

Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, et al. The Endocannabinoid System and Plant-Derived Cannabinoids in Diabetes and Diabetic Complications. *Am. J. Pathol*. 2012; 180 (2): 432-442.

Jadoon K.A., Tan G.D. and O'Sullivan S.E. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*, 2017; 2(11): e93760.

Lemieux I, Després J. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3501-3508.

Lombardo YB, Drago S, Chicco A, et al. Long-term administration of a sucrose-rich diet to normal rats: relationship between metabolic and hormonal profiles and morphological changes in the endocrine pancreas. *Metab*. 1996; 45 (12): 1527-1532.

Malinowska B., Baranowska-Kuczko M., Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: do we understand the mechanism? *Br. J. Pharmacol*. 2012; 165: 2073-88.

Odiaka AE, Obuzor GU, Oyedeji OO, et al. The Medicinal Natural Products of *Cannabis sativa* Linn: A Review. *Molecules*. 2022; 4:27(5): 1689-1712.

Remiszewski P, Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, et al. Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(4): 1295-1319.

Reyes-Cuapio E., Coronado-Álvarez A., Quiroga C., Alcaraz-Silva J., Ruiz-Ruiz J.C., Imperatori C. and Murillo-Rodríguez E. Juvenile cannabidiol chronic treatments produce robust changes in metabolic markers in adult male Wistar rats. *Eur J Pharmacol*. 2021; 5:910: 174463.

Sultan S.R., Millar S.A., England T.J. and O'Sullivan S.E. A Systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of cannabidiol. *Front. Pharmacol*. 2017; 8:81.

Valle A. Association between cannabis use and blood pressure levels according to comorbidities and socioeconomic status. *Sci. Rep*. 2023; 13: 2069-2072.