



SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: INGESTA DE ALIMENTOS Y DESÓRDENES METABÓLICOS

Autores:

Aliena Núñez González¹

¹Residente de Cuarto Año de Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Cuba. alienang021697@gmail.com

Resumen

Introducción: El Sistema Cannabinoide Endógeno o Endocannabinoide es capaz de modular gran variedad de efectos fisiológicos, formado por ligandos endógenos, receptores específicos y mecanismos de síntesis y degradación.

Objetivos: Evidenciar el papel del sistema de endocannabinoides en el control de la ingesta de alimentos y su implicación en el desarrollo de desórdenes de origen metabólico.

Materiales y métodos: Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, incluyendo los trabajos de los últimos diez años.

Resultados y discusión: La mayoría de los estudios consultados apoyan la participación del sistema endocannabinoide como uno de los principales en el control de metabolismo, sobre todo en el plano de la ingesta de alimentos y la ganancia de peso, hecho por el cual se le concede actualmente un papel decisivo en la comprensión de la fisiopatología de enfermedades como la diabetes mellitus y la obesidad.

Conclusiones: Se concluye que el sistema endocannabinoide desempeña un papel relevante en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que rigen la ingesta normal y patológica de alimentos.

Palabras claves: sistema endocannabinoide, desorden metabólico, alimentación.

Introducción

El Sistema Cannabinoide Endógeno (SEC) o Endocannabinoide es capaz de modular gran variedad de efectos fisiológicos, formado por ligandos endógenos, receptores específicos y mecanismos de síntesis y degradación. Los ligandos endógenos, son una nueva clase de reguladores lipídicos entre los que se encuentran amidas y ésteres de ácidos grasos de cadena poliinsaturada.¹

Actualmente es innegable la participación de este sistema en la regulación metabólica; dada en gran medida porque se ha demostrado que su sobreestimulación se encuentra relacionada con varias patologías entre las que se encuentran: obesidad, diabetes mellitus, retinopatía e hígado graso no alcohólico. Estas comparten en su mecanismo de producción el hecho de presentar alteraciones del metabolismo de los lípidos, como lo es el incremento de la síntesis de ácidos grasos, la disminución de la beta-oxidación, hiperglicemia causada por un aumento de la gluconeogénesis, así como en la glucólisis.²

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

Estos endocannabinoides se derivan del ácido araquidónico y a través de múltiples vías se liberan fuera de las células después de su producción, para activar a los CB, lo cual puede generar como respuesta una elevación en los niveles de calcio intracelular (Ca^{2+}) o la activación de receptores metabotrópicos. Los ligandos a CB tienen la particularidad de regular varios aspectos en las funciones del cerebro como lo es la memoria, el aprendizaje, transmisión sináptica y diferentes formas de la plasticidad a corto y largo plazo, además de influir en procesos de desarrollo y crecimiento, tales como la sinapsis y neurogénesis. Otras funciones biológicas moduladas por los endocannabinoides incluyen la ansiedad, el apetito, inflamación y el dolor.⁴

Los endocannabinoides son diferentes de los neurotransmisores clásicos, ya que no se almacenan en vesículas, una vez liberados permanecen unidos a la membrana

debido a su lipofilia, por lo que pueden llevarse de vuelta al interior celular a través de un complejo mecanismo de transporte de membrana con alta afinidad.⁵

En lo que se refiere a su síntesis, uno de sus principales promotores es la concentración iónica de Ca^{2+} extracelular, ya que la N-acetiltransferasa y la fosfolipasa D hidrolizante de N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD) son enzimas dependientes de Ca^{2+} . De manera paralela, las enzimas diacilglicerol lipasa y la fosfolipasa C son las principales responsables de la síntesis de 2-AG. Es importante mencionar que, en condiciones fisiológicas AEA y 2-AG son sintetizados a "demanda" durante la remodelación de la membrana celular y se degradan rápidamente al tener un efecto localizado y transitorio.^{5, 6}

El mantenimiento del peso corporal es crítico para la supervivencia de los organismos superiores. Por ello, la evolución nos ha dotado de un complejo y redundante sistema de control de la homeostasis energética, de manera que el daño en una vía de señalización orexígena rara vez resulta en un fenotipo delgado. El sistema endocannabinoide (SEC) representa uno de estos circuitos orexígenos redundantes cuyo conocimiento y modulación farmacológica ha cobrado un creciente interés en los últimos años.⁷

Desde hace siglos se han conocido los efectos estimulantes sobre el apetito del cannabis y con tal fin ha sido usado en distintas épocas y países. Dicho efecto es reconocido por los consumidores como típico del cannabis, lo mismo que puede ser el enrojecimiento conjuntival. Con la descripción del sistema endocannabinoide y su papel en la regulación de la conducta alimentaria se va obteniendo una explicación biológica de dicho hecho.⁷

Objetivos

El objetivo de la presente investigación es evidenciar el papel del sistema de endocannabinoides en el control de la ingesta de alimentos y su implicación en el desarrollo de desórdenes de origen metabólico.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, SciELO y Scopus incluyendo los trabajos de los últimos diez años. A partir de ello se realizó un análisis cualitativo, según los propósitos trazados en esta investigación.

Resultados y discusión

Diversos estudios apoyan la acción crucial del hipotálamo en el metabolismo de los lípidos, independientemente de la función ejercida por la medula adrenal. En el hígado, la activación de la AMPK inhibe la síntesis de la glucosa y lípidos, además de incrementar la β -oxidación de esta. Por lo que de manera colectiva (a nivel central y periférico), la AMPK genera una protección contra el desarrollo del hígado graso al disminuir la síntesis de triglicéridos y su posterior acumulación de la grasa a través de la homeostasis de glucosa, glucogenólisis, gluconeogénesis y síntesis de lípidos de novo.⁸

Debido a que la leptina modula la actividad de la AMPK y la homeostasis de ácidos grasos, es interesante observar cómo niveles altos de endocannabinoides se relacionan con la deficiencia en la síntesis o uso de la leptina en varios modelos murinos. Tal es el caso de los ratones db/db (expresan un receptor de leptina deficiente), los cuales presentan hiperfagia y obesidad congénita acompañada de elevados niveles hipotalámicos de endocannabinoides que pueden normalizarse con la administración exógena de leptina.⁹

También, se ha demostrado que, en ratas privadas de alimento durante un corto período, los niveles de endocannabinoides hipotalámicos se incrementan al igual que los niveles de leptina en plasma y estos últimos tienden a disminuir durante la ingesta de alimentos. Lo anterior sugeriría que los altos niveles de endocannabinoides son causantes de los altos niveles plasmáticos de leptina y que posiblemente regulan de manera positiva o negativa los efectos hipotalámicos conocidos de esta hormona.^{9, 10}

Por otro lado, se ha demostrado que los endocannabinoides pueden regular la homeostasis de ácidos grasos en el cuerpo por otros mecanismos independientes de la leptina. Algunos estudios han sugerido una participación directa de la activación de los receptores CB1 en la estimulación de la enzima lipogénica sintasa de ácido grasos en el hipotálamo, lo cual genera la estimulación de la producción de ácidos grasos libres de manera sistémica y aumenta la ingesta de alimentos. Lo anterior se demostró a través de la administración oral de SR141716A (antagonista de CB1), lo que redujo tanto la ingesta, así como la expresión en el hipotálamo de la proteína de unión al elemento regulador del esteroide (SREBP-1c) y de la sintasa de ácidos grasos, bajo condiciones de ayuno durante 24 horas, seguida de una realimentación a libre demanda con una dieta alta en carbohidratos.¹¹

Otro estudio llevado a cabo a nivel hipotalámico en ratas, ha propuesto una interacción entre los CB y el AMPK, la cual estimula la oxidación de ácidos grasos de acuerdo con el estado hormonal y nutricional del cuerpo. Por ejemplo, cuando se presenta un aumento en la fosforilación de AMPK en los tejidos periféricos tales

como el músculo esquelético y el adiposo, regulado por la leptina y las adiponectinas, disminuye la síntesis de ácidos grasos y aumenta la oxidación de estos, aumenta la biogénesis mitocondrial, además de incrementar la absorción de glucosa y su posterior oxidación.¹²

Aunque la evidencia indica que el SEC desempeña un papel clave en la patogénesis de muchas enfermedades hepáticas, el informe inicial sobre la presencia e importancia de la función que desempeña este sistema en el hígado fue completamente inesperado. De hecho, durante muchos años se estudió la función de los CB1 estudiando el papel que tendría el hígado en su regulación negativa. Normalmente, la expresión de CB1 y CB2 en este órgano es bastante baja, pero durante las patologías hepáticas se manifiesta un incremento en la expresión de dichos receptores.¹³

Los CB1 se expresan en los hepatocitos, las células estrelladas, miofibroblastos hepáticos y en células del endotelio vascular. Mientras que CB2 se expresan en las células de Kupffer y miofibroblastos hepáticos, pero en los hepatocitos de animales jóvenes y en aquellos que poseen un buen estado de salud, estos receptores no son expresados. En el hígado sano, los endocannabinoides están presentes en niveles que son comparables a los encontrados en el cerebro. Mientras que la creciente evidencia sugiere que el sistema endocannabinoide está involucrado en varias patologías del hígado, como la fibrosis hepática, cáncer, cirrosis y el síndrome de isquemia-reperfusión hepática.¹⁴

Es ampliamente reconocido que el consumo de energía y la utilización de las grasas están reguladas en una forma organizada y que la estimulación de CB1 en adipocitos afecta al metabolismo de los lípidos a través de la desregulación de la síntesis de adiponectina, el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa, así como un aumento de la oxidación de lípidos y el estrés oxidativo. Sin embargo, el papel del tejido adiposo en la lipogénesis es menos significativo en comparación con la del hígado, ya que el tejido adiposo solamente se encarga de aportar del 20 al 30% de los ácidos grasos circulantes en la sangre, los cuales deben metabolizarse por el hígado. Recientemente, pruebas clínicas indican que la obesidad inducida por una dieta alta en grasa (HFD) se asocia con un aumento de la lipogénesis de novo hepática a pesar de la mayor disponibilidad que presenta la grasa dietaria.^{13, 14}

La posibilidad de que el SEC esté implicado en la regulación de la lipogénesis hepática de novo es tema de estudio en muchas investigaciones recientes. En humanos, se ha demostrado que el aumento en la concentración hepática de 2-AG, así como la producción esplácnica de triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados se correlacionan positivamente con el contenido de grasa en el hígado. Estos datos sugieren que los CB1/2 presentes en el hígado se activan por 2-AG, lo

que produce un exceso en la lipogénesis de novo, aumento en el contenido de triglicéridos, ácidos grasos saturados, que lleva consigo al desarrollo de esteatosis hepática. En ratones obesos inducidos por HFD, los niveles hepáticos de AEA y la expresión de CB1 se incrementan en comparación con los animales alimentados con una dieta estándar.¹⁵

La mayoría de los estudios consultados apoyan la participación del sistema endocannabinoide como uno de los principales en el control de metabolismo, sobre todo en el plano de la ingesta de alimentos y la ganancia de peso, hecho por el cual se le concede actualmente un papel decisivo en la comprensión de la fisiopatología de enfermedades como la diabetes mellitus y la obesidad.

El papel central del SEC en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se apoya por los niveles elevados de endocannabinoides en los pacientes diabéticos, ya que estos presentan niveles séricos y subcutáneos de AEA y 2-AG más altos que en individuos sanos. Es interesante que ratones obesos con señalización defectuosa de leptina (ratones ob/ob y db/db) muestran niveles hipotalámicos elevados de endocannabinoides (ADA y 2-AG), indicando que los niveles hipotalámicos de endocannabinoides están inversamente correlacionados con los niveles sanguíneos de la hormona leptina.^{16, 17}

Debido a lo anterior, se podría inferir que la sobreestimulación de los CB comenzaría por desencadenar una resistencia a nivel hipotalámica de la leptina y un aumento en la vía de señalización de la lipogénesis hepática (SREBP-1c, FAS y ACC1) que, con el tiempo se convertirían en factores primarios para el desarrollo de DM2, debido a que estas proteínas regulan de manera indirecta la glucemia.¹⁸

El bloqueo de CB1 con SR141716A (Rimonabant) ha sido prometedor en los ensayos clínicos, lo que lleva a la pérdida de peso y la mejora de varios factores de riesgo metabólicos que no pueden explicarse únicamente por la pérdida de peso observada, tal como un aumento en los niveles de las lipoproteínas de alta densidad y disminución de los niveles de triglicéridos.¹⁶

El estudio clínico "SERENDANE", el cual tenía el objetivo de aclarar la eficacia y seguridad del fármaco SR141716A en pacientes con sobrepeso y obesos que además padecieran DM2, y que hubieran tenido un inadecuado control glucémico con metformina o sulfonilureas. En el mencionado estudio se observó que, al recibir el tratamiento con SR141716A, los sujetos mostraban una mayor pérdida de peso, reducción de circunferencia de la cintura, niveles de hemoglobina A1c y menores concentraciones de glucosa en ayuno, así como una mejora significativa en las lipoproteínas de alta densidad, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y presión sistólica en comparación con el grupo placebo.¹⁹

De igual forma en el estudio "ARPEGGIO", se evaluó la eficacia y seguridad del uso de SR141716A en pacientes con DM2 que tuvieran un tratamiento habitual con insulina, sin excluir a los que presentaban antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Sin embargo, a pesar de la mejoría glicémica y disminución en los factores de riesgo metabólicos, se tuvo que detener el ensayo debido a la presencia de ideación suicida, indicios de depresión y psicosis asociados al uso del medicamento.^{17, 18}

Finalmente en el estudio "CRESENDO", destinado a evaluar el efecto de SR141716A sobre enfermedades cardiovasculares y su seguridad enfocada a la aparición de síntomas psiquiátricos, tuvo que interrumpirse a los tres meses de su comienzo, debido a la aparición de signos asociados a un estado mental anormal, entre lo que destacaba comportamiento depresivo.¹⁶

El receptor CB1 y la mayoría de componentes del sistema endocannabinoide fueron inicialmente descubiertos en cerebro, dado que los efectos psicotrópicos llevaron a buscarlo ahí. Pero con el paso del tiempo se ha visto que este sistema, incluido el receptor CB2, que fue descubierto en tejido inmune, es prácticamente ubicuo en el organismo, y desarrolla su función homeostática en casi todos los órganos.¹⁸

Además de su función moduladora de la señalización a nivel celular, parece cumplir una función global a nivel metabólico, y que está relacionada con el ahorro energético y el almacenamiento de energía. Actualmente está claro que su activación promueve la ingesta, especialmente de comidas ricas en grasas, la lipogénesis en hígado y tejido adiposo, e inhibe el gasto energético y la termogénesis.¹⁸

Para llevar a cabo estas funciones se encuentra presente en tejidos metabólicamente relevantes como el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal, el hígado, el músculo y el páncreas endocrino, en terminales del sistema nervioso periférico que controlan estos órganos y otros como la grasa parda, y en estructuras cerebrales implicadas en la ingesta de alimentos, como el hipotálamo, el tronco cerebral y el sistema de recompensa.¹⁹

Por tanto, podríamos decir que el sistema endocannabinoide ajusta el comportamiento y el metabolismo a la disponibilidad de alimentos, promoviendo el ahorro energético en situaciones de escasez. Esto resulta ventajoso cuando el acceso al alimento es limitado o no predecible, como ha ocurrido durante gran parte del pasado de la humanidad, pero se convierte en peligroso cuando la comida es abundante, como en la época actual, favoreciendo el desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas asociadas, como la diabetes.¹⁹

Conclusiones

Se concluye que el sistema endocannabinoide desempeña un papel relevante en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que rigen la ingesta normal y patológica de alimentos. Por lo que el conocimiento de su basamento anatómico-funcional es de suma importancia para lograr una comprensión holística de patologías como la obesidad y la diabetes mellitus, dos condiciones estrechamente relacionadas con el control glucémico y la ingesta de alimentos.

Bibliografía

1. Heinbockel T. Neurochemical Communication: The Case of Endocannabinoids. In: Neuro chemistry. In Tech. 2014. p. 1–20.
2. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3):389–462.
3. Di Marzo V, Píscatella F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neuro Therapeutics.* 2015; 12(4):692–8.
4. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 2014; 29:1–898.
5. Crawley JN, Corwin RL, Robinson JK, Felder CC, Devane WA, Axelrod J. Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 46(4):967–72.
6. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016; 53(1): 52-67. doi: 10.3109/10408363.2015.1084990
7. Canella DS, Levy RB, Martins AP, Claro RM, Moubarac JC, Baraldi LG, Cannon G, Monteiro CA. Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). *PLoS One.* 2014; 9(3): e92752.
8. Novotny R, Chen C, Williams AE, Albright CL, Nigg CR, Oshiro CE, Stevens VJ. US acculturation is associated with health behaviors and obesity, but not their change, with a hotel-based intervention among Asian-Pacific Islanders. *J Acad Nutr Diet.* 2012; 112(5): 649-56.
9. Parylak SL, Koob GF, Zorrilla EP. The dark side of food addiction. *Physiol Behav.* 2011; 104(1): 149-56.

10. Mitchell KS, Wolf EJ. PTSD, food addiction, and disordered eating in a sample of primarily older veterans: The mediating role of emotion regulation. *Psychiatry Res.* 2016; 243: 23-9.
11. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. *Food Addiction.* 2009; 3(1): 1-8.
12. Gordon EL, Ariel-Donges AH, Bauman V, Merlo LJ. What is the evidence for "food addiction?" A systematic review. *Nutrients.* 2018; 10(4): 1-30.
13. Pelchat ML. Food Addiction in Humans. *J Nutr.* 2009; 139(3):620-2.
14. Schulte EM, Gearhardt AN. Development of the Modified Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Eur Eat Disord Rev.* 2017; 25(4): 302-8.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 2013.
16. Leigh SJ, Morris MJ. The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: An update. *Biol Psychol.* 2018; 131: 31-42.
17. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, la Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: A new view of "comfort food." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(20): 11696-701.
18. Bisogno T, Maccarrone M. Endocannabinoid signaling and its regulation by nutrients. *BioFactors.* 2014; 40(4): 373-80.
19. Tallima H, El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits. *J Adv Res.* 2018; 11: 33-41.