

Gasto de energía y homeostasis de la glucemia en sujetos consumidores habituales de *Cannabis sativa*

María José Losana-Valencia¹, Erik Jesús Leopoldo Sosa-Granados¹, María José Rodríguez-Herrera¹, Natalia Castillo-Montaño¹, Lizet Fortozo-Rangel¹, Azucena Martínez-Basila¹, María del Rosario Ayala-Moreno²

¹Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

²Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.

maria.losana@lasallistas.org.mx, eriksosa@lasallistas.org.mx, mrodriguez2@lasallistas.org.mx, nataliacastillo@lasallistas.org.mx, I.fortozo@lasallistas.org.mx, basila007@yahoo.com, rosario.ayala@lasalle.mx

Resumen. En México y en el mundo, la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) son problemas de salud pública prioritarios. La obesidad aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, un estado metabólico alterado que precede a la DM2. El funcionamiento inadecuado del tejido graso característico de la obesidad, incluye la sobreexpresión del sistema endocannabinoide, relacionado con la regulación de la glucemia y el gasto de energía. Los fitocannabinoides, sustancias presentes en la planta *Cannabis sativa*, poseen una estructura química similar a los endocannabinoides humanos y podrían tener efectos favorables contra la acumulación de grasa corporal y la homeostasis de la glucemia. Sin embargo, los estudios clínicos son limitados y no hay suficiente información que respalde dicho efecto. El presente trabajo describe los resultados preliminares del efecto agudo del consumo de fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa*, sobre la respuesta oral a una carga de glucosa y el gasto de energía basal y postprandial medido por calorimetría indirecta, en sujetos consumidores habituales de fitocannabinoides. Los resultados no son concluyentes hasta el momento, sin embargo, es importante resaltar que el consumo agudo de fitocannabinoides en sujetos de consumo habitual, no altera las curvas de tolerancia a glucosa y sugiere una homeostasis adecuada de la glucemia. Los cambios en el gasto de energía entre la condición basal y postprandial fueron variados, observándose una disminución del mismo en la mayoría de los participantes (71%).

Palabras Clave: Cannabis sativa, homeostasis de glucemia, gasto de energía. Descripción de la problemática prioritaria abordada

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

La obesidad es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro país y en el mundo. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2022), en México el 38.3% de los adultos presenta sobrepeso, 36.9% obesidad y hasta el 81% tiene obesidad abdominal. Esta última condición, en especial es considerada de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Así, los adultos con obesidad tienen 3.6 veces mayor probabilidad de presentar hipertensión, 2.3 veces más riesgo de dislipidemia y 1.7 veces mayor probabilidad de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que los adultos con IMC normal (ENSANUT, 2022). La relación entre la obesidad y el desarrollo de DM2 ha sido descrita en reportes previos (Abranches *et al*, 2015). Si bien, el

Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación

Vol. 11, Núm. 1, pp. SAL 79-86, 2024, DOI: 10.26457/mclidi.v11i1.4291 Universidad La Salle México.

MARÍA JOSÉ LOSANA VALENCIA, ERIK JESÚS LEOPOLDO SOSA GRANADOS, MARÍA JOSÉ RODRÍGUEZ HERRERA, NATALIA CASTILLO MONTAÑO, LIZET FORTOZO RANGEL, de la carrera en QUÍMICA DE ALIMENTOS de la FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS de LA UNIVERSIDAD LA SALLE MÉXICO.

AZUCENA MARTÍNEZ BASILA, MARÍA DEL ROSARIO AYALA MORENO fueron las asesoras de este trabajo.

mecanismo fisiopatológico es complejo, puede considerarse que la alta liberación de ácidos grasos libres, citocinas proinflamatorias, aumento de indicadores de estrés oxidativo y cambios en la secreción de hormonas en el tejido adiposo del individuo con obesidad, condicionan de forma inicial al desarrollo de resistencia a la insulina, una condición en la cual los tejidos dependientes de la insulina no responden adecuadamente a la presencia de esta hormona, situación que posteriormente promueve el desarrollo de DM2 (Wondmkin, 2020). Para disminuir la obesidad y a DM2 la DM2, se han generado diferentes investigaciones en la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento. A este respecto, el estudio de los fitocannabinoides, como posibles principios bioactivos para el control de la obesidad y la DM2 ha sido un tema de reciente estudio. Los fitocannabinoides derivados de *Cannabis sativa*, son un conjunto de moléculas que presentan una estructura química similar a moléculas endógenas sintetizadas por nuestro organismo denominadas endocannabinoides (Bonini *et al*, 2018), por lo que tienen actividad biológica en el humano. El sistema endocannabinoide en el humano, regula el metabolismo de la glucosa e indirectamente el peso corporal (Romero-Zerbo y Bermúdez-Silva, 2014; Nagappan *et al*, 2019). Algunos estudios han descrito que este sistema puede sobreexpresarse en sujetos con obesidad, lo que tiene efectos negativos como: favorecer la acumulación de grasa, exacerbar la disfunción del tejido adiposo, aumentar la resistencia a la insulina (RI) y la glucemia (Matias *et al*, 2006; Nagappan *et al*, 2019). Sin embargo, la ingesta de fitocannabinoides en el humano, parece tener un efecto antagónico que disminuye los efectos negativos observados en el individuo con obesidad, en especial como antagonista neutro de los receptores CB1R, lo que mejora las variables subrogadas de sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucemia (Jadoon *et al*, 2016; Rajavashisth *et al*, 2012). En relación con estos efectos sistémicos, los estudios clínicos son limitados y los resultados no son concluyentes. Dada la complejidad del uso de los fitocannabinoides por su efecto en el sistema nervioso central, resulta importante profundizar en la descripción de los efectos sistémicos del consumo agudo y crónico de fitocannabinoides que sirvan como base para estudios futuros encaminados a la búsqueda de nuevas moléculas sintéticas o semisintéticas de acción múltiple, cuyo efecto central se limite y se favorezca el efecto sistémico, lo cual podría sugerir un excelente potencial terapéutico, en el tratamiento de obesidad y DM2. El presente trabajo atiende a los objetivos de desarrollo sostenible de la Naciones Unidas, en especial el objetivo 3 sobre salud y bienestar, al atender los principales problemas de salud pública en el mundo.

2 Objetivo

Investigar los efectos del consumo agudo de fitocannabinoides sobre el gasto de energía y la homeostasis de la glucemia en sujetos consumidores habituales de *Cannabis sativa*.

3 Propuesta teórico-metodológica

Se realizó un estudio transversal, analítico, comparativo entre dos grupos: Grupo 1) Consumidores habituales de *Cannabis sativa*, y Grupo 2) No consumidores, integrado por sujetos pareados con cada integrante de Grupo 1 en variables fisiológicas, como peso, talla, índice de masa corporal (IMC, $\pm 2\text{kg}/\text{m}^2$), nivel de actividad física ($\pm 10\%$ AF $\geq 4\text{METs}$), género y edad (± 5 años). El proyecto ha sido registrado en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad La Salle México (SAL 26/20), así como en el Centro de Investigación y Metabolismo (CIME-C-01-2023). Ha sido

aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética de la Facultad Mexicana de Medicina (CIE-2022-3.) de la misma Institución.

Como criterios de inclusión se consideraron sujetos adultos de 21 – 65 años de edad, que no presentaran diagnóstico de enfermedades crónicas, que no estuvieran sujetos a tratamiento médico, y de consumo único y habitual de *Cannabis sativa*. Adicionalmente, en el caso de las mujeres, que no presentaran embarazo. Para considerar un consumo habitual de cannabis, se incluyó en el estudio solo a los participantes que reportaran un fumar al menos 1 porro o cigarrillo a la semana, elaborado con 1.0 g de cannabis. Considerando el contenido reportado de THC en cannabis (0.5 % - 5%) (ElSohly *et al*, 2016), sugerimos que los participantes estarían consumiendo entre 5mg y 50 mg de THC, con una frecuencia mínima de una vez a la semana. Para asegurar el consumo habitual, se comprobó que los sujetos dieran positivo al consumo de cannabis realizando una prueba de dopaje previo a su participación en el estudio.

En todos los participantes se determinaron las variables fisiológicas generales como el peso (kg), talla (cm), IMC (kg/m²). La composición corporal se analizó con un equipo de bioimpedancia eléctrica, para determinar el porcentaje de grasa corporal, porcentaje de músculo y contenido de grasa visceral.

Para ambos grupos se realizó una curva de respuesta de glucosa con mediciones basales y a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos tras la administración de una carga de 75 g de azúcar. Para el caso únicamente del Grupo 1, la carga de glucosa se ofreció en combinación con un comestible de cannabis estandarizado, que contenía aproximadamente 13.5 mg de TCH, el cual se estableció basados en el reporte de Jadoon *et al* (2016). En estas muestras, se determinaron los niveles séricos de glucosa basal y poscarga por un método enzimático-colorimétrico empleando kits estandarizados de la marca Spinreact.

El gasto de energía en condición basal y postprandial, se determinó también en ambos grupos por el método de calorimetría indirecta.

Para el análisis de los resultados se usará el paquete estadístico SPSS versión 27, se considerará un valor alfa de 0.05 para la significancia estadística. Se hará una prueba de normalidad para corroborar la distribución de los datos. Las variables con distribución normal se describirán como media y desviación estándar para cada grupo. Aquellas que no tengan este comportamiento se expresarán como mediana y rango intercuartil. Se harán comparaciones de las variables con una prueba T para muestras independientes o su equivalente no paramétrico, U de Mann-Whitney.

4 Discusión de resultados

La Tabla 1 presenta la descripción de la población de estudio analizada hasta el momento (n=7), variables generales que fueron parte del análisis del estado nutricional como el IMC y los contenidos de las fracciones de músculo y grasa corporales, así como la grasa visceral que tiene una estrecha relación con la fisiopatología de la DM2. Además, se indagó con los sujetos la edad de inicio de consumo de cannabis, así como el tiempo de consumo y la vía de administración que acostumbran a utilizar, esto con el fin de determinar el nivel de exposición, frecuencia y duración del consumo en las variables a determinar.

En la Figura 1 se presentan los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en el Grupo 1, sujetos consumidores de cannabis. Estos resultados preliminares muestran, que la glucemia en condiciones basales fue adecuada (<100 mg/dL) en % de los sujetos y el % mostró valores de

hiperglucemia (ADA, 2024). Por otra parte, el patrón promedio observado en la curva sugiere una homeostasis adecuada de la glucemia posterior a la carga oral de glucosa, similar a lo reportado en otros estudios en población con $IMC \leq 25$ (Jagannathan *et al*, 2020). Es importante resaltar, que se requiere del análisis comparativo con el Grupo 2 (No consumidores), para evaluar las posibles diferencias en estas variables.

En la Figura 2 se presentan los resultados de la determinación del gasto de energía, este se midió en dos momentos, en condición basal (ayuno de 10 hrs, previo al consumo de la carga oral de glucosa), y posteriormente a los 120 minutos de haber ingerido la carga oral de glucosa, la cual se consideró una medición postprandial. La media del gasto energético en reposo y condición de ayuno fue de 2059.71 ± 640.27 kcal/d vs. 1929.57 ± 515.79 kcal/d posterior a la carga de glucosa, sin observarse diferencia significativa (*T-Student*, $p=0.38$). Los resultados fueron variables en cada sujeto, algunos mostraron una disminución del gasto de energía entre los dos momentos de medición (71%), mientras que algunos de los sujetos mostraron un incremento (29%). Se observó además, que los cambios generados en el gasto de energía, estuvieron relacionados al estado anímico reportado por los sujetos ante el consumo agudo de cannabis, por lo que decidimos estratificarlos en cuatro grupos. Los sujetos que reportaron sentirse muy somnolientos ($n=3$), los cuales presentaron una disminución del gasto energético de 261.67 kcal/día, enseguida los sujetos que se percibieron con menos somnolencia, quienes disminuyeron su gasto 245 kcal/día. De manera opuesta, uno de los sujetos que reportó no tener somnolencia, pero sentirse tranquilo y relajado presentó un aumento de 218 kcal/día, mientras que el que reportó sentirse muy activo o “acelerado” mostró un aumento de 146 kcal/día. Los receptores CB1, presentes tanto en el sistema nervioso central como en tejidos periféricos, son clave en la regulación de la ingesta de alimentos y el metabolismo energético. Se sabe que, la activación del sistema endocannabinoide en el humano puede estimular la ingestión de alimento y promover la acumulación de grasa corporal (Woods y Cota, 2007). Algunos estudios han demostrado que la obesidad está asociada con niveles elevados de ligandos endocannabinoides, como la anandamida y el 2-AG, en el cerebro y otros tejidos, lo que sugiere una relación directa entre el sistema endocannabinoide, la adiposidad y el gasto de energía (Watkins y Kim, 2015; Clark *et al*, 2018). Contrario a lo que esperaríamos en el caso de aumentar los niveles circulantes de cannabinoides en sujetos consumidores habituales (Clark *et al*, 2018), en quienes se sugiere un efecto de inhibición del receptor CB1 con el aumento del gasto de energía como resultado y la pérdida de peso; nuestros resultados preliminares solo muestran un aumento del gasto en el 29% de los participantes.

Los resultados hasta el momento obtenidos no pueden ser concluyentes, sobre si el consumo de fitocannabinoides genera aumento o disminución del gasto energético, es probable que cada sujeto tuviera una respuesta distinta probablemente condicionada por los años de consumo, que generan una habituación de la respuesta de los receptores al efecto de los fitocannabinoides, otros factores que pueden influir en esta respuesta variable son la cantidad exacta de consumo y la variedad de planta consumida (*Cannabis sativa*, *Cannabis indica*), variables de difícil control para el estudio. Resultados previos obtenidos por nuestro grupo de trabajo mostraron que si bien, los sujetos consumidores habituales de cannabis tienen un mayor gasto de energía en comparación con los sujetos no consumidores, existe también una correlación inversa entre los años de consumo y el gasto energético (Martínez-Basila, 2023) lo que sugiere que, entre más tiempo de exposición a los fitocannabinoides, el cambio esperado en el gasto de energía puede ser más bajo.

El potencial de los fitocannabinoides, como los presentes en *Cannabis sativa*, para influir en el sistema endocannabinoide y regular el peso corporal vía aumento del gasto de energía es un tema

de exploración reciente, cuya evidencia clínica es muy limitada, ya que la mayoría de los estudios clínicos están más bien dirigidos al efecto de los fitocannabinoides en enfermedades relacionadas al sistema nervioso central (Lowe, 2021). La intención de generar información al respecto es su utilidad para el desarrollo de nuevas generaciones de fármacos que actúan sobre el sistema endocannabinoide a nivel periférico, es decir sin cruzar la barrera hematoencefálica, lo que podría reducir los efectos secundarios indeseados y ofrecer nuevas estrategias terapéuticas para combatir la obesidad y sus comorbilidades.

El impacto de los fitocannabinoides sobre el gasto energético puede ser determinante en la disminución de la grasa corporal y el control del peso (Clark et al, 2018), e indirectamente puede impactar en la homeostasis de la glucemia, dado que la reducción de peso en sujetos con obesidad puede mejorar la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y por tanto el mantenimiento de la homeostasis de la glucemia.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Los resultados de este trabajo son preliminares. En los sujetos consumidores de *Cannabis sativa*, la curva de tolerancia a la carga oral de glucosa es la esperada; sin embargo, no es posible concluir sobre estos resultados hasta poder compararlos con sus pares no consumidores. Los cambios observados en el gasto de energía, hasta el momento han sido variables y de comportamiento opuesto, en respuesta al consumo agudo de fitocannabinoides, por lo que es necesario incrementar estas mediciones y evaluar el comportamiento global de los grupos de estudio.

El presente estudio puede generar conocimientos importantes sobre el efecto sistémico del consumo agudo de fitocannabinoides, con la intención de demostrar su posible importancia en la regulación del gasto energético y la homeostasis de la glucemia. Lo anterior para determinar su empleo futuro para el tratamiento de la obesidad y la DM2.

6 Agradecimientos

7 Referencias

1. Abranches, M. B., Esteves de Oliveira, F. C., Lopes da Conceição, L. y Gouveia, P. M. C. (2015). Obesity and diabetes: the link between adipose tissue dysfunction and glucose homeostasis. *Nutrition Research Reviews*, 28(2), 121-132. <https://doi.org/10.1017/S0954422415000098>.
2. American Diabetes Association. (2024). Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S5–S10. <https://doi.org/10.2337/dc24-SREV>.
3. Bermúdez-Silva, F. J. y Romero-Zerbo, S. Y. (2013). *Drug Testing and Analysis*. Wiley Journal, 6, 52-58. <https://doi.org/10.1002/dta.1594>
4. Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., et al. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, 227, 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
5. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Barquera S (2023). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2022. *Salud Pública de México*, 65(1), S238-S247.

6. Clark, T. M., Jones, J. M., Hall, A. G., Tabner, S. A. y Kmiec, R. L. (2018). Theoretical Explanation for Reduced Body Mass Index and Obesity Rates in Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res*, 3(1), 259–271. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0045>
7. ElSohly, M. A., Radwan, M. A., Gul, W., Chandra, S. y Galal, A. (2016), "Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States". *Biological Psychiatry*, 79(7), 613-619.
8. Jadoon, K. A., Ratcliffe, S. H., Barrett, D. A., Thomas, E. L., Stott, C., Bell, J. D., et al. (2016). Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabivarin on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care*, 10), 1777–86.
9. Jagannathan, R., Neves, J. S., Dorcely, B., Chung, S. T., Tamura, K., Rhee, M. y Bergman, M. (2020). The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 13, 3787–3805. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S246062>.
10. Jiang, J., Cai, X., Pan, Y., Du, X., Zhu, H., Yang, X., Zheng, et al. (2020). Relationship of obesity to adipose tissue insulin resistance. *BMJ Open Diab Res Care*, 8, e000741. doi:10.1136/bmjdr-2019-000741
11. Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Bryant, J. y Ngwa, W. (2021). The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(17), 9472. <https://doi.org/10.3390/ijms22179472>.
12. Martínez-Basila, A. (2023). Indicadores de obesidad, sensibilidad a la insulina y balance energético entre sujetos consumidores habituales de fitocannabinoides y sujetos no consumidores. [Tesis de Doctorado, Universidad Anáhuac.
13. Matias, I., Gonthier, M. P., Orlando, P., Martiadis, V., de Petrocellis, L., Cervino, C., et al. (2006). Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and β -pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(8), 3171–3180. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2679>.
14. Nagappan, A., Shin, J. y Jung, M. H. (2019). Role of cannabinoid receptor type 1 in insulin resistance and its biological implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2109. <https://doi.org/10.3390/ijms20092109>.
15. Rajavashisth, T. B., Shaheen, M., Norris, K. C., Pan, D., Sinha, S. K., Ortega, J., et al. (2012). Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: Cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *BMJ Open*, 2(1),1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000494>. Print 2012.
16. Romero-Zerbo, S. Y. y Bermúdez-Silva, F. J. (2014). Cannabinoids, eating behaviour, and energy homeostasis. *Drug Testing and Analysis*, 6(1–2), 52–58.
17. Watkins, B. A. y Kim, J. (2015). The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. *Front. Psychol, Sec. Eating Behavior*,5, 2014. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01506>
18. Woods, S.C., Cota, D. (2007). Endocannabinoids and Energy Homeostasis. In: Kushner, R.F., Bessesen, D.H. (eds) *Treatment of the Obese Patient. Contemporary Endocrinology*. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-400-1_3
19. Wondmkun, Y. T. (2020). *Diabetes Metab Syndr Obes*, 13, 3611–3616. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>

Tabla 1. Características de los sujetos consumidores habituales de cannabis.

Variable (n=7)	
Género (H/M)	1/6
Edad	23 (22-34)
IMC (kg/m ²)	25.23 ± 4.05
Masa muscular (%)	37 ± 4.57
Masa grasa (%)	22.6 ± 8.80
Grasa visceral (L)	1.9 (18-27)
Edad de inicio de consumo de cannabis	19 (18-27)
Años de consumo de cannabis	5 (2-8)
Vía de administración de cannabis	Porro=3; Extracto=1; Bong=2; Vape=1

Los datos se muestran como la media ± la desviación estándar para las variables de distribución normal y como mediana (mínimo-máximo) para el resto de las variables.

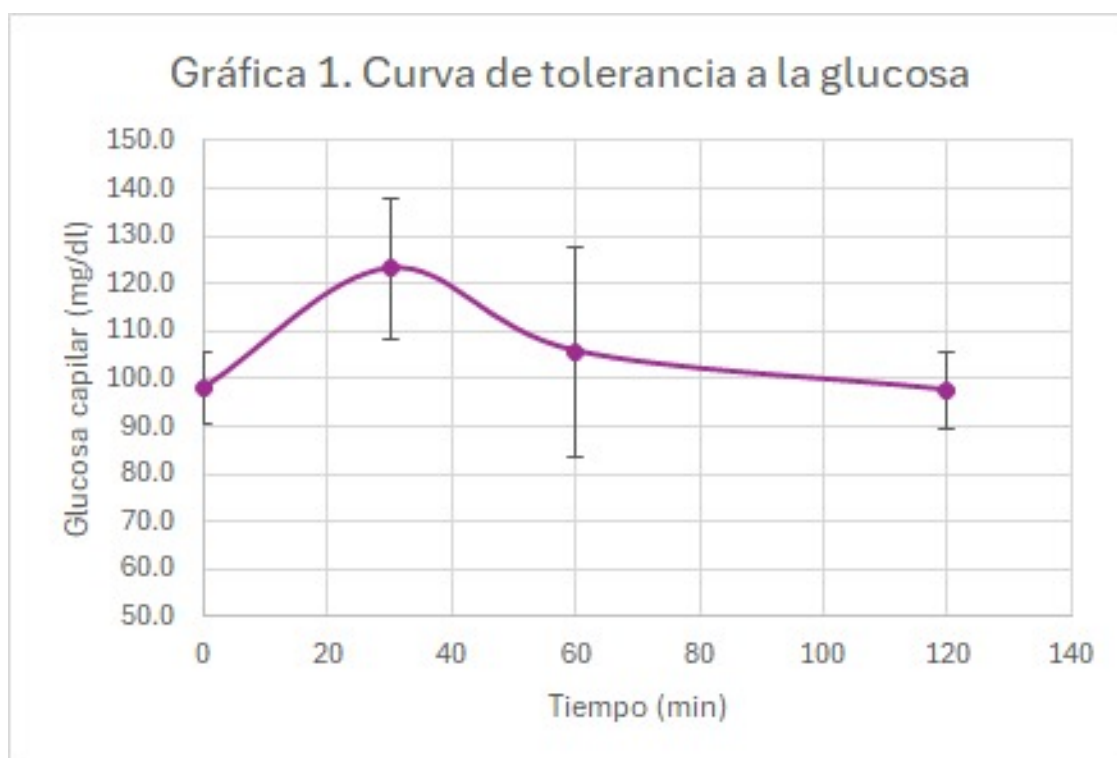


Figura 1. Se muestra la curva de tolerancia a la glucosa para el Grupo de sujetos consumidores de cannabis (n=7). Los datos se presentan como la media ± la desviación estándar para cada tiempo de medición. Descripción de la figura. Fuente. Elaboración propia.

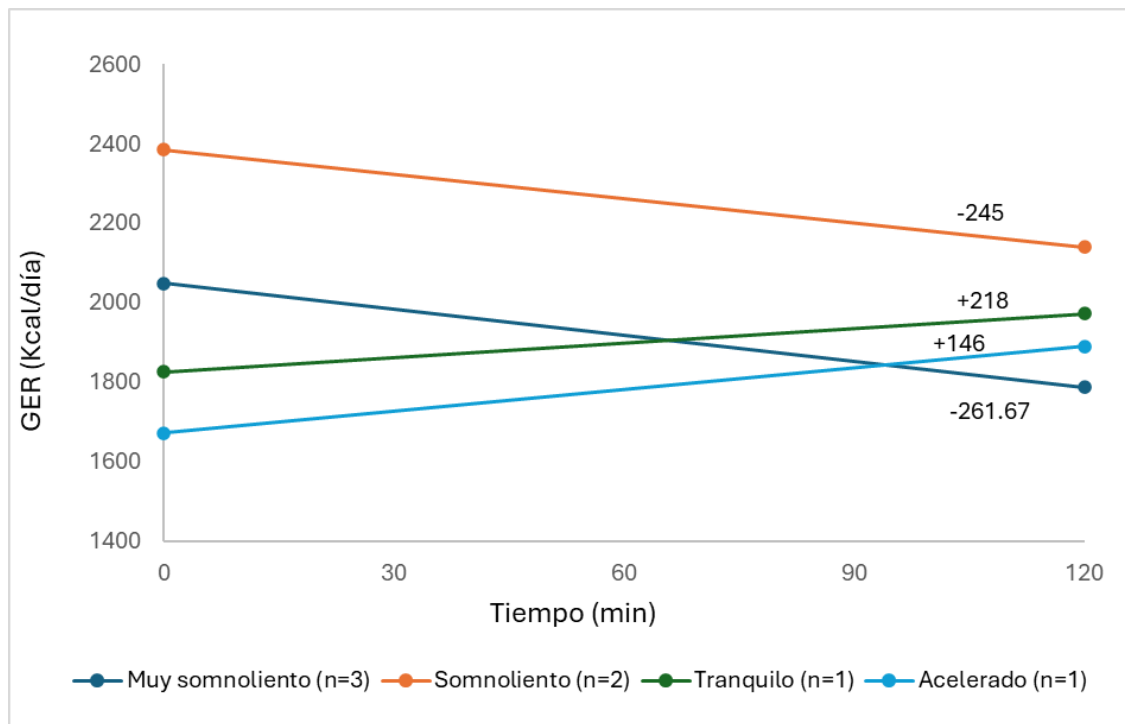


Figura 2. Se muestra el gasto de energía para el Grupo de sujetos consumidores de cannabis (n=7) antes y después del consumo agudo de la planta. Los datos se presentan estratificando a los sujetos en cuatro grupos, de acuerdo con el estado percibido posterior al consumo agudo de cannabis como: muy somnoliento, somnoliento, tranquilo y acelerado. Sobre las líneas se indica el cambio registrado del gasto de energía en Kcal/día, con signo positivo en caso de haberse presentado incremento y con signo negativo para representar la disminución de este. GER: gasto de energía medido en reposo. En condición basal (tiempo 0) y postprandial (120 min, posteriores a la ingesta de una carga de glucosa de 75 g). Fuente. Elaboración propia.