

2010 Octubre, 2(1): 1-

POSIBLE EFECTO DE LOS CANABINOIDES ENDÓGENOS Y EL RIMONABANT SOBRE LA INSULINORRESISTENCIA Y LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS β

Flores LE¹, Alzugaray ME¹, Suburo ÁM², Raschia MA¹, Del Zotto HH¹, García ME¹, Borelli MI¹, Maiztegui B¹, Madrid VG¹, Massa ML¹, Francini F¹, Gagliardino JJ¹

¹CENEXA-Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada- (UNLP-CCT La Plata-CONICET) Facultad de Ciencias Médicas. UNLP, La Plata.

²Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Buenos Aires.

e-mail: luislab3301@yahoo.com

Introducción

La obesidad se acompaña de insulinoresistencia (IR) y un aumento de la función celular β . La anandamida, endocanabinoide involucrado en la regulación del apetito, participaría también en el mecanismo de producción de dichas alteraciones. En consecuencia, se han desarrollado drogas que interactúan con sus receptores específicos (CB1 y CB2) que están siendo evaluadas para ser utilizadas en el tratamiento de la obesidad.

Objetivo

Estudiar el posible papel regulador del sistema canabinoide sobre la secreción de insulina y los cambios endocrino-metabólicos inducidos en ratas normales por una dieta rica en fructosa (DRF).

Métodos

Se extirpó el páncreas de ratas Wistar macho normales para estudiar la expresión de CB1 y CB2 (RT-PCR e inmunohistoquímica) y la secreción de insulina *in vitro* en islotes incubados con diferentes concentraciones de glucosa (3.3, 8.3 y 16.7 mM) y anandamida (0-200 μ M), ACEA (agonista CB1, 0-20 μ M) ó JWH (agonista CB2, 0-20 μ M). Por otro lado, se utilizaron ratas Wistar macho normales divididas en 4 grupos según la dieta recibida durante 21 días: Control (C): dieta estándar, Fructosa (F) dieta C más fructosa al 10% en el agua de bebida y otros dos grupos con las mismas dietas a las que se les agregó 2 mg/rata/día de Rimonabant, un antagonista CB1 (grupos CR y FR respectivamente). Al término del período de dieta, se midió la glucosa, insulina y triglicéridos séricos y se calculó el HOMA-IR en los 4 grupos.

Resultados

Por RT-PCR identificamos la expresión de ambos receptores en islotes pancreáticos normales y confirmamos la presencia (inmunohistoquímica) de los receptores CB1 en células α y CB2 en células β y δ . Anandamida a una concentración de 10 μ M aumentó significativamente la secreción de insulina *in vitro* en presencia de glucosa 8.3 mM (3.5 ± 1.0 vs. 7.4 ± 1.5 ; $p < 0.05$) mientras que a una concentración de 100 μ M estimuló la secreción en presencia de glucosa 16.7 mM (8.2 ± 0.7 vs. 10.8 ± 0.5 ng/isl/h; $p < 0.05$). Tanto ACEA como JWH aumentaron significativamente ($p < 0.05$) la secreción de insulina cuando se encontraban en una concentración 1 μ M en presencia de glucosa 16.7 mM (ACEA, 9.7 ± 0.6 vs. 11.8 ± 0.8 ng/isl/h y JWH 10.4 ± 0.7 vs. 15.1 ± 1.2 ng/isl/h) mientras que la disminuyeron a 20 μ M de ambos agonistas (ACEA 9.7 ± 0.6 vs. 6.8 ± 0.8 ng/isl/h, $p < 0.05$ y JWH 10.4 ± 0.7 vs. 6.2 ± 0.8 ng/isl/h, $p < 0.05$). La DRF aumentó ($p < 0.05$) el consumo diario de calorías, el peso corporal y los niveles séricos de glucosa, triglicéridos e insulina, así como el índice HOMA-IR. La presencia de Rimonabant en la dieta corrigió todos los parámetros ($p < 0.05$).

Conclusión

Los receptores CB1 y CB2 se expresan en los islotes pancreáticos con un patrón de distribución celular definido y modulan la secreción de insulina según la concentración de glucosa; el bloqueo del sistema canabinoide *in vivo* corrige la mayoría de las anomalías inducidas por la DRF

2010 Octubre, 2(1): 1-

	Incremento de peso (g/21 días)	Calorías (cal/rata/día)	Glucemia (mmol/L)	Insulinemia (μ U/ml)	HOMA-IR	Triglicéidos (mg/dl)
C	47.7 \pm 11.9	59.1 \pm 1.5	5.0 \pm 0.1	10.5 \pm 0.8	2.3 \pm 0.2	56.0 \pm 5.3
F	72.0 \pm 9.5	86.2 \pm 1.8	5.5 \pm 0.1	15.9 \pm 0.9	3.9 \pm 0.2	73.7 \pm 3.5
CR	34.3 \pm 1.8	55.1 \pm 2.9	4.9 \pm 0.2	8.1 \pm 0.9	1.8 \pm 0.2	58.7 \pm 4.2
FR	48.3 \pm 10.9	60.1 \pm 3.5	5.2 \pm 0.3	11.1 \pm 0.9	2.6 \pm 0.3	63.7 \pm 1.6