

Resistencia a leptina inducida por fructosa: ¿un camino rápido hacia la esteatosis hepática?

Mariano Ruiz-Gayo^a y Marisol Fernández-Alfonso^b

^aDepartamento de Farmacología, Tecnología y Desarrollo Farmacéutico. Facultad de Farmacia. Universidad CEU-San Pablo. Madrid. España.

^bInstituto Pluridisciplinar y Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Desde el descubrimiento de la leptina en 1994¹, se ha investigado exhaustivamente la implicación de esta hormona en la etiopatogenia de la obesidad. La leptina se sintetiza principalmente en los adipocitos del tejido adiposo blanco y su concentración plasmática depende de la cantidad de este tejido, razón por la que, en los individuos obesos o con sobrepeso, los valores plasmáticos de la hormona son proporcionales a la cantidad de grasa corporal². Habitualmente, se ha considerado que la hiperleptinemia era uno de los elementos causantes de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a la obesidad. Esta idea procede de trabajos iniciales que demostraron que la leptina tenía un efecto inhibitorio en la secreción pancreática de insulina³ y en la actividad lipogénica del tejido adiposo blanco⁴. Este concepto se ha superado hace tiempo y en la actualidad se considera que la hiperleptinemia forma parte de los mecanismos adaptativos que el organismo pone en marcha para prevenir las alteraciones metabólicas ligadas al sobrepeso y, en último término, al desarrollo de obesidad. En este sentido, son fundamentales los trabajos del laboratorio de Unger⁵⁻⁷, que demuestran que la hiperleptinemia estimula el metabolismo de los ácidos grasos en los tejidos no adiposos, sobre todo en el páncreas, en el músculo esquelético, en el corazón y en el hígado, y que previene el deterioro de la función pancreática, la aparición de resistencia a la insulina en el músculo esquelético y la esteatosis cardíaca y hepática, respectivamente. Por todo esto, parece conveniente revisar la creencia de que la hiperleptinemia es una condición de-

letérea. En realidad, a corto plazo, la hiperleptinemia es beneficiosa y el problema aparece cuando se desarrolla resistencia a la leptina como consecuencia de una hiperleptinemia a medio o largo plazo.

La leptina actúa en el ámbito central y periférico con la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. En el hipotálamo, la leptina aumenta el tono simpático y, en consecuencia, la lipólisis en tejido adiposo blanco y la β -oxidación en tejidos oxidativos⁸. En el ámbito periférico, de forma coordinada con la insulina, la leptina regula el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos⁹.

La resistencia a la leptina, al igual que ocurre con la resistencia a la insulina, no afecta de forma simultánea a todos los órganos y tejidos por igual, sino que aparece de forma gradual. En modelos de obesidad inducida por una dieta rica en grasas, la resistencia a la leptina se manifiesta inicialmente en el hipotálamo¹⁰. Este tipo de resistencia central puede justificar una alteración en los patrones de ingesta (hiperfagia) y una disminución del tono simpático, que pueden contribuir al aumento de los depósitos de grasa en tejido adiposo. Sin embargo, en este mismo modelo, la resistencia a leptina en tejidos periféricos, como el corazón¹¹, se desarrolla más lentamente. En estos tejidos, la hiperleptinemia facilita un metabolismo adecuado de los ácidos grasos e impide la esteatosis.

El trabajo de Vilà et al¹² en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS aporta una nueva perspectiva del concepto de resistencia a la leptina. En este trabajo, los autores describen la aparición de resistencia a esta hormona en un modelo de rata alimentada durante 14 días con una dieta rica en fructosa, que da lugar a una desensibilización de la ruta de señalización intracelular del receptor de leptina y que va acompañada de esteatosis hepática. En dicho trabajo, es interesante

Correspondencia: Dra. M.S. Fernández-Alfonso.
Instituto Pluridisciplinar.
Juan XXIII, 1. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: marisolf@farm.ucm.es

destacar varias novedades. En primer lugar, se detecta una resistencia hepática a la leptina, que aparentemente no va acompañada de resistencia central. En segundo lugar, esta resistencia no está asociada a un aumento de peso, ni a una hiperleptinemia grave.

El trabajo de Vilà et al¹² incide en los problemas metabólicos asociados al consumo elevado de fructosa, derivado de la ingesta de bebidas con alto contenido en este monosacárido, y de la recomendación de utilizarlo como edulcorante en sustitución de sacarosa. En ese mismo sentido, acaba de publicarse recientemente un trabajo en el que se demuestra que ratas alimentadas con fructosa durante 6 meses desarrollan resistencia a la leptina no acompañada de aumento de peso ni de leptina plasmática¹³. La consecuencia de esta resistencia es que, cuando a estos animales se administra una dieta rica en grasa, duplican la ganancia de peso mostrada por los animales no alimentados previamente con fructosa.

Los resultados de Vilà et al¹² demuestran que, a diferencia de la resistencia a la leptina inducida por dietas ricas en grasas, la resistencia derivada del consumo de fructosa se produce de forma mucho más rápida y es capaz de causar daño hepático de forma temprana. Además, estos resultados indican que la asociación de dietas ricas en grasas a una ingesta elevada de fructosa puede acelerar el desarrollo de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Queda por elucidar el mecanismo por el cual la fructosa es capaz de inducir resistencia a leptina sin elevar las concentraciones plasmáticas

de esta hormona y cómo afecta a la respuesta hepática a la insulina.

Bibliografía

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
2. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med*. 1996;2:589-93.
3. Zhao AŽ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest*. 1998; 102:869-73.
4. Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1997; 272:10585-93.
5. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144:5159-65.
6. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. *Cell*. 2004;117:145-6.
7. Unger RH. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. *Hypertension*. 2005;45:1031-4.
8. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415:339-43.
9. Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, et al. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2006;4: 291-302.
10. Münzberg H, Flier JS, Bjørbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology*. 2004;145:4880-9.
11. Tschöp MH, Hui DY, Horvath TL. Diet-induced leptin resistance: the heart of the matter. *Endocrinology*. 2007;148:921-3.
12. Vilà L, Roglans N, Alegret M, Laguna JC. Resistencia a la leptina: eje MAPK-AMPK y fosforilación de STAT-3 en Ser⁷²⁷ en rata alimentada con fructosa. *Clin Invest Arterioscl*. 2008;20:223-32.
13. Shapiro A, Mu W, Roncal CA, Cheng KY, Johnson RJ, Scarpace PJ. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Aug 13. En prensa.