

Leptina y lipotoxicidad

J. Sillero F. de Cañete

El término lipotoxicidad obviamente alude a la acción injuriente producida por el depósito de grasa en células y tejidos. Puede considerarse un sucesor de acepciones tales como infiltración y degeneración grasa, de uso más clásico. Ahora bien: está claro que tal toxicidad no se ejerce sobre los adipocitos, ya que son el almacén natural de lípidos, en especial grasas neutras (triacilglicérolas); en cambio, sí que puede contemplarse el daño inducido en células no adipocitarias de órganos y tejidos diversos (1). Estas últimas contienen habitualmente una pequeña reserva de ácidos grasos de cadena larga, con un doble destino fisiológico: generar bicapas de fosfolípidos que se integran como componente estructural esencial en membranas celulares, y constituir fosfolípidos mensajeros para la transmisión de señales intracelulares.

Un defecto o exceso en la dotación de grasa de las células no adiposas puede ser desde luego nocivo: el defecto o lipopenia —por ejemplo, en casos de severa restricción calórica—, porque esas funciones biológicas fundamentales no pueden cumplirse y comprometen la vida de la célula; el exceso o esteatosis, porque como veremos más adelante puede procurar lipotoxicidad que incluso conduzca a muerte celular, lipopoptosis (2).

Contemplemos ahora cómo se regula el depósito de grasa en el organismo, de manera que la grasa de reserva o almacén de triglicéridos se mantenga primordialmente en el tejido adipocitario. Es justo en este punto en donde interviene la leptina (3), una hormona ya bien conocida, fabricada en los propios adipocitos. Desde luego, el concepto del tejido

adiposo como un órgano pasivo que recibe grasas o las moviliza según las necesidades demandan, dista de lo que hoy se concibe como realidad. No menos de 17 péptidos se reconocen ya originados en los adipocitos: leptina en primer lugar, luego adiponectina (factor de sensibilización a insulina); UCP-2 (proteína para el desacoplamiento energético), etc. (4).

Inicialmente, el papel asignado a leptina fue el de controladora del depósito graso en virtud de su capacidad anorexianta y reguladora de la termogénesis a través de su influencia sobre centros hipotalámicos. Sin negar desde luego este rol, parece que se trata de una visión corta de sus posibilidades, teniendo en cuenta que sus elevaciones por encima de los 10 ng/ml (habituales en ratas obesas) no atraviesan la barrera hematoencefálica y por tanto es lógico pensar que tengan alguna otra misión (5). Por lo demás, la leptina resulta incapaz de prevenir la obesidad en roedores (6) y también en humanos que se hacen obesos (a base de dietas de alto contenido graso o hidrocarbonado), pese a alcanzar niveles plasmáticos muy elevados ya desde las primeras 24 horas de la sobrealimentación (7).

La tesis defendida por Unger (8) entre otros supone que la leptina es una hormona antiesteatosis, que tiene por función principal proteger las células no adiposas de un acúmulo graso excesivo. Mientras que en ratas normales sometidas a una dieta de alto contenido graso (60%) el aumento del tenor plasmático de leptina mantiene a páncreas, hígado, miocardio y músculo esquelético con mínimas elevaciones del depósito graso en sus células parenquimatosas, en otros roedores carentes de leptina o de sus receptores funcionantes la esteatosis surge en forma significativa en esos órganos, incluso con dietas que aportan grasa en cantidades morigeradas (6%) (2). Si a ratas Zucker diabéticas obesas (ZDF) carentes del gen del receptor leptínico se les transfiere en el hígado usando como vehículo un adenovirus, este órgano queda protegido de la esteatosis pero no los restantes. Tales datos procedentes de animales de experimentación parecen extrapolables al humano, aunque todavía no se hayan comprobado en él de forma irrefutable.

Podemos elucubrar ahora cómo la grasa no adipocitaria genera daño tisular. Cabe considerar tres estadios sucesivos: esteatosis, lipotoxicidad y lipoapoptosis.

La deposición de grasa neutra es en sí poco tóxica, y la célula no adiposa así cargada se mantiene generalmente apta por mucho tiempo. Hoy vemos con frecuencia mediante técnicas de imagen y por biopsia esteatosis hepáticas significativas en obesos y diabéticos, sin aparente disfunción subsecuente (8). Pero pasado el tiempo, y quizá como consecuencia de una ulterior falta de respuesta a leptina, esa grasa neutra en cuantía creciente tiende a hidrolizarse y dejar libres ácidos grasos, que en buena parte no siguen la habitual vía de la oxidación y transformación final en energía (ATP) y calor. Esa vía oxidativa fisiológica incluye el factor de transcripción peroxisomal PPAR- α , además de las enzimas oxidantes CPT-1 (carnitín-palmitoil transferasa) y ACO (9) (10). Cuando la influencia de la leptina desaparece (ya sea por carencia inicial o por agotamiento), se produce un predominio del factor de transcripción PPAR- γ , con la subsiguiente activación de enzimas lipogénicas (en predominio sobre las lipolíticas), entre las que resulta clave la conocida como ACC-2 (acetil-CoA carboxilasa 2) que cataliza la formación de malonil-coenzima A, capaz de inhibir la oxidación lipídica al suprimir la actividad de CPT-1 (11). De la anterior consideración bioquímica se deduce que una delección o inhibición de ACC-2 tendrá por consecuencia una menor cuantía de malonil-coenzima A y por tanto una activación de los ácidos grasos, benéfica al reducir la peligrosa carga lipídica (12).

¿Qué ocurre por tanto cuando la vía oxidativa endocelular de los ácidos grasos queda inhibida o rebasada? El destino de tales ácidos es una vía no oxidativa, cuya enzima inicial puede ser la SPT (serina-palmitoil transferasa) (13), que permite la conjugación del aminoácido serina con el ácido palmítico, formando de este modo dihidroesfingosina que conduce los ácidos grasos hacia la biosíntesis de ceramida. La ceramida daña perse y por estimular la sintetasa del óxido nítrico inducida (no constitutiva o iNOS), que procura un incremento de NO responsable de apoptosis celular (14): podemos entonces apropiadamente hablar de li-poapoptosis.

Esta consecuencia de hechos se ha comprobado (al menos en animales de experiencia) en dos tejidos: islotes pancreáticos y miocardio. En los primeros, la sobrecarga grasa conlleva inicialmente un incremento de la masa de células beta, de manera que se produce en el animal en cuestión una situación de hiperinsulinismo. Este hiperinsulinismo permite en principio mantener un control eficiente del perfil glicémico.

venciendo la resistencia a esta hormona que la sobrecarga grasa del músculo procura. Así, aún con todos los inconvenientes del hiperinsulinismo, el roedor en cuestión no se convierte en diabético. Pero conforme este estado se prolonga y progresa, las células engrasadas se deterioran, apareciendo en ellas severas alteraciones mitocondriales y de su ADN que anuncian un incremento de la apoptosis y el inevitable fracaso glucorregulador (15).

La enfermedad cardíaca lipotóxica se significa por su parte a través de una disminución de la contractilidad miocárdica, un inotropismo negativo que puede evidenciarse ecocardiográficamente así como mediante la comprobación histopatológica de los estigmas proapoptóticos señalados (16).

¿Cuál es el trasunto de la lipotoxicidad en el hombre? Dejando a un lado el capítulo de las lipodistrofias (sean éstas de carácter congénito o fruto indeseado de fármacos, caso de ciertas antiproteasas frente al VIH), caracterizadas por una flagrante hipoactividad de la leptina, la condición más frecuente de lipotoxicidad es el conocido síndrome metabólico (17) de los pacientes con obesidad inducida por un aporte calórico excesivo en su dieta. En esta situación, cada vez más frecuente, se aprecia una fase de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina que luego va seguido de franca diabetes, a la que se asocia una patología vascular en la que destaca la hipertensión con todas sus consecuencias.

Ya hemos mencionado antes el depósito de grasa en el hígado del obeso y diabético, que da lugar a una esteatosis hepática simple primero y esteatohepatitis (8) después, con elevación de enzimas citolíticas (hipertransaminasemia) fruto de la apoptosis acrecida y con posibilidad de ulterior crecimiento del tejido fibroso y cirrosis en último término.

De acuerdo con este concepto, la letalidad intrínseca que la lipotoxicidad engendra demanda su prevención. En teoría, el modo más lógico y rentable en el humano estriba en una modificación drástica de la dieta, que ha de aportar menos grasa y calorías. De otro lado, se ha observado que cuando la diabetes se trata con los nuevos fármacos del tipo tiazolidín-diona (18) (troglitazona, p.e.) decrece la expresión de serina-palmitoil transferasa y consiguientemente la formación de ceramida, previniéndose la apoptosis. También es posible frenar esta última con el concurso de los inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS), aunque estas últimas medidas deben sopesarse cuidadosamente, en

atención al papel protector múltiple que NO tiene en nuestra economía.

Si se tiene en cuenta el carácter cuasi-epidémico de la obesidad en el presente y en general del sobrepeso en las sociedades occidentales (en los EE.UU. se habla ya de una hiperponderosis en uno de cada dos adultos), la lucha contra la lipotoxicidad y la protección de las células no adipocitarias frente a la sobrecarga grasa se convierte en un problema sanitario de primer orden. ◀

Referencias bibliográficas

1. UNGER, RH.: «Lipotoxic diseases». *Annu. Rev. Med.* 2002. 53:319-336.
2. UNDER, RH.; ORCI, L.: «Diseases of liporegulation: new perspective on obesity related disorders». *Faseb J.* 2001. 15:312-321.
3. UNDER, RH.: «Leptin physiology: a second look». *Regul. Pep.* 2000. 92:87-95.
4. AHIMA, RS.; FLIER, JS.: «Adipose tissue as an endocrine organ». *Trans. Endocrinol. Metab.* 2000. 11:327-332.
5. WANZ, Z-W.; ZHOU, Y-T.; KAKUMA, T. et al.: «Comparing the hypothalamic and estrahypothalamic actions of endogenous hyperleptinemia». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 96:100373-78.
6. SURWIT, RS.; EDWARDS, CL.; MURTHY, S.; PETERS, AE.: «Transient effects of long-term leptin supplementation in the prevention of diet-induced obesity in mice». *Diabetes.* 2000. 49:1203-1208.
7. LEE, Y.; WANG, H-Y.; KAKUMA, T. et al.: «Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia». *J. Biol. Chem.* 2001. 276:5629-5635.
8. SILLERO, J.M.: «Obesidad. Un azote y sus remedios». *Sem. Méd.* 2002. 2.
9. BERGER, J.; MOLLER, DE.: «The mechanisms of action of PPARs». *Annu. Rev. Med.* 2002. 53:409-435.
10. KLEVER, SA.; FORMAN, BM.; BLUMBERG, B. et al.: «Differential expression and activation of a family of murine peroxidome proliferator-activated receptors». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. 91:7355-7359.
11. MCCARRY, JD.; MANNAERTS, GP.; FOSTER, DW.: «A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis». *J. Clin. Invest.* 1977. 60:265-270.
12. ABU-ELHEIGA, L.; MATZUK, MM.; ABO-HASHEMA, KAH.; WAKIL, SJ.: «Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase-2». *Science.* 2001. 291:2613-2616.
13. WEISS, B.; STOFFEL, W.: «Human and murine serine-palmitoyl-CoA transferase: cloning, expression and characterization of the key enzyme in sphingolipids synthesis». *Eur. J. Biochem.* 1997. 249:239-247.
14. SHIMABUKURO, M.; OHNEDA, M.; LEE, Y.; UNGER, RH.: «Role of nitric oxide in obesity β -cell disease». *J. Clin. Invest.* 1997. 100:290-295.
15. MILBURN, JL.; HIROSE, H.; LEE YH. et al.: «Pancreatic β -cell in obesity: evidence for induction of functional, morphologic and metabolic abnormalities by increased long-chain fatty acids». *J. Biol. Chem.* 1995. 270:325-334.
16. ZHOU, Y-T.; GRAYBURN, P.; KARIM, A. et al.: «Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. 97:1784-1879.
17. REAVEN, GM.: «Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition». *Annu. Rev. Med.* 1993. 44:121-131.
18. HIGA, M.; ZHOU, Y-T.; RAVAZZOLA, M. et al.: «Troglitazone prevents mitochondrial alterations, β -cell destruction and diabetes in obese prediabetic rats». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 11513-18.