

## EFECTO DE LA INTERVENCIÓN TEMPRANA EN LA ACTIVACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL INDUCIDA POR EL CONSUMO DE DIETAS RICAS EN SACAROSA

### *EFFECT OF EARLY INTERVENTION ON THE ACTIVATION OF THE HIPOTALAMO-HIPOFISO-ADRENAL AXIS INDUCED BY THE CONSUMPTION OF SUCROSE RICH DIETS*

La prevalencia creciente del síndrome metabólico (SM) se asocia, entre otros factores, a cambios en el estilo de vida y al consumo de dietas inadecuadas<sup>1</sup>. Diversos estudios indicaron que la ingesta de un exceso de fructosa o sacarosa puede generar SM<sup>2-3</sup>.

El desarrollo de insulinoresistencia (IR) se ha relacionado con la generación de estrés oxidativo, la producción de citoquinas proinflamatorias, la inducción de una respuesta de fase aguda y la activación de los macrófagos. Tanto las citoquinas como las especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) pueden afectar la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA)<sup>4-5</sup>.

En ese sentido, Cymeryng CB y colaboradores demostraron que la alimentación de roedores con dietas ricas en sacarosa (DRS) determina el desarrollo de IR y cambios en la actividad del eje HHA<sup>6,7</sup>. Luego de siete semanas de tratamiento, detectaron un aumento en los niveles circulantes de glucocorticoides (GCs), que correlacionó con la respuesta alterada a la insulina<sup>8</sup>.

Diversos estudios demostraron los efectos beneficiosos de la suplementación dietaria con micronutrientes con propiedades antioxidantes. En este trabajo, Cymeryng CB y colaboradores evaluaron los efectos de tratamientos antioxidantes con ácido  $\alpha$ -lipoico (o tióctico -AL) y/o melatonina (5 metoxi-N-acetilriptamina) sobre la activación temprana del eje HHA en el modelo animal de IR consecuente a DRS. Los resultados sugieren que la sobrecarga metabólica impuesta sobre la adenohipófisis por la administración de una DRS genera estrés oxidativo e inflamación en el tejido, atracción y estimulación

de macrófagos para producir citoquinas, que a su vez impactan en la producción de proopiomelanocortina (POMC) y de hormona adrenocorticotropa (ACTH, por sus siglas en inglés)<sup>9</sup>. El tratamiento antioxidante evitó los cambios en los parámetros de estrés oxidativo e inflamación y, en particular, la administración de melatonina también normalizó la actividad del eje HHA.

Este relevante estudio analiza los efectos beneficiosos de ambas moléculas antioxidantes sobre la función hipofisaria en ratas alimentadas con DRS al actuar sobre el estrés oxidativo y la inflamación implicados en la desregulación del eje HHA. Se destaca que la melatonina constituiría una opción terapéutica adecuada para atenuar los efectos metabólicos de la sobreproducción de glucocorticoides al prevenir la disfunción del eje HHA inducida por la dieta.

Este trabajo tiene un impacto funcional y traslacional dado que los antioxidantes suelen administrarse en forma complementaria a las terapias clásicas para la prevención o tratamiento de complicaciones diabéticas como la neuropatía, nefropatía y cardiomiopatías diabéticas<sup>10</sup>.

**Dra. Gloria Edith Cerrone**

*Profesora adjunta Cátedra de Genética,  
Facultad de Farmacia y Bioquímica,  
Laboratorio de Diabetes y Metabolismo,  
Instituto de Inmunología, Genética y  
Metabolismo (INIGEM, UBA-CONICET),  
Facultad de Farmacia y Bioquímica,  
Hospital de Clínicas "José de San Martín",  
Universidad de Buenos Aires*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865):782-787.
2. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(5):E685-94.
3. Dornas WC, de Lima WG, Pedrosa ML, Silva ME. Health implications of high-fructose intake and current research. *Adv Nutr* 2015; 6(6):729-737.
4. Kariagina A, Romanenko D, Ren SG, Chesnokova V. Hypothalamic-pituitary cytokine network. *Endocrinology* 2004;145(1):104-12.
5. Chesnokova V, Melmed S, Angeles CL, Angeles L. Minireview: neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules. *Endocrinology* 2002; 143(5):1571-4.
6. Martínez-Calejman C, Di Gruccio JM, Mercau ME, Repetto EM, Astort F, Sánchez R, Pandolfi M, Berg G, Schreier L, Arias P, Cymeryng CB. Insulin sensitization with a peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist prevents adrenocortical lipid infiltration and secretory changes induced by a high-sucrose diet. *J Endocrinol* 2012; 214(3):267-76.
7. Mercau ME, Repetto EM, Pérez MN, Martínez-Calejman C, Sánchez-Puch S, Finkielstein CV, Cymeryng CB. Moderate exercise prevents functional remodeling of the anterior pituitary gland in diet-induced insulin resistance in rats: role of oxidative stress and autophagy. *Endocrinology* 2016;157(3):1135-1145.
8. Martínez-Calejman C, Di Gruccio JM, Mercau ME, Repetto EM, Astort F, Sánchez R, Pandolfi M, Berg G, Schreier L, Arias P, Cymeryng CB. Insulin sensitization with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist prevents adrenocortical lipid infiltration and secretory changes induced by a high-sucrose diet. *J Endocrinol* 2012; 214(3):267-276.
9. Mercau ME, Calanni JS, Aranda ML, Caldarelli LJ, Rosenstein RE, Repetto EM, Cymeryng CB. Melatonin prevents early pituitary dysfunction induced by sucrose-rich diets. *J Pineal Res* 2019; 66(2):e12545.
10. Uskoković A, Dinić S, Grdović N, Jovanović JA, Vidaković M, Poznanovic G, Mihailovic M. Beneficial effects of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetes- and drug-induced liver injury. *Arch Biol Sci* 2018; 7(4). Doi:10.2298/ABS180503023U.