

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVIII, Número 2; 2016 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leptina y artritis reumatoide, influencia de esta adipocina en la enfermedad

Leptin and rheumatoid arthritis, influence of this adipokine in the disease

José Antonio de Jesús Batún Garrido ^I, Marisol Salas Magaña ^{II}

^I Residente de Cuarto año de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez. Villahermosa. Tabasco, México.

^{II} Estudiante de Maestría en Ciencias Biomédicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Villahermosa. Tabasco, México.

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria, en cuya fisiopatología participan tanto factores ambientales como genéticos, teniendo como principales citocinas involucradas la interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral. Los pacientes con artritis reumatoide tienen hasta 2 a 3 veces mayor riesgo cardiovascular que la población en general, este riesgo es equiparable al de los pacientes con diabetes mellitus. Este aumento en la morbilidad cardiovascular se explica tanto por una mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, como por factores de riesgo no tradicionales. La obesidad o el exceso de tejido adiposo es un factor de riesgo que puede influir en el aumento del riesgo cardiovascular, esto debido a una mala regulación metabólica, aumento de la hipertensión arterial, dislipidemia, ácidos grasos libres circulantes y a la producción de citocinas. Últimamente ha surgido un amplio interés en estudiar la relación entre la artritis reumatoide y las adipocinas, sin embargo los resultados han sido heterogéneos, debido a la poca homogeneidad en los grupos de estudio. El objetivo de la siguiente revisión es hablar acerca de la influencia que tiene la leptina en la artritis reumatoide, en su fisiopatología, en la actividad de la enfermedad y en el aumento del riesgo cardiovascular.

Palabras Clave: Artritis reumatoide; Leptina; Inflamación; Riesgo Cardiovascular.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an inflammatory autoimmune disease which physiopathology both an environmental and genetic factors are involved, having as main cytokines involved the interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor. Patients with rheumatoid arthritis have up to 2 - 3 times higher cardiovascular risk than the overall population, this risk is comparable to that of

patients with diabetes mellitus. This increase in cardiovascular morbidity is explained by a higher prevalence of traditional risk factors, as well as non-traditional risk factors. Obesity or excessive fat tissue is a risk factor that can influence the increased cardiovascular risk, this due to poor metabolic regulation, increased blood pressure, dyslipidemia, free fatty acids circulating and cytokine production. Lately has emerged a broad interest in studying the relationship between rheumatoid arthritis and adipokines, however the results have been heterogeneous, due to the lack of homogeneity in the study groups. The aim of the following review is to talk about the influence of leptin in rheumatoid arthritis, in its pathophysiology, in the disease activity and in the increased cardiovascular risk.

Keywords: Rheumatoid arthritis; leptin; inflammation; cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica, inflamatoria, crónica, la cual se caracteriza por el compromiso de la sinovial con inflamación e hiperplasia, producción de anticuerpos como son el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (APCC), presentando destrucción del cartílago y hueso, así como afectación sistémica principalmente de tipo cardiovascular y pulmonar.^{1,2}

Con el descubrimiento de la leptina en 1994^{3,4} se establece un nuevo enfoque para el estudio del adipocito, considerándolo como un tejido con funciones endocrinas, autocrinas y paracrinas, más allá de su papel en la regulación energética y de almacenamiento de lípidos.⁵

El tejido adiposo es responsable de la producción de más de 50 factores conocidos como adipocinas, las cuales participan regulando un gran número de procesos fisiológicos como son la secreción de insulina, las funciones endocrinas, reproductivas, la formación ósea, la homeostasia energética, la angiogénesis, la inflamación y la inmunidad.^{6,7}

El adipocito puede liberar a la circulación sustancias pro-inflamatorias y pro-aterogénicas como son el factor de necrosis tumoral (TNF), la proteína quimioatrayente de monocitos 1, factor de crecimiento nervioso, visfalina, resistina, omentina, interleucina(IL)-1, activador del plasminógeno y angiotensinógeno, así como citocinas con propiedades anti-inflamatorias y anti-aterogénicas como la adiponectina y la adrenomodulina.⁸

La leptina es una hormona peptídica de 16 kDa, es el producto del gen ob (obese), producida principalmente por el adipocito, participa en la inducción de factores anorexigénicos y en la supresión de neuropéptidos orexigénicos con lo cual disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el consumo energético⁹. Forma parte de las citosinas de tipo I, con una estructura semejante a la IL-2, IL-6 y del factor estimulante de colonias de granulocitos¹⁰. Los

valores de leptina están directamente relacionados con el índice de masa corporal (IMC)¹¹, de igual manera las concentraciones de leptina se ven afectadas por el género siendo más altas en las mujeres que en los hombres, incluso después de un ajuste al IMC, esto se debe a que su síntesis es inhibida por la testosterona y estimulada por las hormonas sexuales ováricas. Otros factores que influyen en las concentraciones de esta hormona son los niveles de insulina, el estado energético, metabólico y mediadores inflamatorios como el TNF y la IL-1.^{7,12}

Características biológicas de la leptina

Hacia finales de 1944 con la clonación del gen de ob, ubicado en el cromosoma 7q31 humano y en el 6 murino, se pudo conocer la proteína que codifica, a la cual se le denominó proteína OB o leptina, del vocablo griego leptos que significa delgado.³

La leptina emplea un receptor específico, el cual fue descubierto a finales de 1995, nombrado receptor de la proteína OB (OB-R) localizado en el cromosoma 1p31,¹³ el cual es codificado por el gen db o gen de la diabetes,¹⁴ y tiene tres isoformas diferentes en función de la longitud de su dominio intracelular, denominándose larga (OB-Rb), corta (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd y OB-Rf) y la soluble (OB-Re).¹⁵ El receptor OB-Rb se ha hallado en diferentes tipos de células entre las cuales se encuentran los macrófagos, las células T, los linfocitos citolíticos naturales (NK), células polimorfonucleares, neuronas y células epiteliales intestinales.^{16,17} Así mismo se ha detectado la expresión del receptor de la leptina en múltiples tejidos como son el encéfalo, el plexo coroideo, el adipocito, los pulmones, el hígado, los riñones, el corazón, músculo esquelético, el estómago, el intestino delgado, el páncreas, los ovarios, los testículos, el bazo, entre otros.¹⁸

Los receptores de la superfamilia de citocinas tipo I y II, se une a interferones, la mayoría a interleucinas y a factores estimulantes de colonias,¹⁹ todas utilizan el mecanismo de transducción de señales por medio de la vía JAK (Janus

Cinasa) STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción).

De las seis isoformas que existen de OB-R, únicamente OB-Rb contiene el segmento intracelular para la activación de cinasas, contiene una región Box que permite la activación de señal intracelular mediante el sistema JAK-STAT3, que posteriormente activa a JAK2, produciendo una autofosforilación del complejo OB-Rb-JAK2, fosforilando los dominios SH2, los cuales después de esto funcionan como reguladores transcripcionales. La unión de la leptina a su receptor OB, produce una dimerización y posterior unión a las JAK, que fosforilan los residuos de tirosina, los cuales son reconocidos por las proteínas STAT3, con lo cual se activa la transcripción de determinados genes diana en el núcleo celular.¹⁹ De igual manera la unión de la leptina a su receptor promueve la activación de las señales mediadas por las proteínas cinasas activadoras de mitogeno (MAPK's), p38, las cinasas reguladoras de la señal extracelular, las cuales traen como resultado la activación del STAT3 y la formación del complejo STAT3-C-Jun, produciendo así citosinas pro-inflamatorias como son el TNF, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12.^{20,21}

La secreción de la leptina se hace a manera de pulsos semejantes a los de la prolactina, la hormona estimulante de la tiroides, los ácidos grasos libres y la melatonina e inversamente a los pulsos de la hormona adrenocorticotropa y cortisol. Presenta una disminución en su concentración durante el ayuno y un incremento con la insulina, glucocorticoides, TNF. La secreción tiene su pico por las mañanas y su nadir por la tarde.²²

Etiología y fisiopatología de la artritis reumatoide

La etiología de la AR no es del todo clara, siendo su patogenia parcialmente conocida, se sabe que intervienen tanto factores genéticos como ambientales, y esta interacción determina el desarrollo de la enfermedad.

Se han observado en estudios en gemelos concordancias de 15-30 % en gemelos monocigóticos y un 5 % en gemelos dicigóticos.²³ Se ha comprobado una asociación entre la AR y la región 6p21 citogenética que codifica el antígeno leucocitario humano (HLA), siendo los locus DRB1 alelos *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001, *1402, este grupo de HLA clase II se denomina epítipo compartido, el cual tiene una secuencia que lo distingue compuesta por 5 aminoácidos QKRAA (Gln-Lis-Arg-Ala-Ala), es responsable del 40% del componente genético de la AR, incrementando no solo el riesgo de padecer la enfermedad con serología positiva (FR y APCC), sino que también se asocia con factores ambientales como el tabaco, peor pronóstico con

mayor grado de destrucción articular y presencia de manifestaciones extra-articulares, sobre todo cuando el epítipo compartido se encuentra dentro de los alelos HLA-DRB1*04, especialmente alelo *0401.²⁴⁻²⁶

De igual manera se han identificado otros polimorfismos genéticos que participan en el desarrollo de la AR, entre los que se encuentra el PTPN22 (variante funcional de la proteína intracelular de la tirosina fosfatasa N22) presente en el cromosoma 1p13, implicado en la regulación de umbral de activación de los linfocitos, la cual se ha observado que duplica el riesgo de AR seropositiva en heterocigotas y lo cuadruplica en homocigotas, esto identificado principalmente en población canadiense.^{27,28}

Otros son el locus TRAF1/C5 (TRAF1: factor de necrosis tumoral-receptor asociado al factor 1; C5: componente del complemento 5) localizado en el cromosoma 9, la cual codifica una proteína intracelular que media en la señal de transducción a través de los receptores 1 y 2 del TNF y del linfocito CD40, aumenta el riesgo de padecer AR con APCC positivos.^{29,30}

El gen p53 localizado en el cromosoma 17p13, cuya mutación perpetúa la AR, en condiciones normales el p53 es un supresor tumoral y conlleva a la apoptosis, de tal manera que una mutación trae como resultado que la apoptosis no se lleve a cabo y la célula se continúe reproduciendo, por lo que podría asociarse en la AR con la formación del pannus, la destrucción progresiva del cartílago y el hueso.³¹

Con lo que respecta a las infecciones y al desarrollo de AR, se ha observado asociación como el citomegalovirus, especies de Proteus, Epstein-Barr y Escherichia coli, al encontrar serologías positivas o su presencia en líquido sinovial en pacientes con AR, basados principalmente en mecanismos de mimetismo molecular o bien en la formación de complejos inmunes durante la infección que pueden desencadenar la inducción de FR, sin embargo su participación en la etiología de la AR es controvertida.³²

Los pacientes con AR presentan el doble de periodontitis secundaria a Porphyromonas gingivalis que la población en general, este agente es capaz de expresar la enzima peptidilarginina-deiminasa, capaz de promover citrulinación de proteínas, produciendo inflamación crónica con elevación de citocinas pro-inflamatorias y TNF, erosión y destrucción del hueso periodontal.^{33,34}

El proceso inflamatorio en la AR esta mediado principalmente por la producción de citocinas que son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (< 30kD),

con semivida corta, pero también participan factores de crecimiento y quimiocinas. La sinovitis es consecuencia de la infiltración del compartimento sinovial por leucocitos, esta se debe a la activación endotelial de los microvasos sinoviales, aumentando moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas) y quimiocinas. La hipoxemia y las citocinas inducen a angiogénesis, se produce una reorganización arquitectónica sinovial y la activación de fibroblastos, lo cual trae como resultado la acumulación de tejido inflamatorio sinovial característico de la AR.^{35,36}

Se han observado abundantes células T en el medio sinovial, sin embargo su papel no es del todo claro.³⁷ La membrana sinovial en los pacientes con AR contiene abundantes células mieloides y células dendríticas que expresan IL-12, IL-15, IL-15 e IL-23; moléculas HLA de clase II y moléculas coestimuladoras, todas ellas necesarias para la activación de las células T y al presentación de antígenos.³⁸

La AR es una enfermedad mediada por células T cooperadoras tipo 1 (Th1), sin embargo se ha observado que la hiperfunción de las células T colaboradoras 17 (Th17) se asocia a AR, esto debido a la elevación de IL-17, la cual además de potenciar la actividad de la IL-1 y producir IL-17A, IL-17F, IL-21, IL 22 y el TNF, también tiene una influencia directa sobre la clínica y el pronóstico ya que estimula la diferenciación de los osteoclastos y promueve la destrucción ósea y del cartílago. Los linfocitos Th17 desempeñan un papel iniciador en la AR al interaccionar con las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B.^{39,40}

Los macrófagos son activados por las citocinas, complejos inmunes y partículas de lipoproteínas, la magnitud de la infiltración de estas células se asocia con la sintomatología, debido a la secreción de mediadores proinflamatorios con el TNF y la IL-1 β .⁴¹ Los neutrófilos por su parte participan en el desarrollo de sinovitis mediante la producción de prostaglandinas, proteasas y especies reactivas de oxígeno. Los mastocitos producen altos niveles de aminas vasoactivas, citocinas y quimiocinas contribuyendo al desarrollo de sinovitis. Los fibroblastos sinoviales activados inhiben la apoptosis y participan en la secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median la inflamación crónica y la destrucción articular. Los linfocitos B se encargan de la producción de anticuerpos a nivel sinovial, actúan como células presentadoras de antígeno activando a los linfocitos T y secretan TNF y linfotóxina β con lo cual activan a los fibroblastos.⁴² El tejido inflamatorio resultante o pannus adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago adyacente.

La membrana sinovial y el pannus elaboran las citocinas que participan en el desarrollo de la inflamación y la afectación articular. Dentro de las citocinas de la familia de IL-1 se encuentra la IL-18, la cual estimula las células NK y los linfocitos T, induciendo la secreción de Interferón gamma (IFN- γ). Dentro de la familia de la IL6/IL-12, se encuentra la IL-23 que estimula la producción de IL-1 β , TNF, regulando a la alta la expresión de metaloproteinasas 9, así como expansión y supervivencia de Th17. La IL-27 aumenta la patología autoinmunitaria y suprime la actividad patogénica Th17. La IL-35 suprime la diferenciación de Th17 e induce la expansión de las células T reguladoras y la secreción de IL-10. Dentro de la familia IL-17, la IL-21 participa en la diferenciación de linfocitos B y en la activación de linfocitos T y células NK.⁴³

Leptina e inmunidad

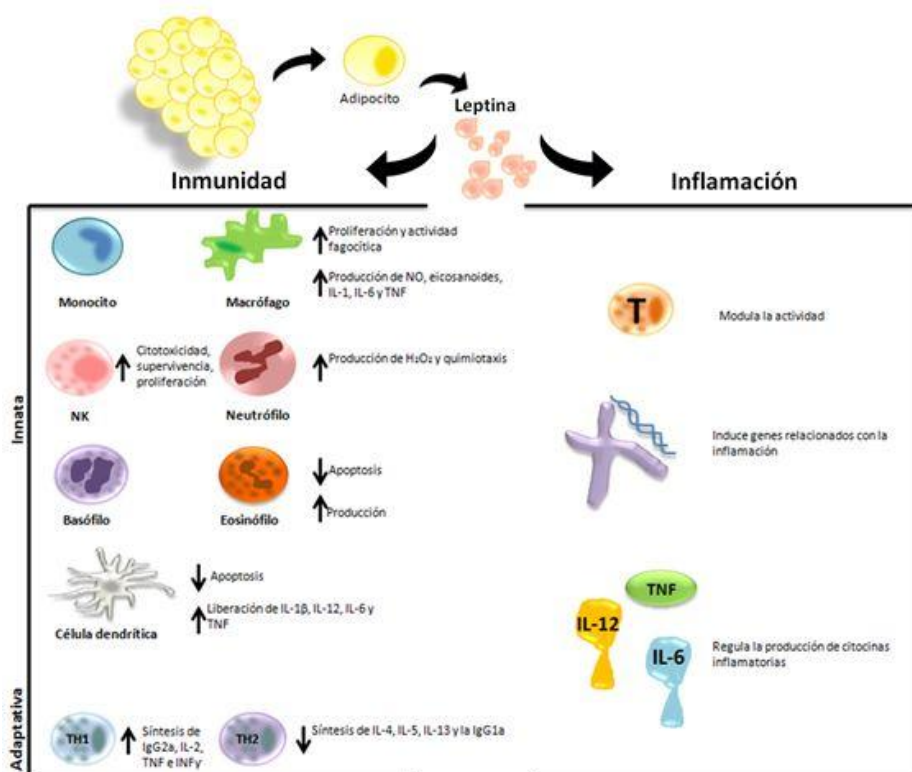
La leptina al igual que otras adipocinas como son la adiponectina, resistina y visfatina, ejerce efectos sobre el sistema inmune, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. Lleva a cabo sus efectos sobre los macrófagos, monocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfocitos T, NK y células dendríticas.^{44,45} (Figura 1).

La asociación entre la leptina y el sistema inmune surge de las observaciones en modelos murinos, donde se encontró que aquellos roedores con deficiencia del OR-B presentaban atrofia del timo y los que carecían de leptina eran inmunodeficientes.^{6,46}

La participación de la leptina en la inmunidad innata consiste en aumentar la proliferación y la actividad fagocítica de los monocitos/macrófagos y promueve la producción de óxido nítrico, eicosanoides, IL-1, IL-6 y TNF.^{12,47} A nivel de los neutrófilos aumenta la quimiotaxis y la producción de peróxido de hidrógeno.^{6,47} De igual manera la leptina actúa sobre los NK aumentando su supervivencia, proliferación, activación y citotoxicidad.^{47,48} En las células dendríticas la leptina disminuye la apoptosis, aumenta su maduración y liberación de IL-1 β , IL-12, IL-6 y el TNF.⁴⁸

Con lo que respecta a la respuesta inmune adaptativa favorece la diferenciación de las células T hacia un fenotipo Th1, aumentando la síntesis de Inmunoglobulina G2a, IL-2, TNF e INF y otorgándole un papel en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias.^{47,49} De igual manera produce inhibición de la diferenciación de las células T hacia Th2 con lo cual disminuye la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13, así como de inmunoglobulina G1a.⁴⁷ En modelos animales Deng et al.⁵⁰ observaron que la leptina induce a la proliferación y a la diferenciación de células Th17.

Figura 1. Actividad de la leptina en el proceso de inmunidad e inflamación. Ejerce efecto en la inmunidad innata e igualmente en la adaptativa, en la primera actúa incrementando en macrófagos y monocitos la proliferación y actividad fagocítica así como el aumento de la producción de NO (óxido nítrico), eicosanoides, IL-1, IL-6 y TNF; aumenta la citotoxicidad de las NK y en neutrófilos eleva la producción de peróxido de hidrógeno; en basófilos y eosinófilos disminuye la apoptosis y aumenta su producción; en las células dendríticas disminuye la apoptosis y aumenta la liberación de IL-1 β , IL-12, IL-6 y TNF; en la inmunidad adaptativa en TH1 aumenta la síntesis de IgG2a, IL-2, INF γ y TNF y en TH2 disminuye la síntesis de IL-4, IL-5, IL-13 y IgG1a. En el proceso de inflamación, la leptina actúa modulando la actividad de las células T cooperadoras, así como la inducción de genes relacionados con la inflamación; de igual manera regula la producción de citocinas inflamatorias que incluyen al TNF, IL-12 e IL-6.



Estimula la secreción, la maduración y disminuye la apoptosis de los timocitos.⁵¹ A nivel de las células T naive estimula la proliferación.⁴⁷ La leptina inhibe y produce anergia de las células T reguladoras las cuales se encargan en mantener la tolerancia a lo propio, y aumenta la hiporreactividad del receptor de células T⁵². Por otro lado en las células T de memorias disminuye la proliferación anti-CD3, en las células B disminuye la apoptosis y aumenta la pool de células periféricas, en las células pro-B estimula la linfocitopoyesis y en las células hematopoyéticas de la médula ósea aumenta la proliferación y la hematopoyesis.⁴⁷

Leptina e inflamación

Las adipocinas desempeñan un papel importante en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, al estar relacionadas con los procesos inflamatorios crónicos. La obesidad se considera un estado pro-inflamatorio, esto debido

a que los marcadores de inflamación se encuentran a mayores concentraciones en estos pacientes.⁵³ La leptina, una citosina pro-inflamatoria perteneciente a una familia de citocinas de cadena larga helicoidales, con estructura semejante a la IL-6, la prolactina, la hormona del crecimiento, IL-12, IL-15, el factor estimulante de colonias de granulocitos y a la oncostatina M. Se ha observado incremento en las concentraciones de leptina durante los procesos infecciosos y la inflamación, de tal manera que desempeña un papel en la respuesta inflamatoria y en la respuesta inmune (Figura 1). De igual manera juega un papel crucial en los procesos inflamatorios que implican a las células T y modula la actividad de las células T cooperadoras. Se ha asociado con la fisiopatología de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como es el caso de la encefalomielitis experimental autoinmune, diabetes tipo 1, AR, enfermedad inflamatoria intestinal y hepatitis experimental.⁵⁴

Se ha observado que genes que se relacionan con la inflamación, como el gen PLAT que codifica el activador tisular de plasminógeno localizado en el cromosoma 8, el gen del fibrinógeno- β localizado en el cromosoma 4, el gen de la lipocalina-2 localizado en el cromosoma 9q34 y PAP1 (production of anthocyanin pigment 1) son inducidos por la leptina.⁵⁵

La actividad de la leptina sobre el sistema inmune es básicamente pro-inflamatoria y tiene varias acciones similares a las de reactantes de fase aguda. La leptina regula la producción de citocinas inflamatorias, incluyendo TNF, IL-6 e IL-12, y por el contrario, TNF e IL-1 β aumentan la expresión de la leptina en el tejido adiposo. Se ha observado que las células inflamatorias producen leptina, y el ácido ribonucleico mensajero de ésta y sus concentraciones se elevan con estímulos inflamatorios inducidos por IL-1, IL-6 y lipopolisacáridos.⁹

Leptina y artritis reumatoide

La información que existe acerca de la relación entre las concentraciones de leptina y la AR es heterogénea, esto se debe en parte a la poca homogeneidad que existen en los diferentes estudios, y que algunos de ellos tienen un gran limitante de que se han realizado en un número reducido de pacientes, o bien algunos de ellos se han realizado en modelos in vivo o in vitro. Por un lado se ha encontrado que se puede asociar a la actividad de la enfermedad, sin embargo algunas series refieren que no existe asociación. Se ha encontrado que el consumo de leptina en el espacio sinovial ejerce un efecto protector, de igual manera existe controversia entre si las concentraciones de leptina en los pacientes con AR son normales, bajas o elevadas.

Se han realizado múltiples estudios en modelos animales para establecer la relación entre la leptina y la artritis. Otvos et al.⁵⁵ con la finalidad de establecer una relación entre la AR y el OB-R, utilizaron agonistas y antagonistas de OB-R en modelos in vivo e in vitro de la enfermedad, encontrando que los agonistas inducían la activación de factores de transcripción pro-inflamatorios, mientras que los antagonistas los inhibían. También observaron que en modelos a los cuales se les inducía artritis con adyuvantes, los agonistas de los OB-R disminuían el grado y el número de las articulaciones inflamadas de manera dosis dependiente. Esto podría explicar el comportamiento heterogéneo de la leptina en la AR.

Busso et al.⁵⁷ realizaron un estudio para determinar el papel de la leptina en la artritis inducida por antígenos, emplearon modelos de ratones ob/ob (deficientes de leptina) y controles +/- y ratones silvestres (+/+), se les administró metilado BSA

en las rodillas, encontrando que los niveles de ácido ribonucleico mensajero de IL-1 y TNF en las membranas sinoviales de las rodillas de los ratones ob/ob fueron menores, en comparación con sus controles. También encontraron que los modelos ob/ob tuvieron menor proliferación de células T, menores niveles de IFN γ , mayor producción de IL-10, sugiriendo un cambio a Th2, también presentaron menores niveles de anticuerpos anti-BSA metilado. Todo esto demuestra el papel de la leptina en los mecanismos de la inflamación articular, al regular la respuesta tanto humoral como celular.

Un estudio realizado en modelos murinos a los cuales se les indujo artritis por colágeno, se encontró que la leptina aumenta la respuesta de las células Th17 y exacerba la inflamación articular.⁵⁰

Con lo que respecta a los estudios realizados en humanos, los resultados han sido controvertidos. Popa et al.⁵⁸ con el objetivo de evaluar si los valores de leptina se asocian con el grado de inflamación en los pacientes con AR, basándose en la relación que existen entre los valores de esta adipocina y las concentraciones de TNF, para ello evaluaron a 31 pacientes con AR unos con tratamiento anti-TNF y otros con placebo; y 18 controles sanos. Se encontró que los pacientes con AR y concentraciones de proteína C reactiva elevadas, tenían menores niveles de leptina, y no diferían significativamente de los controles sanos, de igual manera no se encontraron diferencias en los niveles de leptina después de dos semanas de tratamiento con anti-TNF. De tal manera que la inflamación crónica activa puede disminuir los niveles de leptina, y tal como refieren otros estudios no existen modificaciones en las concentraciones de leptina al iniciar tratamiento de AR.

Por otro lado existen estudios donde no se ha encontrado diferencia significativa entre las concentraciones de leptina en plasma y en líquido sinovial de los pacientes con AR y controles sanos, estableciendo que los valores de leptina se asocian con el IMC, y no con el grado de actividad de la enfermedad.⁵⁹

Olama et al.⁶⁰ encontraron que los niveles reducidos de leptina en el líquido sinovial, por consumo de la misma en el espacio articular, tienen un efecto protector contra las erosión articular. Estudiaron 30 pacientes con AR y derrame articular a nivel de la rodilla y 30 controles de los cuales 10 tenían derrame agudo traumático, encontraron que la leptina sérica en los pacientes con AR era mayor que los controles, la leptina sinovial y la relación leptina sinovial/leptina sérica, en los pacientes con AR y derrame fue mayor que en los pacientes sin AR y derrame traumático, y los niveles de

leptina sinovial fueron más altos en los pacientes con erosiones. No encontraron diferencia significativa entre los niveles de leptina y la actividad de la enfermedad.

Sin embargo otros estudios han encontrado que las concentraciones de leptina esta asociadas con el índice de actividad de la enfermedad en los pacientes con AR, independientemente del IMC.^{61,62} Xibillé et al.⁶³ llegaron a la conclusión de que el IMC modifica la relación entre la leptina y la inflamación en los pacientes con AR, y que existe una asociación entre los niveles de leptina y la actividad de la enfermedad.

En lo que existe homogeneidad de resultados es en la relación entre el tratamientos empleado para AR y las concentraciones de leptina, los diversos estudios han reportado que a pesar de que el manejo produce un control de la enfermedad y disminución de la inflamación, los valores de leptina no se ven afectados, ya sea con el empleo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o anti-TNF.^{58, 64-66}

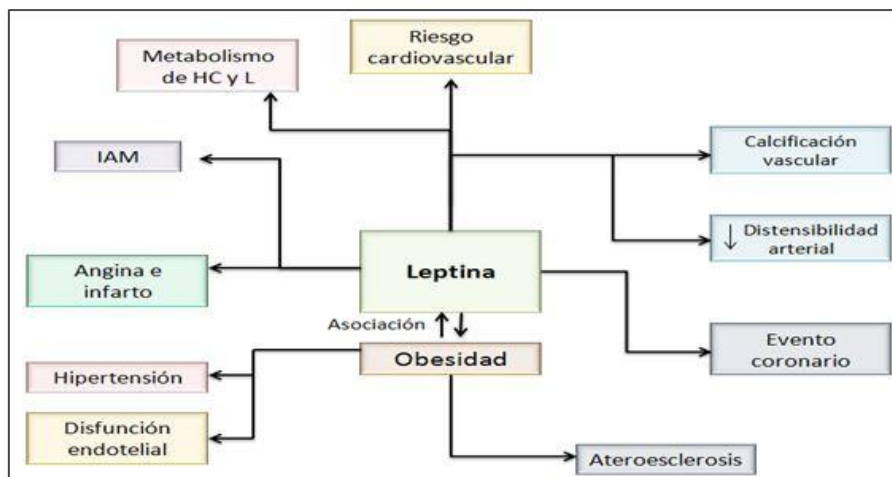
Los resultados controversiales entre la relación de la leptina y la AR reportados en la literatura, pueden deberse a la imposibilidad en equiparar los diferentes estudios debido a las diferencias en la duración de la enfermedad, la edad, la raza, el género, IMC, la coexistencia de otras patologías autoinmunes o que produzcan inflamación crónica o bien a los diferentes métodos empleados para medir los valores de leptina.

Leptina y riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR tienen 2 a 3 veces mayor riesgo cardiovascular que la población en general,⁶⁷ esto se debe a un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales, pero también se debe a otro tipo de factores no tradicionales. Presentan inflamación crónica lo cual trae como resultado un proceso de aterosclerosis acelerada, semejante a la de los pacientes diabéticos. Tienen mayor prevalencia de hipertensión arterial, síndrome metabólico y obesidad.⁶⁸ La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, esto debido a las alteraciones hemodinámicas y metabólicas que produce y a la excesiva acumulación de tejido adiposo. El riesgo cardiovascular en los pacientes obesos está relacionado con el comportamiento de distribución del tejido adiposo, siendo la grasa visceral la que desempeña un papel importante, entre ella la de distribución epicárdica.⁶⁹ De igual manera el tejido adiposo secreta adipocinas que participan en la inflamación y el daño endotelial, entre ellas la leptina.

Se ha observado que la leptina juega un papel en el desarrollo del riesgo cardiovascular, asociado de manera independiente con el desarrollo de aterosclerosis, de igual manera con factores de riesgo tradicionales como la obesidad y la hipertensión arterial, por otro lado su participación en el metabolismo de hidratos de carbono y lipídico, y en la coagulación, hacen que pueda ser una promotora de las complicaciones de la obesidad y por lo tanto aumentar el riesgo cardiovascular.⁷⁰ (Figura 2).

Figura 2. Acción de la leptina en el riesgo cardiovascular. La leptina posee un papel importante en el desarrollo del riesgo cardiovascular. Se ha encontrado que células vasculares expuestas a la leptina presentan un aumento de calcificación. Niveles elevados de leptina han sido hallados en pacientes que han presentado eventos coronarios, angina e IAM (infarto agudo al miocardio) y de igual manera influyen en la disminución de la distensibilidad arterial. Es conocida su participación en el metabolismo de HC (hidratos de carbono) y L (lípidos) y su influencia en complicaciones de la obesidad, como lo son la aterosclerosis, el aumento de cifras tensionales y disfunción endotelial.



Parhami et al.⁷¹ propusieron la hipótesis de que la leptina puede regular la calcificación de las células vasculares, basándose en el hecho de que en condiciones asociadas a la calcificación vascular como son la obesidad, el envejecimiento, la enfermedad cardiovascular y las infecciones; también existen elevaciones de los valores de leptina, además de que las células osteoprogenitoras de la médula están reguladas por la leptina. Para ello probaron sus efectos en células vasculares que se sometieron a la diferenciación osteobástica y la calcificación *in vitro*, encontrando que cuando estas células se exponían a leptina tenían un aumento de hasta diez veces los valores de la fosfatasa alcalina, la cual es un marcador de la diferenciación osteoblástica, y presentaban un aumento de las calcificaciones.

Por otro lado Singhal et al.⁷² plantearon la hipótesis de que las elevadas concentraciones de leptina se asociaban con menor distensibilidad arterial, la cual determina de manera indirecta el proceso aterosclerótico. Para ello se determinó la distensibilidad de la arteria braquial de 294 adolescentes sanos y determinaron los niveles de leptina por radioinmunoensayo, así como el perfil de lípidos, la glucosa, proteína C reactiva y los niveles de insulina. Encontrando que los valores de leptina se asociaron de manera independiente con la alteración de la distensibilidad arterial, por lo que influye como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular.

Una investigación realizada por Söderberg et al.⁷³ en una población Sueca, estudiaron a 72 hombres que presentaron infarto agudo al miocardio apareados por edad, género y factores de riesgo cardiovascular con un grupo control, y encontraron que los pacientes con infarto tenían mayores niveles de leptina en plasma, siendo significativa en el análisis univariado y multivariado, concluyendo que la leptina es un factor de riesgo cardiovascular importante que está asociado con la obesidad.

Posteriormente Wallace et al.⁷⁴ realizaron un estudio en una cohorte de pacientes Escoceses con un seguimiento de cinco años, donde intentaban determinar la eficacia de la pravastatina en la prevención y disminución de la morbimortalidad por enfermedad coronaria, se estudiaron 377 pacientes hombres que durante el seguimiento presentaron un evento coronario y 783 hombres pareados por edad y antecedentes de riesgo, los cuales no presentaron eventos coronarios. Encontraron que los pacientes que presentaron eventos coronarios también tenían los niveles más elevados de leptina, incluso se incrementaba el riesgo relativo 1.25 veces por cada incremento de una desviación estándar de

leptina, considerándola como un factor de riesgo cardiovascular.

Un tercer estudio realizado por Taneli et al.⁷⁵ para determinar la relación entre las concentraciones de leptina y la cardiopatía isquémica, estudiaron un grupo de 35 pacientes con angina de pecho, 40 pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST y 30 sujetos control con angiografías normales. Encontraron que los pacientes con angina e infarto tenían niveles más elevados de leptina que los controles sanos. De tal manera que la leptina puede estar relacionada con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.

Con lo que respecta a la asociación entre la leptina y la hipertensión arterial, desde hace mucho se ha establecido la relación entre la obesidad y la elevación de las cifras tensionales, los resultados obtenidos en el Framingham Herat Study establecen que el 65 % de los casos de hipertensión arterial pueden ser atribuibles a la obesidad.⁷⁶ Esta asociación podría deberse al aumento de la actividad del sistema nervioso central y a la estimulación del sistema renina-angiotensina.⁷⁷ La leptina como parte de su función de balance energético induce a respuestas dirigidas tanto a reducir la ingesta de alimentos como a la activación del sistema nervioso central.⁷⁸

Múltiples estudios han demostrado que la leptina puede aumentar las cifras tensionales, y de igual manera se ha observado que las concentraciones de leptina en pacientes hipertensos es más alta de lo normal, lo cual sugiere ampliamente esta relación.⁷⁹

Barba et al.⁸⁰ realizaron un estudio en 457 hombres, para determinar la relación entre la leptina y la presión arterial, el análisis de regresión logística mostró una asociación entre la prevalencia de la hipertensión arterial y los niveles de leptina independientemente de la edad, el índice de masa corporal, el tejido adiposo abdominal y la insulina plasmática en ayunas. Por otro lado Huby et al.⁸¹ bajo la hipótesis de que la leptina induce a hipertensión y a disfunción endotelial por medio de mecanismos que dependen de la aldosterona, estudiaron en modelos murinos hembras sensibilizados a leptina, encontrando que los modelos con hipersensibilidad a la leptina y obesidad aumentan de manera significativa los niveles de aldosterona y presentaban mayor deterioro endotelial y elevación de la tensión arterial. Concluyendo que esta adipocina induce a la hipertensión y disfunción endotelial a través de mecanismos dependiente de aldosterona en ratones hembra y sugieren que la obesidad conduce a la enfermedad cardiovascular a través de mecanismos específicos del género.

CONCLUSIÓN

Debido a las características funcionales y biológicas que presenta la leptina, se ha reconocido como un posible factor participante en la AR. Sin embargo, aunque es conocido ya su importante papel en la respuesta inflamatoria e inmunológica, al encontrarse en niveles elevados durante los procesos de inflamación e infecciosos, hoy en día la información que se tiene sobre la asociación leptina-AR sigue sin ser concluyente. Al ser la AR una enfermedad cuya etiología no está esclarecida, al presentar cada individuo diversas particularidades de dicha enfermedad y debido a las variadas metodologías en estudios previos, no se ha logrado mantener una homogeneidad en la población estudiada que pudiera llevar a concretar si existe o no la asociación. Es importante destacar el gran interés que despierta el estudiar más a fondo el rol que presenta la leptina en esta enfermedad que si bien es ya conocida y estudiada, aún sigue manteniendo incógnitas en su origen y fisiopatología y es precisamente por ello que el estudio de esta adipocina podría representar un peldaño más en el conocimiento sobre la AR.

Por otra parte, los estudios sobre la acción de la leptina en el riesgo cardiovascular han sido concluyentes al estudiar los diversos mecanismos por los cuales participa, desde sus altos niveles presentes en pacientes que han sufrido un infarto hasta su participación en la hipertensión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Méndez C, Andreu J, García B, Sangüesa C. Artritis reumatoide (II). *Medicine*. 2013; 11 (30): 1850-5.
- Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376 (9746):1094-108.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-32.
- MacDougald O, Hwang C, Fan H, Lane M. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 9034-7.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004; 84:277-359.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 911-9.
- Krysiak R, Handzlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*. 2012; 51 (5): 513-28.
- Toussiro E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem*. 2007; 14 (10): 1095-100.
- Otero M, Lago R, Gómez R, Dieguez C, Lago F, Gómez J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 944-50.
- Zhang F, Basinski M, Beals J, Briggs S, Churgay L, Clawson D, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997; 387: 206-9.
- Tian G, Liang J, Wang Z, Zhou D. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014; 177 (3): 557-70.
- Iikuni N, Lam Q, Lu L, Matarese G, La Cava A. Leptin and inflammation. *Curr Immunol Rev*. 2008; 4 (2): 70-9.
- Tartaglia L, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Richards G, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell*. 1995; 83: 1263-71.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia L, Woolf E, Weng X, Ellis S, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996; 84: 491-495.
- Denver R, Bonett R, Boorse G. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology*. 2011; 94 (1): 21-38.
- Mackey N, Petri W. Leptin and mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2012; 5: 472-9.
- Wrann C, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs S, Goudeva L, et al. Short-term and long-term leptin exposure differentially affect human natural killer cell immune functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 302 (1):108-16.
- Cottrell E, Mercer J. Leptin receptors. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; (209): 3-21.

19. O'Shea J, Holland S, Staudt L. *JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency and Cancer. N Engl J Med.* 2013; 368: 161-70.
20. Frühbeck G. *Intracellular signalling pathways activated by leptin. Biochem J.* 2006; 393: 7-20.
21. Gautron L, Elmquist J. *Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. J Clin Invest.* 2011; 121 (6): 2087-93.
22. Botella C, Barbancho L, González V, Varela D. *Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. An Med Interna.* 2001; 18 (3): 152-160.
23. MacGregor A, Snieder H, Rigby A, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. *Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum.* 2000; 43: 30-7.
24. Olivier J, Worthington J, Silman A. *Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 141-6
25. Plenge R, Cotsapas C, Davies L, Price A, de Bakker P, Maller J, et al. *Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. Nat Genet.* 2007; 39: 1477-82.
26. Kallberg H, Padyukov L, Plenge R, Ronnelid J, Gregersen P, Van der Helm A, et al. *Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet.* 2007; 80: 867-75.
27. Begovich A, Carlton V, Honigberg L, Schrodi S, Chokkalingam A, Alexander H, et al. *A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet.* 2004; 75 (2): 330-337.
28. Lee A, Li W, Liew A, Bombardier C, Weisman M, Massarotti E, et al. *The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. Genes Immun.* 2005; 6 (2): 129-133.
29. Kurreeman F, Padyukov L, Marques R, Schrodi S, Seddighzadeh M, Stoeken G, et al. *A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. PLoS Med.* 2007; 4 (9): e278.
30. Plenge R, Seielstad M, Padyukov L, Lee A, Remmers E, Ding B, et al. *TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis-a genomewide study. N Engl J Med.* 2007; 357 (12): 1199-209.
31. Müller U, Nishioka K. *P53 in rheumatoid arthritis: friend or foe?. Arthritis Res.* 2000; 2 (3): 175-8
32. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, Teklenburg G, Massa M, Gordon G, et al. *Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. Lancet.* 2005; 366: 50-6.
33. Lundberg K, Wegner N, Yucel T, Venables P. *Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6: 727-30.
34. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K, Lundberg K, et al. *Peptidylarginine deiminase from Porphyromonas gingivalis citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2662-72.
35. Szekanecz Z, Pakozdi A, Szentpetery A, Besenyi T, Koch A. *Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. Front Biosci (Elite Ed).* 2009; 1: 44-51.
36. Polzer K, Baeten D, Soleiman A, Distler J, Gerlag D, Tak P, et al. *Tumour necrosis factor blockade increases lymphangiogenesis in murine and human arthritic joints. Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (11):1610-6.
37. Panayi G. *Even though T-cell-directed trials have been of limited success, is there reason for optimism?. Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2: 58-9.
38. Lebre M, Jongbloed S, Tas S, Smeets T, McInnes I, Tak P. *Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83-DC-LAMP-dendritic cells with distinct cytokine profiles. Am J Pathol.* 2008; 172 (4): 940-50.
39. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. *Th17 functions as an*

- osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006; 203: 2673-82.
40. Lubberts E, Koenders M, Van den Berg W. The role of T cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: Lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: 29-37.
41. Hamilton J, Tak P. The dynamics of macrophage lineage populations in inflammatory and autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (5): 1210-22.
42. McInnes I, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2205-19.
43. Feldmann M, Maini S. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008; 223:7-19
44. Matarese G, Moschos S, Mantzoros C. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005; 174 (11): 3137-42.
45. Faggioni R, Feingold K, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *Faseb J.* 2001; 15: 2565-71.
46. Howard J, Lord G, Matarese G, Vendetti S, Ghatei M, Ritter M, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest.* 1999; 104: 1051-9.
47. Gómez R, Conde J, Gómez J, Lago F, Gualillo O. Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación. *Reumatol Clin.* 2009; 5: 6-12.
48. Oral E, Javor E, Ding L, Uzel G, Cochran E, Young J, et al. Leptin replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (2): 621-28.
49. Serrano A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009; 5: 1-5.
50. Deng J, Liu Y, Yang M, Wang S, Zhang M, Wang X, et al. Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (11): 3564-73.
51. Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncoimmunology.* 2013; 2 (11): e26586.
52. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity.* 2007; 26 (2): 241-55.
53. Tilg H, Moschen A. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83.
54. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva F, Dieguez C, Gómez J. Leptin, from fat to inflammation: Old questions and new insights. *Febs Lett.* 2005; 579 (2): 295-301.
55. Hekerman P, Zeidler J, Korfmacher S, Bamberg S, Knobelspies H, Zabeau L, et al. Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells. *BMC Mol Biol.* 2007; 8: 41
56. Otvos L, Shao W, Vanniasinghe A, Amon M, Holub M, Kovalszky I, et al. Toward understanding the role of leptin and leptin receptor antagonism in preclinical models of rheumatoid arthritis. *Peptides.* 2011; 32 (8): 1567-74.
57. Busso N, So A, Chobaz V, Morard C, Martinez E, Talabot D, et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol.* 2002; 168 (2): 875-82.
58. Popa C, Netea M, Radstake T, van Riel P, Barrera P, van der Meer J. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (8): 1195-98.
59. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici M. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis?. *Rheumatol Int.* 2007; 27 (4): 335-38.
60. Olama S, Senna M, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association

- with activity and erosion. *Rheumatol Int.* 2012; 32 (3): 683-90.
61. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, et al. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med.* 2011; 50 (4): 269-75.
62. Seven A, Güzel S, Aslan M, Hamuryudan V. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009; 29 (7): 743-7.
63. Xibillé D, Ortiz E, Bustos C, Sandoval M, Hernández S, Dominguez L, et al. Leptin and adiponectin as predictors of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(4): 471-7.
64. Kim K, Choi H, Ji H, Song R, Yang H, Lee S, et al. Serum adipokine levels in rheumatoid arthritis patients and their contributions to the resistance to treatment. *Mol Med Rep.* 2014; 9 (1): 255-60.
65. Engvall I, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin : a randomized study over 21 months. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R197.
66. Popa C, Netea M, de Graaf J, van den Hoogen F, Radstake T, Toenhake H, et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36 (4): 724-30.
67. Hollan I, Meroni P, Ahearn J, Cohen J, Curran S, Goodyear C, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 1004-15.
68. Skeoch S, Bruce I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11: 390-400
69. Raggi P. Epicardial Adipose Tissue as a Marker of Coronary Artery Disease Risk *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(13): 1396-139
70. Correia M, Haynes W. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13 (2): 215-23.
71. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman A, Demer L. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res.* 2001; 88 9: 954-60.
72. Singhal A, Farooqi I, Cole T, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease?. *Circulation.* 2002; 106 (15): 1919-24.
73. Söderberg S, Ahrn B, Jansson H, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Int Med.* 1999; 246 4: 409-18.
74. Wallace A, McMahon A, Packard C, Kelly A, Pastor J, Gaw A et al. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104: 3052-6
75. Taneli F, Yegane S, Ulman C, Tikiz H, Bilge A, Ari Z, et al. Increased Serum Concentrations in Patients with Chronic Stable Angina Pectoris and ST-Elevated Myocardial Infarction. *Angiology.* 2006; 57: 267-72.
76. Wilson P, D'Agostino R, Sullivan L, Parise H, Kannel W. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1867-72.
77. Alvarez G, Ballard T, Beske S, Davy K. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: 414-8.
78. Haynes W. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol.* 2005; 90: 683-8.
79. Allison M, Ix J, Morgan C, McClelland R, Rifkin D, Shimbo D, Criqui M, et al. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Hum Hypertens.* 2013; 27 (10): 617-22.
80. Barba G, Russo O, Siani A, Iacone R, Farinero E, Gerardi M, et al. Plasma leptin and blood pressure

in men: graded association independent of body mass and fat pattern. Obes Res. 2003; 11(1): 160-6.

81. Huby A, Otvos L J, Belin de Chantemèle E. Leptin Induces Hypertension and Endothelial Dysfunction

via Aldosterone-Dependent Mechanisms in Obese Female Mice Hypertension.2016; HYPERTENSIONAHA. 115 .06642published online before print March 7 2016.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de mayo de 2016

Aprobado: 14 de junio de 2016

Autor para la correspondencia: *Dr. José Antonio de Jesús Batún.* E-mail: antonio_bg1986@hotmail.com

Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Villahermosa. Tabasco, México.