

Leptina y su Participación en la Enfermedad Arterial Coronaria

Leptin and its Participation in the Coronary Artery Disease

José de Jesús Bohórquez-Rivero^{1*}, Milton Manuel Rivera-Moreno¹, Estefany Rivera-Moreno¹, Angélica Sofía Alvear-Orózcó¹ and Carlos Mario Lavalle-Jiménez²

Fecha de recepción: January 10, 2020, **Fecha de aceptación:** February 18, 2020, **Fecha de publicación:** February 25, 2020

Editorial

La enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la enfermedad arterial coronaria (EAC) sigue siendo la principal causa de muerte y se ha convertido en el problema de salud más importante en los países desarrollados y en vía de desarrollo. La EAC se define como aquella patología en la cual existe la presencia de placas ateromatosas al interior de las arterias coronarias. Está directamente relacionada al grado de obstrucción del flujo sanguíneo por dichas placas, condición que puede resultar en un estrechamiento de las arterias coronarias (estenosis), que, debido a la reducción del flujo sanguíneo coronario, disminuye la llegada del oxígeno al corazón. En las últimas décadas, explorar los factores de riesgo para la EAC y escudriñar y encontrar formas de revertir este problema global ha despertado especial atención [1,2].

La obesidad se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial, su prevalencia está aumentando rápidamente y ha sido reconocida como un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria [1,3]. Actualmente, la obesidad se proclama como un estado proinflamatorio en el que entran a jugar factores ambientales, genéticos y neuroendocrinos [4,5]. Se sabe que una alta ingesta calórica aunada a un pobre gasto energético genera un desequilibrio dado por la acumulación crónica de energía en forma de lípidos (triglicéridos y colesterol) provocando la redistribución de adipocitos, produciendo cambios proinflamatorios evidenciados por incremento de citocinas como IL-1, IL-6, TNF- α y macrófagos secundarios a apoptosis de adipocitos, que repercuten directamente en el riesgo metabólico y cardiovascular [5].

Durante muchos años, la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria era considerada meramente una acumulación de lípidos en la pared de las arterias coronarias. Sin embargo, en las últimas tres décadas, gracias al desarrollo creciente en el campo de la biología vascular se ha logrado esclarecer el concepto. Hoy por hoy, se sabe que la aterosclerosis coronaria comprende una serie de respuestas inflamatorias a nivel celular y molecular altamente específicas y dinámicas,

- 1 Escuela de Medicina, Universidad de Sinú Seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia
- 2 Programa de Medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

*Correspondencia:

José de Jesús Bohórquez-Rivero

✉ josejbohorquez@gmail.com

esencialmente inflamatorias por naturaleza; las cuales se encuentran más exacerbadas en pacientes obesos [6]. En este proceso inflamatorio, los monocitos se adhieren al endotelio y migran al espacio subendotelial para convertirse en células espumosas, con lipoproteínas asociadas. La producción de metaloproteinasas por las células espumosas lleva a la ruptura de la capa fibrosa de la placa y a la ruptura de la placa en sí. Estudios epidemiológicos confirman que el contenido de grasa visceral (central o intra-abdominal) es un factor de riesgo para el desarrollo de EAC [3]. La grasa epicárdica constituye una parte importante de la grasa visceral. Este compartimento grasa presenta una mayor producción de citocinas proinflamatorias anteriormente mencionadas, las cuales son responsables de la expresión de moléculas de adhesión y el aumento de sustancias quimiotácticas, que amplifican la cascada inflamatoria y se relacionan con la extensión de la EAC [7].

Se ha reconocido que el tejido adiposo tiene la capacidad de secretar una serie de moléculas bioactivas denominadas adipocitoquinas o adipocinas, que provienen principalmente del tejido adiposo blanco y tienen un papel primordial en la homeostasis de varios procesos fisiológicos, tales como homeostasis energética, el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, el control de la ingesta, la termogénesis, la viabilidad celular, la reproducción, la inmunidad, la función neuroendocrina y la estructura y la función del sistema cardiovascular. Puesto que no todas son citoquinas, sino que además hay enzimas, factores de crecimiento, hormonas, entre otras; es más adecuado el uso del término adipoquinas o adipocinas [3].

La leptina, la adipocina que nos compete en este apartado, para muchos autores representa el punto medio entre la ECV y la obesidad. Es una hormona que posee un peso de 16 kDa y su nombre procede del griego "leptos" que significa delgado. Se sintetiza principalmente de las células adiposas blancas. Fue descubierta en 1950 por Zhang et al. en la universidad de Rockefeller, a partir del hallazgo de roedores con características de hiperfagia, obesidad, letargia e hiperglucemia moderada, cepa que se designó con el nombre de ob/ob y que dio origen al denominado "gen de la obesidad". Bioquímicamente, la leptina es un péptido de 167 aminoácidos, que una vez liberada al torrente sanguíneo, se activa su vía de señalización, que consta de una red compleja que regula una ruta celular involucrada en diversos escenarios fisiológicos y patológicos. La leptina transmite la señal tras la unión y activación de su receptor (Ob-R), que pertenece a la familia de receptores de citocinas de clase I, ubicado en sistema nervioso central en el hipotálamo (especialmente en el núcleo arcuato) y a nivel periférico. Es importante mencionar específicamente que el Ob-R se expresa altamente en varios tipos de células relevantes para la EAC (macrófagos, células endoteliales y células de músculo liso), lo que proporciona evidencia del papel de la leptina en la señalización de eventos aterogénicos [4,5].

En cuanto a sus funciones, en el hipotálamo, esta molécula cumple una función anorexígena al tener una acción supresora del apetito; en los huesos, favorece la densidad y mineralización ósea; y como función neuroendocrina, la leptina modula los procesos metabólicos y controla el peso corporal a través de la regulación de la ingesta, gasto calórico y almacenamiento del tejido graso [4,5]. Además del metabolismo, se encarga del control de la hematopoyesis, la reproducción, la función inmune y mejora la cicatrización de heridas. En el contexto de la EAC, posee efectos que incluyen la mejora de la agregación plaquetaria y la trombosis arterial, la lipólisis, regulación de la angiogénesis, control de la presión arterial y sistema nervioso simpático. Múltiples informes han demostrado que la leptina modula y controla la respuesta inflamatoria vascular, causa vasodilatación coronaria, activa las células progenitoras endoteliales, previene la acumulación de lípidos y protege contra la lesión por isquemia-repercusión; lo que también ha señalado su implicación en el proceso de aterosclerosis coronaria y podría constituir una nueva diana en el marco de la EAC [1,4,8,9].

A pesar de los efectos reductores de peso de la leptina, las personas obesas poseen una baja sensibilidad a la acción de la hormona y concentraciones inusualmente altas de leptina circulante, que a su vez es indicativa de resistencia a la leptina [4]. Como consecuencia a dicha resistencia disminuye su señalización, dando paso a la génesis de su escenario patológico. Es preciso destacar que existe una asociación entre las concentraciones plasmáticas de leptina y los factores de riesgo clásicos para ECV [10]. La condición de resistencia a la leptina e hiperleptinemia en las personas obesas contribuye a través de diversos mecanismos al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia compensatoria asociada a esta misma. Esta mayor secreción de insulina ocasiona retención de sodio, lo que resulta en

hipertensión arterial sistémica; condiciones que caracterizan al síndrome metabólico, traumatizan el endotelio y contribuyen con su disfunción y con la reacción inflamatoria/proliferativa en la pared vascular, que esto, a su vez, retroalimenta la aterogénesis; incrementa no solo la tasa de crecimiento del ateroma sino también su volumen, y disminuye el calibre del vaso, convirtiéndose así, en un dilema fisiopatológico [4,6,10].

En las últimas décadas, investigaciones publicadas en el campo de la cardiología amplían los interrogantes de su utilidad en pacientes con EAC [3]. Diversos estudios han demostrado la asociación entre la concentración de leptina y la EAC. El estudio de Prevención Coronaria del Oeste de Escocia (WOSCOPS) fue el primer estudio prospectivo que mostró a la leptina como un factor de riesgo cardiovascular novedoso e independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria [11]. Otro estudio, desarrollado por Söderberg et al. estableció los niveles de leptina plasmática como un importante factor en el desarrollo y progresión de aterosclerosis arterial coronaria [8].

El primer estudio que examinó la relación entre la gravedad de la EAC y los niveles de leptina fue llevado a cabo por Akram et al. el estudio se componía de 120 pacientes (60 con EAC y 60 controles sanos); en este estudio, los niveles de leptina fueron mayores en los casos, pero la diferencia no fue significativa; es decir, no se encontró asociación estadística entre la concentración de leptina y la historia de EAC. El segundo estudio fue desarrollado por Khafaji et al. en el cual se midió la leptinemia de forma seriada en 34 pacientes tras sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM). Demostrando que los niveles de leptina se incrementaban en el contexto del daño agudo miocárdico y que por tanto podría ser usada para determinar el grado de aterosclerosis y como un marcador de daño miocárdico, aunque no se encontró asociación con el número de coronarias afectadas [8].

La relación de la concentración de leptina en pacientes con angina estable fue estudiada por Mozafari et al. En este estudio original no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con alteraciones coronarias angiográficas y aquellos que no las presentaban. De igual forma, Jerez et al. realizaron un estudio para evaluar el valor de la leptina sérica en pacientes con angina estable y su relación con la gravedad de la enfermedad coronaria, para cual incluyeron 204 pacientes, 152 con angina estable (grupo con enfermedad coronaria) y 52 sin enfermedad coronaria (grupo control). El grupo con enfermedad coronaria fue dividido en 2 subgrupos atendiendo a la gravedad de la afectación (enfermedad monovaso o multivaso, 46 y 106 pacientes respectivamente). Los niveles de leptina fueron significativamente superiores en los pacientes con enfermedad multivaso y se asociaron de forma independiente con una mayor gravedad de la enfermedad coronaria en comparación con los controles (OR 1,14; IC 95% 1,03-1,27; $p = 0,014$) y con pacientes con enfermedad monovaso (OR 1,12; IC 95% 1,01-1,25; $p = 0,036$), concluyendo que la leptina sérica se asoció en pacientes con angina estable con la mayor gravedad de la enfermedad coronaria, mostrando su implicación en el desarrollo de la enfermedad coronaria y como futuro objetivo terapéutico [8].

En el año 2014, Chai et al. publicaron un metaanálisis con 8 artículos originales en los que se concentraban 21.064 pacientes

y 2.053 episodios cardiovasculares. Aunque concluyeron el trabajo sin encontrar asociación significativa entre la EAC y los niveles de leptina, apuntaron a la necesidad de estudios adicionales bien diseñados para evaluar el rol de esta hormona en el desarrollo del aterosclerosis coronaria [12]. Ese mismo año, Zeng, et al. publicaron otro metaanálisis en el cual incluyeron ocho estudios de casos y controles anidados que constaban de 1.980 pacientes y 11.567 controles; concluyeron que si hubo una asociación significativa de leptina con el riesgo patogénico de EAC y que los niveles elevados de leptina podrían aumentar significativamente el riesgo patogénico de EAC [13]. En 2017, Yang, et al. realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para los cuales se incluyeron un total de 13 estudios epidemiológicos con un total de 4.257 pacientes con ECV y 26.710 controles. Se mostró una asociación inversa significativa entre la leptina y la enfermedad coronaria, con un OR general de 1.16 (IC del 95%: 1.02-1.32), sus hallazgos indican que los niveles altos de leptina pueden no estar asociados con riesgo de EAC [1].

Considerando lo anterior, la leptina promete ser un importante biomarcador en el área de la cardiología. Sin embargo, la literatura actual está llena de resultados que siguen siendo contradictorios, lo cual genera controversias y discrepancias entre los investigadores dedicados a esta área. Por ello, se necesitan más estudios de cohorte prospectivos, bien diseñados e investigaciones controladas que confirmen los resultados de los estudios ya realizados y que permitan establecer la correcta utilidad clínica de la leptina en el marco de la EAC; determinar su valor como factor de riesgo de gravedad de EAC o como un marcador diagnóstico y/o pronóstico, para así poder definir sus valores de bioreferencia, indicaciones y contraindicaciones. De igual forma, se hace imprescindible crear nuevas líneas de investigación en este campo, en las cuales se explore el mecanismo por el cual se inhibe la vía de la leptina como futuro objetivo terapéutico para reducir la progresión de la aterosclerosis coronaria [8].

Referencias

- 1 Yang H, Guo W, Li J, Cao S, Zhang J, et al. (2017) Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 12: e0166360.
- 2 Pinho RA de, Araújo MC de, Ghisi GL de M, Benetti M (2010) Enfermedad coronaria, ejercicio y estrés oxidativo. *Arq Bras Cardiol* 94: 549-555.
- 3 Manzur F, Alvear C, Alayón AN (2010) Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* 17: 207-213.
- 4 Nalini D, Karthick R, Shirin V (2015) Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases – a study from Chennai based Population. *Thrombosis J* 13: 12.
- 5 Gómez Á, Palacio J, Jaramillo A, Rosero R (2018) Leptina: Más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* 5.
- 6 Gomes F, Telo D, Sousa H P, Nicolau JC, Halpern A, et al. (2010) Artículo de Revisión Obesidad y Enfermedad Arterial Coronaria: Papel de la Inflamación Vascular. *Arq Bras Cardiol* 94: 260-266.
- 7 González JJR, Lago PF, Eiras S, Teixeira FE (2009) Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. *Rev Esp Cardiol* 62: 9-16.
- 8 Jerez VM, Meliveo GA, Jordán ML, Carrasco CF, Moreno SI, et al. (2016) Papel de la leptina sérica en la gravedad de la enfermedad coronaria en pacientes con angina estable. *Med Clin* 147: 7-12.
- 9 Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, et al. (2011) Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 217: 503-508.
- 10 Iglesias MJ, Eiras S, Piñeiro R, López OD, Gallego R, et al. (2006) Influencia del sexo en la expresión de adiponectina y leptina en el tejido adiposo epicárdico y subcutáneo. Estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 59: 1252-1260.
- 11 Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, et al. (2001) Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 104: 3052-3056.
- 12 Chai SB, Sun F, Nie XL, Wang J (2014) Leptin and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 233: 3-10.
- 13 Zeng R, Xu CH, Xu YN, Wang YL, Wang M (2014) Asociación de los niveles de leptina con el riesgo patogénico de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular: Un metanálisis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 58: 817-823.