



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

“Estudio en la duda. Acción en la fe”

División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco



**ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA LEPTINA SOBRE LA CADENA
RESPIRATORIA MITOCONDRIAL EN UN MODELO DE ISQUEMIA-
REPERFUSIÓN DE CORAZÓN AISLADO**

TRABAJO RECEPCIONAL BAJO LA MODALIDAD DE TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:

WENDY NATALIA ROSADO LOMÁN

DIRECTORES:

DR. EN C. EDUARDO MARTÍNEZ ABUNDIS

DR. EN C. ERICK NATIVIDAD DE LA CRUZ HERNÁNDEZ

ASESORA:

DRA. EN C. NANCY PATRICIA GÓMEZ CRISÓSTOMO

Comalcalco, Tabasco

Abril de 2024



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

“Estudio en la duda. Acción en la fe”

División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco



**ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA LEPTINA SOBRE LA CADENA
RESPIRATORIA MITOCONDRIAL EN UN MODELO DE ISQUEMIA-
REPERFUSIÓN DE CORAZÓN AISLADO**

TRABAJO RECEPCIONAL BAJO LA MODALIDAD DE TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN MÉDICO CIRUJANO

PRESENTA:

WENDY NATALIA ROSADO LOMÁN

DIRECTORES:

DR. EN C. EDUARDO MARTÍNEZ ABUNDIS

DR. EN C. ERICK NATIVIDAD DE LA CRUZ HERNÁNDEZ

ASESORA:

DRA. EN C. NANCY PATRICIA GÓMEZ CRISÓSTOMO

Comalcalco, Tabasco

Abril de 2024

Declaración de Autoría y Originalidad

En la Ciudad de Villahermosa Tabasco, el día 15 del mes Abril del año 2024, el que suscribe Wendy Natalia Rosado Lomán alumna(o) del Programa de Licenciatura en Médico Cirujano con número de matrícula 162P4018, adscrito a la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor(a) (es) de la Tesis presentada para la obtención del (título, diploma o grado según sea el caso) título de Licenciado en Médico Cirujano y titulada Análisis del efecto de la leptina sobre la cadena respiratoria mitocondrial en un modelo de isquemia-reperusión de corazón aislado dirigida por Dr. en C. Eduardo Martínez Abundis y Dr. en C. Erick Natividad De la Cruz Hernández.

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente

Villahermosa, Tabasco a 15 de Abril de 2024.

Wendy Natalia Rosado Lomán

Índice de Similitud

TESIS ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA
LEPTINA_WENDY

Por WENDY NATALIA ROSADO LOMÁN

TESIS ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA LEPTINA_WENDY

INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

ÍNDICE DE SIMILITUD

Directores de tesis



Dr. en C. Eduardo Martínez Abundis



Dr. en C. Erick Natividad De la Cruz
Hernández

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México.



Comalcalco, Tabasco a 11 de marzo de 2024
Oficio N° DAMC-0328/23

Asunto: Autorización de impresión de
Trabajo Recepcional por Tesis.

**C. WENDY NATALIA ROSADO LOMÁN
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN MÉDICO CIRUJANO
P R E S E N T E**

Por medio del presente y en cumplimiento a lo establecido en el Capítulo IV art. 85 del Reglamento de Titulación de los Planes y Programas de Estudio de Licenciatura y Técnico Superior Universitario, vigente, me permito informarle que se autoriza la impresión del Trabajo Recepcional bajo la Modalidad de Tesis titulado **"Análisis del efecto de leptina sobre la cadena respiratoria mitocondrial en un modelo de isquemia-reperfusión de corazón aislado"** para sustentar su Examen Profesional de la Licenciatura en Médico Cirujano, asesorada por el Dr. Eduardo Martínez Abundis y el Dr. Erick Natividad de la Cruz Hernández.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

M. A. P. HUGO ADRIÁN BARRAL MADRIGAL
DIRECTOR



Vo. Bo.

L.C.E. Fátima Montserrat Mayo León
Responsable de Titulación

C.c.p. Archivo



El día 15 de marzo de 2024, en la ciudad de Comalcalco, Tabasco, se reunieron los miembros de la Comisión Revisora designada para examinar el Trabajo Recepcional de Tesis de Licenciatura titulado:

"Análisis del efecto de la leptina sobre la cadena respiratoria mitocondrial en un modelo de isquemia-reperfusión de corazón aislado"

Presentado por la egresada:

Wendy Natalia Rosado Lomán

Con matrícula 162P4018

Aspirante al título de:

Médica Cirujana

Después de haber revisado el Trabajo Recepcional los integrantes de la Comisión manifestaron su **APROBACIÓN** y **LIBERACIÓN** de dicho trabajo para continuar con el procedimiento de titulación, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

DIRECTORES DE TRABAJO

Dr. Eduardo Martínez Abundis

Dr. Erick Navidad de la Cruz Hernández

LA COMISIÓN REVISORA

Dr. Juan Gabriel Tejas Juárez

Dr. José Alfredo Díaz Gandarilla

Dra. Nancy Patricia Gómez Crisóstomo

Dra. Deysi Yadira Bermúdez Ocaña

Ma Antonia Jrs

Mtra. María Antonia Jiménez Santos

TITULACIÓN, SEGUIMIENTO DE EGRESADOS Y MERCADO LABORAL

@DamcUjatMx damcujatmx @DamcUjatMx DAMC UJAT

www.ujat.mx

Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa, Tabasco a 15 de abril de 2024.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR(A) y/o AUTORES(RAS) en la producción, creación y/o realización de la obra denominada Análisis del efecto de la leptina sobre la cadena respiratoria mitocondrial en un modelo de isquemia-reperfusion de corazón aislado.

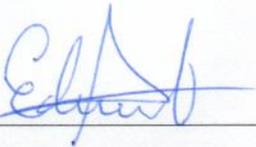
Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un periodo de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

COLABORADORES



Wendy Natalia Rosado Lomán

TESTIGOS



Dr. en C. Eduardo Martínez Abundis



Dr. en C. Erick Natividad De la Cruz Harnández

Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional	
Título de Tesis:	Análisis del efecto de la leptina sobre la cadena respiratoria mitocondrial en un modelo de isquemia-reperfusión de corazón aislado
Autor(a) o autores(ras) de la Tesis:	Wendy Natalia Rosado Lomán
ORCID:	162P4018
Resumen de la Tesis:	<p>Antecedentes: La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, cuyo origen es consecuencia de un desbalance energético, que con el tiempo lleva a diversas complicaciones, entre ellas las enfermedades cardiovasculares. La leptina es un péptido producido principalmente por el tejido adiposo, y se ha visto implicada en el desarrollo de la obesidad. El equilibrio energético del corazón y todos los órganos, está regulado por la mitocondria, organelo intra-celular, donde se lleva a cabo la fosforilación oxidativa, donde participa la cadena de transporte de electrones, para la síntesis de ATP. El presente trabajo está enfocado en analizar la función cardíaca, cantidad y actividad de los complejos mitocondriales en corazones aislados de rata sometidos a isquemia-reperfusión con una alta concentración de leptina, emulando las concentraciones séricas de personas que viven con obesidad.</p> <p>Metodología: Los corazones de rata fueron sometidos a un evento de isquemia- reperfusión en presencia de una alta concentración de leptina (3.1 nM). Se utilizó un sistema de Langendorff para corazón aislado. El trabajo cardíaco se evaluó previo al aislamiento de mitocondrias. Se evaluó la actividad de los complejos mitocondriales I, II, IV mediante electroforesis nativa y se determinó por western blot proteínas representativas de los complejos I, II, III, IV y IV.</p> <p>Resultados: En nuestro estudio se obtuvo que la leptina produce una disminución en el trabajo cardíaco adicional al daño producido durante la isquemia- reperfusión; con respecto a la</p>

	<p>actividad de los complejos mitocondriales, se observó únicamente tendencia a la disminución en los complejos sometidos a isquemia-reperfusión y el caso de los corazones sometidos a una alta concentración de leptina, se observó una tendencia al aumento de la actividad de los complejos, lo que podría acercarse más a un efecto protector que a un efecto deletéreo.</p> <p>Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la leptina podría tener un efecto cardioprotector contra la lesión provocada por IR miocárdica, es necesario ampliar el estudio a la actividad del complejo V, para determinar si en la parte final de la fosforilación oxidativa no hay un efecto nocivo sobre el ensamblaje de la ATP sintetasa y sobre la síntesis de ATP.</p>
<p>Palabras claves de la Tesis:</p>	<p>Leptina, Obesidad, lesión por isquemia-reperfusión, cadena de transporte de electrones, fosforilación oxidativa</p>
<p>Referencias citadas:</p>	<p>Se incluyen al final del documento</p>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

"Trabajar duro es importante, pero hay algo que importa más, creer en ti mismo"

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

DEDICATORIA

A mis padres Ángeles y Humberto por su amor, comprensión y apoyo incondicional. Les amo.

A mis hermanas Karem y Ángeles, por acompañarme en el proceso de aprendizaje de la vida.

A mi abuelita Tomasa por ser el motivo por el cual elegí tan noble carrera.

A mi abuelita Paula, por su amor incondicional, por siempre creer en mí y animarme a continuar en los momentos más complicados. Ambas, de seguir con vida, estarían orgullosas de verme cumplir mis sueños.

A mi tía Araceli y mi primo Pedro, por apoyarme y creer en mi desde el inicio de la carrera, por madrugar conmigo para que pudiera llegar siempre puntual a mis clases.

A mi querido amigo, tutor y maestro de vida el Dr. Eduardo Martínez Abundis, por recibirme como estudiante de pregrado, enseñarme desde cero las técnicas que me llevaron a construir este trabajo. Gracias por su paciencia, consejos, apoyo y cariño que me ha brindado estos años.

A mi querida amiga, asesora y maestra de vida la Dra. Nancy P. Gómez Crisóstomo, por siempre regalarme una sonrisa al llegar al laboratorio, por compartirme su historia de vida que me ha inspirado a plantearme objetivos y crear sueños que poco a poco van cumpliéndose. Gracias por los consejos, apoyo, cariño y palabras de aliento brindadas en estos años.

A los amigos que hice durante la universidad, por todas las risas compartidas y la cafeína ingerida durante las noches de estudio.

A mi mejor amigo que no ha dejado de creer en mí, aún en días donde yo no creía que lo lograría.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme vida, salud y la oportunidad de culminar una meta más.

A mis directores de tesis, los Dr(es). Eduardo Martínez Abundis y el Dr. Erick Natividad de la Cruz Hernández, a mi asesora la Dra. Nancy P. Gómez Crisóstomo, por el apoyo, confianza y guía en el mundo de la ciencia, compartiéndome su pasión y dedicación en mi formación académica.

A la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco por permitirme adquirir el conocimiento y desarrollar las habilidades adquiridas a lo largo de mi formación como Lic. En Médico Cirujano. Y haberme brindado la oportunidad de realizar el presente trabajo de investigación en las instalaciones de esa Unidad Académica.

A toda mi familia, por su apoyo y ánimos a lo largos de estos años de formación.

ABREVIATURAS

A

AACE: Asociación Estadounidense de Endocrinólogos clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists)

ACE: Colegio Estadounidense de Endocrinología (American College of endocrinolog)

AHA: Asociación Estadounidense del Corazón (American Heart Association)

AKT: Proteína serina-treonina quinasa (serine/threonine kinases)

ATP: Adenosin Trifosfato (Adenosine triphosphate)

B

BSA: Albúmina sérica bovina

C

°C: Grados Celsius

C₈H₁₅NaO₂: Octanoato de sodio

CaCl₂·2H₂O: Cloruro de calcio dihidratado

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)

CI: Complejo I

CII: Complejo II

CIII: Complejo III

CIV: Complejo IV

CV: Complejo V

COX: Ciclooxygenasa

CTE: Cadena de Transporte de Electrones

Ctrl: Control

D

db: Gen de la diabetes

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

E

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica

ENIGH: Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos del Hogar

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

EO: Estrés oxidativo

ERK: Cinasa relacionada con señal extracelular

ERO: Especies reactivas de oxígeno

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético (Ethylenediaminetetraacetic Acid)

F

FAD: Dinucleótido de flavina

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FC: Frecuencia cardiaca

FN3: Fibronectina tipo III

FzaCtra: Fuerza de contracción

G

g: Gramos

g: Gravedad

GC: Gasto cardiaco

H

h: Horas

HAS: Hipertensión arterial sistémica

HCl: Cloruro de hidrogeno

I

IC: Insuficiencia cardiaca

Ig: Inmunoglobulinas

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

INSP: Instituto Nacional de Salud Pública

IR: Isquemia- reperfusión

IR+LEP: Isquemia- reperfusión+ alta concentración de leptina

IRS1/2: Receptor del sustrato de insulina 1 y 2

J

JAK2: Quinasa Janus (Janus-Kinase)

K

KCl: Cloruro de potasio

kDa: Kilodalton

kg: Kilogramo

KH₂PO₄: Fosfato dihidrógeno de potasio (Potassium dihydrogen phosphate)

L

L: Litros

LEP: Leptina

LepR: Receptor de la leptina

Lpm: latido por minuto

M

m²: Metros cuadrados

M: Molar

mA: miliAmperes

MAPK: Protein cinasa de activación mitogénica

mg: Miligramo

mL: Mililitro

MgSO₄·7H₂O: Sulfato de magnesio

Min: Minuto

mM: Milimolar

mmHg: Milímetros de mercurio

N

NaCl: Cloruro de sodio

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido

NaHCO₃: Bicarbonato de sodio

ng: Nanogramo

NPY: Neuropeptido Y

NTT: Nitrotirosina

O

O₂: Oxígeno

Ob/ob: Gen de la obesidad

OCDE: Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OXPHOS: Fosforilación oxidativa

P

PI3K: Fosfatidilinositol 3- cinasa

pH: Unidad de medida de acidez o alcalinidad de una disolución

pSTAT: Transductor de señal y activador de la transcripción 3 fosforilado (phosphor-Signal transducer and activator of transcription 3)

POMC: Propiomelanocortia

R

RhoA/ROCK: Rho- associated kinases

RI: Resistencia a la insulina

S

Seg: Segundos

SNC: Sistema nervioso central

SHP2: Homologo Src de fosfatasa 2

SOCS-3: Supresor de la señalización de citocinas 3

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3 (signal transduce activators of transcription)

STE: Cloruro de sodio-Tris-EDTA

SUAVE: Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica

T

TC: Trabajo cardiaco

Tris-HCl: Tris-hidrocloruro

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TTNS: Solución salina tamponada con Tween-Tris

U

μ L: Microlitro

UPCEA: Unidad de Producción, Cuidado y Experimentación Animal

UQCR: Ubiquinol-citocromo c reductasa

V

VDAC: Canal de aniones dependiente de voltaje (Voltage-dependent anion-selective channel protein)

VI: Ventrículo izquierdo

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEORICO	6
Obesidad.....	6
Obesidad como problema de salud pública	7
Obesidad como factor de riesgo cardiovascular	9
Síntesis de la leptina y su participación en el desarrollo de obesidad	12
Receptor y señalización intracelular de la leptina	13
Efectos de la leptina sobre el sistema cardiovascular	16
Mitocondria	17
ANTECEDENTES	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVO GENERAL	24
Objetivos específicos:	24
HIPÓTESIS	25
METODOLOGÍA	26
Animales	26
Disección del corazón	26
Perfusión continua en el sistema de Langendorff	27
Modelo de isquemia-reperfusión	27
Distribución de los grupos experimentales.....	28
Evaluación de la función cardiaca.....	28
Aislamiento de mitocondrias	28
Determinación de proteína	29
Solubilizados de mitocondria en digitonina	30
Preparación de muestras para Western Blot	30
Actividad de los complejos mitocondriales.....	31
Western Blot	33

Análisis estadístico.....	34
RESULTADOS	35
Evaluación del efecto de la leptina sobre el Trabajo Cardíaco.....	35
Efecto de la leptina sobre la actividad de los complejos mitocondriales	37
Expresión de subunidades de los complejos mitocondriales.	39
Nitrosilación de proteínas.....	41
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, cuyo origen es consecuencia de un desbalance energético, que con el tiempo lleva a diversas complicaciones, entre ellas las enfermedades cardiovasculares. La leptina es un péptido producido principalmente por el tejido adiposo, y se ha visto implicada en el desarrollo de la obesidad. El equilibrio energético del corazón y todos los órganos, está regulado por la mitocondria, organelo intra-celular, donde se lleva a cabo la fosforilación oxidativa, donde participa la cadena de transporte de electrones, para la síntesis de ATP. El presente trabajo está enfocado en analizar la función cardíaca, cantidad y actividad de los complejos mitocondriales en corazones aislados de rata sometidos a isquemia- reperfusión con una alta concentración de leptina, emulando las concentraciones séricas de personas que viven con obesidad.

Metodología: Los corazones de rata fueron sometidos a un evento de isquemia-reperfusión en presencia de una alta concentración de leptina (3.1 nM). Se utilizó un sistema de Langendorff para corazón aislado. El trabajo cardíaco se evaluó previo al aislamiento de mitocondrias. Se evaluó la actividad de los complejos mitocondriales I, II, IV mediante electroforesis nativa y se determinó por western blot proteínas representativas de los complejos I, II, III, IV y IV.

Resultados: En nuestro estudio se obtuvo que la leptina produce una disminución en el trabajo cardíaco adicional al daño producido durante la isquemia- reperfusión; con respecto a la actividad de los complejos mitocondriales, se observó únicamente tendencia a la disminución en los complejos sometidos a isquemia- reperfusión y el caso de los corazones sometidos a una alta concentración de leptina, se observó una tendencia al aumento de la actividad de los complejos, lo que podría acercarse más a un efecto protector que a un efecto deletéreo.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la leptina podría tener un efecto cardioprotector contra la lesión provocada por IR miocárdica, es necesario ampliar el estudio a la actividad del complejo V, para determinar si en la parte final de la

fosforilación oxidativa no hay un efecto nocivo sobre el ensamblaje de la ATP sintetasa y sobre la síntesis de ATP.

Palabras clave: *Leptina, Obesidad, lesión por isquemia- reperfusión, cadena de transporte de electrones, fosforilación oxidativa.*

ABSTRACT

Background: Obesity is a global public health problem, the origin of which is a consequence of an energy imbalance, leading over time to various complications, including cardiovascular diseases. Leptin is a peptide primarily produced by adipose tissue and has been implicated in the development of obesity. The energetic balance of the heart and all organs is regulated by the mitochondria, and intracellular organelles where oxidative phosphorylation takes place and the electron transport chain participates in the synthesis of ATP. The present study focuses on analyzing cardiac function and the quantity and activity of mitochondrial complexes in isolated rat hearts subjected to ischemia- reperfusion with a high concentration of leptin, emulating the serum concentrations of people living with obesity.

Methodology: Rat hearts were subjected to an ischemia- reperfusión event in the presence of a high leptin concentration (3.1 nM). The Langendorff system was used for isolated heart. Cardiac work was evaluated prior to mitochondrial isolation. The activity of mitochondrial complex I, II, IV was evaluated by native electrophoresis and representative proteins of complex I, II, III, IV and IV were determined by western blot.

Results: In our study, leptin produced a decrease in cardiac work in addition to the damage produced during ischemia- reperfusión. Regarding the activity of mitochondrial complexes, a tendency to decrease was observed only in complexes subjected to a high concentration of leptin. However, there was a tendency to increase the activity of the complexes, which could indicated a protective effect rather than a deleterious effect.

Conclusions: Our results suggest that leptin could have a cardioprotective effect against injury caused by myocardial ischemia- reperfusión. It is necessary to extend

the study to the activity of complex V to determine if there is not a harmful effect on the assembly of ATP synthetase and the synthesis of ATP in the final part of oxidative phosphorylation.

Key words: *Leptin, obesity, ischemia- reperfusion injury, electron transport chain, oxidative phosphorylation.*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades metabólicas como la Diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, enfermedades cardiovasculares como son la hipertensión arterial, aterosclerosis, infarto al miocardio e hipertrofia ventricular izquierda¹.

Una de las causas en el desarrollo de obesidad es el desbalance en la homeostasis de energía, lo cual implica un incremento en la ingesta calórica con la disminución en el gasto energético, lo cual lleva al aumento de depósitos de grasa en diferentes tejidos, con la formación de depósitos de triglicéridos en el citoplasma de las células, principalmente los adipocitos, que se especializan en almacenar lípidos.

El adipocito tiene múltiples funciones adicionales al almacenamiento de triglicéridos como reserva energética, se han identificado factores llamados adipocinas que son mensajeros secretados al recibir un estímulo en específico, dentro de los que se encuentran la leptina, adiponectina, resistina y otras citosinas proinflamatorias². La leptina es la adipocina que se relaciona más estrechamente con la fisiopatología de la obesidad, ya que tiene un efecto directo en sistema nervioso central (SNC), pero también tiene efectos sobre diferentes tejidos periféricos cuando se encuentra en altas concentraciones. La leptina es un péptido, producto del gen Ob/Ob³, y se le conoce principalmente por ser un regulador del apetito. Su concentración sérica está relacionada directamente con la cantidad de grasa corporal; esto significa que, al aumentar los niveles de grasa corporal, se pueden encontrar niveles muy altos de leptina sérica.

La leptina tiene múltiples interacciones con todos los sistemas que integran nuestro organismo. En el sistema cardiovascular se ha descrito su efecto como regulador del tono vascular y como agente pro hipertrofico en musculo cardiaco⁴. La cascada de señalización de la leptina hacia el interior de la célula, implica dos vías: JAK2/STAT (Janus-Kinase/ signal transduce activators of transcription, por sus siglas en inglés) y RhoA/ROCK⁵.

Por otra parte, la mitocondria es el organelo encargado del suministro de energía para la célula. Esta se presenta principalmente en forma de Adenosin Trifosfato (ATP) que es producido por medio de la fosforilación oxidativa, un proceso muy elaborado que es realizado por un conjunto de complejos de proteínas localizadas en la membrana interna de la mitocondria: los complejos I, II, III, IV y V, denominados en su conjunto como Cadena de Transporte de Electrones (CTE).

El corazón es el órgano que contiene el mayor número de mitocondrias por célula, ya que del 20 al 40% del volumen del cardiomiocito son mitocondrias. Al someter el corazón a isquemia se ha reportado que existe una disminución del flujo de electrones en la CTE⁶, además de que, al ser sometidas a altas concentraciones de leptina, las mitocondrias del cardiomiocito presentan deficiencias en el consumo de oxígeno, así como alteración en la formación de potencial de membrana mitocondrial, lo que puede contribuir al desarrollo de insuficiencia cardiaca relacionada con la obesidad⁷.

México. Juárez Autónoma de Tabasco.

MARCO TEORICO

Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que es perjudicial para la salud⁸. Como definición queda muy restringida la magnitud de lo que realmente es la obesidad, es por ello que a lo largo de la historia ha sido modificada.

En 2003, Cummings y Schwartz, definieron a la obesidad como una enfermedad oligogénica cuyas características pueden ser moduladas por genes que interactúan entre sí, además de la participación de factores ambientales⁹. Estos autores, introdujeron por primera vez la idea de que la obesidad es dependiente de factores ambientales, tales como los estilos de vida, ocupación; pero que además se relaciona con la idea de una predisposición genética para su desarrollo. En 2015 Pasca y Montero integraron las definiciones anteriores con la idea de la presencia de un estado inflamatorio crónico y alteraciones metabólicas, así como el daño a órganos blanco, que en conjunto aumentan el riesgo para desarrollar morbimortalidad, describiéndola como una “enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, producto de la interrelación entre lo genómico y lo ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal, que conlleva a un mayor riesgo de morbimortalidad”¹⁰.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), define a la obesidad como el peso que es más alto de lo considerado saludable para una altura específica¹¹. La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos clínicos junto con el Colegio Estadounidense de Endocrinología (AACE/ACE, por siglas en inglés) en la guía de práctica clínica para la atención médica de pacientes con obesidad, reconocen a la obesidad como una enfermedad crónica compleja centrada en la adiposidad del individuo¹².

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) describe a la obesidad como una enfermedad crónica multifactorial en la que se involucran aspectos genéticos,

ambientales y de estilos de vida, que condicionan la acumulación excesiva de grasa corporal¹³.

Por otra parte, es posible clasificar a la obesidad por medio de indicadores antropométricos como son: el índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia de cintura e índice cintura/cadera; lo que nos permite estimar con certeza la cantidad de grasa corporal en una persona y así valorar su riesgo para desarrollar diferentes enfermedades. El método más usado por su facilidad de aplicación es el IMC, que evalúa la relación que existe entre el peso corporal y la talla. La determinación se basa en la división del peso expresado en kilogramos sobre el cuadrado de la talla expresada en metros (kg/m^2).

De acuerdo a la OMS y con base en el IMC, la obesidad se clasifica de la siguiente manera: un valor de IMC igual o superior a 25 se considera como sobrepeso y cuando es igual o superior a 30 lo clasifica como obesidad¹. Por otra parte, la CDC clasifica los valores del IMC como sobrepeso cuando es mayor a 25 y menor a 30, y obesidad cuando el valor es mayor a 30. A su vez la obesidad se subdivide en tres clases: Clase 1, cuando el IMC se encuentra entre 30 y 34.9; Clase 2, cuando el IMC es mayor a 35 y 39.9; Clase 3 u obesidad grave, cuando el valor de IMC es igual o mayor a 40¹². El IMC es un cálculo estimado de la adiposidad corporal que suele ser de utilidad en adultos: sin embargo, en grupos de edades menores se debe ajustar a la talla.

Obesidad como problema de salud pública

La obesidad es considerada como la epidemia del siglo XXI, debido al incremento de su prevalencia en el mundo. La OMS estima que en 2016 había 1900 millones de adultos mayores de 18 años con sobrepeso, de los cuales 650 millones de personas tenían obesidad, es decir cerca del 13% de la población mundial¹.

Para el 2023, la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), hizo público un listado de los países con mayor índice de sobrepeso y

obesidad en población mayor de 15 años; en donde, México ocupa el primer lugar con 74.1% de población con sobrepeso, seguido de Estados Unidos con 73.1%, Nueva Zelanda 68.1%, Hungría 67.7%, Reino Unido con 64.2%, Irlanda 61%, Canadá 59.8%, Bélgica 55.4%, Corea 37.8% y Japón 27.2%¹⁴. Es importante resaltar que entre el 2000- 2012, un total del 32.4% de la población mexicana presentaba sobrepeso u obesidad, lo que indica un incremento del 41.7%¹⁵.

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reportó en 2021, que el 39.2% adultos mayores de 20 años tiene sobrepeso y el 33.3% obesidad, para un total del 71.8%; siendo mayor el porcentaje en población femenina con un 38.6% y 27.7% en varones con obesidad¹⁵. Específicamente en relación con el sexo, estos valores representan en mujeres un 75% y 69.6% en hombres¹⁶. El Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE) en su reporte del 2021 indica que la tasa nacional de incidencia en obesidad fue de 180.8 casos por cada 100 mil habitantes¹⁷.

Por otra parte, la OMS recomienda un consumo calórico diario entre 1500- 2000 calorías en adultos con peso corporal ideal¹⁸, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés), en 2018-2020 en México se consumieron alrededor de 2388 kcal/día¹⁹. El INSP a través de la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos del Hogar (ENIGH) 1992-2016, reportó que el gasto en alimentos de la población mexicana se redujo un 8% en la compra de alimentos de canasta básica y un 6% en bebidas; mientras que con respecto a los alimentos no básicos (altos en densidad energética 250 kcal por 100 gr, de acuerdo con la definición del World Cancer Research Fund) el gasto aumentó un 22% y el gasto por alimentos consumidos fuera del hogar aumentó a 39%²⁰, sugiriendo un aumento en la ingesta calórica por individuo.

La obesidad reduce la esperanza de vida de 0.9 a 4.2 años dependiendo del país²¹. Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) en México mencionan que la esperanza de vida en 2010 era de 77 años y para el 2019 se redujo a 75.1 años²². En 2020 se reportaron 2.40 millones de defunciones relacionadas con la presencia de sobrepeso y obesidad²³, mientras que las proyecciones de la OCDE se estima

que habrá alrededor de 92 millones de muertes prematuras relacionadas con enfermedades causadas por la obesidad²⁹. En este sentido, la obesidad es considerada un factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades no transmisibles como: hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), trastornos pulmonares como la apnea obstructiva del sueño, desordenes musculoesqueléticos como la osteoartritis, así como enfermedades cardiovasculares (ECV) y algunos tipos de cáncer^{24,25,26, 27, 28,29,30}.

Obesidad como factor de riesgo cardiovascular

La Asociación Estadounidense del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) en 2019, asoció el aumento en el consumo de alimentos altos en carbohidratos y la disminución en la actividad física o sedentarismo con el desarrollo de la obesidad, además se describió que cada factor incrementa de manera independiente el riesgo de presentar ECV²³. La obesidad se relaciona con múltiples alteraciones estructurales, funcionales, humorales y hemodinámicas que conllevan al desarrollo de ECV, donde el principal fenómeno fisiopatológico ligado es un proceso inflamatorio crónico, progresivo. Este proceso puede estar asociado a factores de riesgo modificables y no modificables, como DMT2, HAS, tabaquismo, género, edad, factores genéticos y obesidad¹⁷.

La obesidad se caracteriza principalmente por la hipertrofia de los adipocitos, la aparición de depósitos de lípidos en diferentes organelos (mitocondria y en retículo endoplásmico, principalmente) y alteraciones metabólicas (dislipidemia, resistencia a la insulina, HAS), que en su conjunto se les denomina síndrome metabólico.

El incremento de la adiposidad en la obesidad se asocia con activación neurohormonal que incluyen la estimulación del sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), activación del sistema simpático, un incremento sérico de adipocinas, principalmente leptina y adiponectina, así como el incremento de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) que en su conjunto contribuyen al

desarrollo de alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, expansión del volumen intravascular y el aumento de la resistencia vascular periférica. Todas estas alteraciones, en su conjunto, condicionan la aparición de enfermedades como HAS, resistencia a la insulina (RI), DMT2 y por ende un aumento del riesgo para desarrollar alguna ECV^{33,31,32}.

Debido a estas alteraciones presentes, el sistema cardiovascular responde con adaptaciones hemodinámicas en cascada, como son el incremento del volumen de sangre circulante, que condiciona el aumento del volumen sistólico eyectado por el ventrículo izquierdo, y en respuesta aumenta el gasto cardiaco (GC). Al combinar estos factores con la alta adiposidad presente en la obesidad, se favorece la infiltración de tejido adiposo al miocardio, el desarrollo de fibrosis, lo cual conduce a la disociación eléctrica entre el endo y epicardio^{33,35,33}, propiciando el desarrollo de arritmias.

El musculo cardiaco también responde a las adaptaciones hemodinámicas con el aumento del gasto cardiaco (GC), aumentando la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI), condicionando al desarrollo de anomalías en la remodelación del musculo cardiaco en forma de hipertrofia excéntrica o concéntrica del VI³⁶. En la **Tabla 1**, se describen los cambios o anomalías cardiovasculares (CV) comúnmente asociadas a la obesidad.

Tabla 1. Cambios cardiovasculares asociados con alteraciones de la masa grasa-adiposidad.

Anormalidades/ cambios cardiovasculares asociados con trastornos de la masa grasa-adiposidad	
Electrocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la Frecuencia Cardiaca Aumento del intervalo PR Aumento del intervalo QRS Disminución del voltaje en QRS Desviación del eje cardiaco a la izquierda Anormalidades de la aurícula izquierda
Hemodinámicos	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la Frecuencia Cardiaca (en reposo) Aumento del volumen cardiaco Aumento del gasto cardiaco Aumento de la presión arterial Aumento de la rigidez en la pared del ventrículo izquierdo Aumento de la presión tele diastólico del ventrículo izquierdo Aumento de la presión arterial pulmonar Alteraciones en la presión de aurícula y ventrículos (en aquellos con apnea del sueño)
Estructural	<ul style="list-style-type: none"> Esteatosis miocárdica, fibrosis, apoptosis Remodelación e hipertrofia ventricular izquierda Agrandamiento de la aurícula izquierda Hipertrofia ventricular derecha Aumento del tejido adiposo pericárdico y perivascular
Funcional	<ul style="list-style-type: none"> Disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo Obstrucción coronaria Isquemia miocárdica Aterosclerosis, trombosis Taquicardias (fibrilación auricular, fibrilación ventricular, flutter) Embolismo pulmonar

Adaptado de Jimenez y col. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. Eur J Prev Cardiol. Dec 2022³⁴.

Síntesis de la leptina y su participación en el desarrollo de obesidad

La leptina es un péptido con acción hormonal, está conformada por 146 aminoácidos y tiene un peso molecular de 16 kDa. Este péptido es el producto del gen *ob/ob* en murinos y su homólogo en humanos es el gen *LEP*, localizado en el cromosoma 7q31.3, mismo que consiste de tres exones separados por 2 intrones.

Su primera función descrita fue su papel regulador de la ingesta calórica y gasto energético. En 1995 Jeffrey y cols., le dieron el nombre por su origen etimológico derivado del griego "leptos" que significa delgado³⁵. En 1994 Zhang y cols., demostraron que tiene actividad en el sistema nervioso central, principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde interactúa con dos poblaciones neuronales: la primera son las neuronas que secretan neuropéptido Y (NPY) que representa la vía orexigénica (inductor de apetito) y la segunda son las neuronas secretoras de proopiomelanocortina (POMC) que conforman la vía anorexigénica (inductor de saciedad)^{3,36,37}.

El efecto anorexigénico de la leptina en condiciones de normopeso se da de la siguiente manera: ante un exceso de nutrientes, el adipocito secreta la leptina que es transportada a través de la barrera hematoencefálica por diferentes transportadores y activa la producción de POMC, induciendo saciedad y en consecuencia inhibiendo la función del NPY.

En la obesidad, por efecto del incremento de depósitos de ácidos grasos, el adipocito crece en tamaño (hipertrofia) y además se incrementa el número de células (hiperplasia)³⁶. Estos cambios estructurales llevan a que el adipocito, a su vez, incremente la secreción de leptina y citocinas pro-inflamatorias hacia la sangre (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6)^{2,39,38}. Se ha demostrado que los niveles séricos de leptina aumentan de manera proporcional con el IMC³⁹, lo que puede representar el desarrollo de resistencia a la leptina, ya sea a nivel de su receptor en el hipotálamo o en las vías de transporte a través de la barrera hematoencefálica³, por lo que, en consecuencia, no se estimula la vía anorexigénica, manteniendo de esta manera la hiperfagia y dando origen a un círculo vicioso.

Receptor y señalización intracelular de la leptina

El receptor de leptina, también denominado Ob-R fue clonado por primera vez en plexo coroideo de ratones ob/ob y es codificado en el gen de la diabetes (db) localizado en el cromosoma 4³⁹. El gen homólogo en humanos es LepR y se encuentra en el cromosoma 1p31. Este receptor es miembro de la familia de receptores de citocinas clase I y se han identificado al menos 6 isoformas⁴⁰; mismas que comparten un dominio extracelular, transmembranal y un dominio intracelular, el cual presenta cambios lo que las diferencian. Existen al menos 4 isoformas cortas de LepR (LepRs) que contienen entre 32 a 40 aminoácidos de longitud en el dominio intracelular, este tipo de LepR se han identificado a nivel de plexo coroideo y en vasos capilares del SNC⁴¹. Existe también una isoforma soluble (LepRe), que no posee residuos intracelulares y se ha identificado en circulación sistémica, por lo que se considera que puede ser transportador de la leptina en la sangre; adicionalmente, sus niveles se correlacionan con la cantidad de adiposidad corporal y con la concentración plasmática de leptina^{43,44}.

Por último, las isoformas largas (LepRb) en rata como en humanos contiene una secuencia de 1165 aminoácidos, mientras que el LepRb en ratón consiste de 1162 aminoácidos⁴², se le ha identificado en distintos tejidos y órganos, principalmente se encuentra en SNC en los núcleos arqueado, ventromedial, dorsomedial, lateral y paraventricular e hipocampo; mientras que en tejidos periféricos, se ha identificado en pulmón, riñón, páncreas, músculo esquelético, corteza adrenal, ovarios, testículos, tejido adiposo, tracto gastrointestinal, placenta, hueso, algunas células hematopoyéticas e inmunitarias y en el corazón^{44,43}.

El segmento extracelular del LepR está conformado por dos dominios homólogos del receptor de citocinas, separados por un dominio similar a inmunoglobulinas (Ig), seguido de dos dominios en la membrana proximal de fibronectina tipo 3 (FN 3)⁴⁴. La porción intracelular del LepRb está conformado por regiones denominadas box1, box2 y box3, que interactúan con la vía de señalización de JAK/STAT⁴⁵.

La leptina regula diversas vías de señalización implicadas en procesos metabólicos del cuerpo, dentro de las que se encuentran: JAK/STAT3, IRS1/2-PI3K/AKT (receptor del sustrato de insulina 1 y 2/ fosfatidilinositol cinasa 3/ proteína cinasa B),

SHP2/ERK (homólogo Src de fosfatasa 2/ cinasa relacionada con señal extracelular) y COX-2 (ciclooxigenasa 2)⁴⁵.

La señalización inicia con la unión de la leptina a su receptor, lo que resulta en la activación de JAK2, fosforilando los sitios Tyr1138 de LepR, para el reclutamiento y fosforilación de STAT3 (Figura 1). Una vez fosforilado (pSTAT3), se dimeriza y transloca al núcleo, donde se une al promotor de diversos genes y estimula la transcripción⁴³, por lo que funciona como un factor de transcripción.

La leptina también induce la fosforilación del LepR en los residuos de tirosina Tyr985, Tyr1077, Tyr1185. Estos tres residuos de tirosina tienen un sitio de unión para el dominio de homología Src 2 (SHP2) que se encuentra en muchas proteínas implicadas en cascada de señalización de tirosina cinasas y que participan en la modulación de genes antia apoptóticos y de la proliferación celular⁴⁸. LepRb también activa la señalización de la ciclooxigenasa (COX), específicamente la COX-2, una proteína clave en la síntesis de prostaglandinas para diferentes funciones como: señalización del dolor, la inflamación y desarrollo de neoplasias⁴⁶. Al activarse COX-2 por medio de LepRb incrementa su expresión y genera un aumento de la proliferación celular⁴⁸.

Por otra parte, la unión de la leptina a su receptor LepRb recluta y activa la familia Janus (JAK2) por autofosforilación. JAK2 activado se une y fosforila a los residuos de tirosina que regulan diferentes funciones. La fosforilación de la Tyr985 activa la vía ERK, se ha reportado que su inactivación hipotalámica previene la pérdida de peso mediada por la leptina en modelos animales; con respecto a la Tyr1077 que activa la vía JAK2/STAT5, se ha demostrado que la deleción de STAT5 en el sistema nervioso central ocasiona hiperfagia y obesidad, mientras que la activación de STAT5 en neuronas hipotalámicas reduce la ingesta de alimento en ratones^{43,48}. Adicionalmente, en respuesta a la leptina, el complejo JAK2-LepRb fosforila a la Tyr1077 de STAT3, que se dimeriza y transloca al núcleo para activar al supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS-3) y neuropéptidos. SOCS-3 inhibe la

fosforilación de los residuos de tirosina por JAK2, regulando así la señalización de la leptina por retroalimentación negativa^{43,48}.

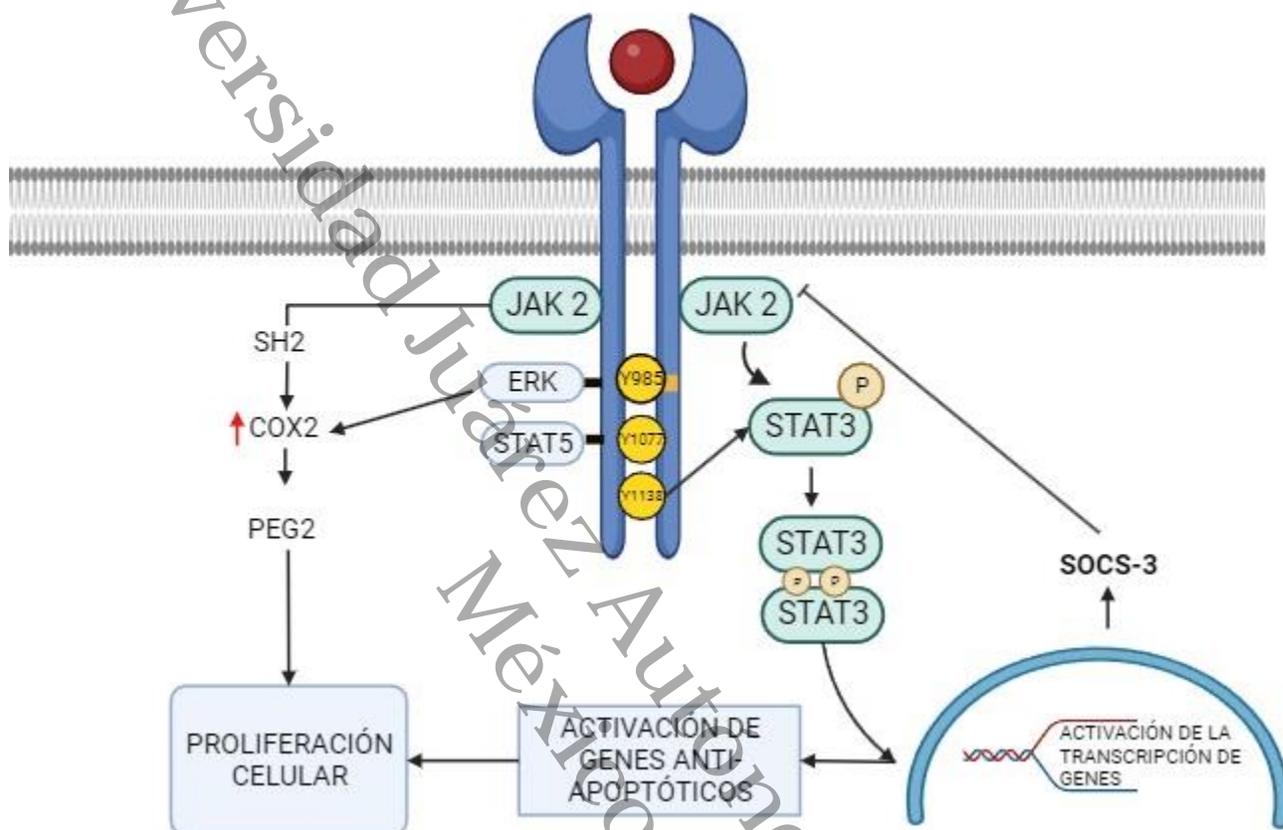


Figura 1. Señalización del receptor de leptina en la célula. Ver descripción en el texto.

En resumen, la leptina a través de su receptor LepR activa a la familia Janus (JAK2) por autofosforilación, activando a su vez la vía JAK2/STAT3, JAK2/STAT5 y la vía de ERK. Estas vías se ven implicadas en la regulación de ingesta de alimentos, balance energético y en la expresión de genes implicados en la regulación de proliferación celular y apoptosis respectivamente.

Efectos de la leptina sobre el sistema cardiovascular

La concentración de leptina en sangre es directamente proporcional al total de grasa corporal y a medida que disminuye el tejido graso también disminuyen los niveles séricos de leptina. En individuos no obesos, los niveles séricos de leptina se encuentran entre 1-15 ng/mL, mientras que en personas con obesidad (IMC >30 kg/m²) se han reportado concentraciones elevadas de entre 100-200 ng/mL⁴⁷.

Por años se creía que la leptina era la hormona anti-obesidad, por su importante papel en el control de la saciedad; sin embargo, al encontrarse elevada en pacientes con obesidad se entiende que el efecto de control de apetito no es suficiente para evitar un desequilibrio energético, condicionando en su lugar el desarrollo de resistencia a su efecto⁴⁸. Además de su papel en el control del apetito, se ha demostrado que la leptina desempeña funciones importantes en diferentes sistemas, tales como son la regulación de la presión arterial y la respuesta vascular a la inflamación^{49,50}.

En el contexto de la función cardiovascular, la hiperleptinemia se relaciona con el desarrollo de diferentes enfermedades cardiovasculares, estando involucrada tanto en la remodelación endotelial, como en el aumento del estrés oxidativo (EO), estimulando la formación de nuevos vasos sanguíneos, induciendo engrosamiento de las paredes vasculares arteriales, estimulando la formación de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO) y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que en conjunto resulta en un desequilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación y, por lo tanto, en el desarrollo de ECV⁵¹.

Se ha demostrado la presencia del receptor de leptina en el músculo cardíaco. Al desarrollarse la hiperleptinemia se produce hipertrofia sobre el miocardio y el cardiomiocito. Dentro de los mecanismos moleculares involucrados en este efecto nocivo, se encuentra la activación de diferentes cascadas de señalización, como son las ya mencionadas anteriormente JAK/STAT, MAPK, PK-C y cinasas Rho/ROCK. Diversos estudios han demostrado que la leptina produce un aumento de la frecuencia cardíaca y favorece el desarrollo de hipertrofia compensadora; sin

embargo, la exposición crónica a esta acción compensatoria puede progresar a una insuficiencia cardiaca (IC)⁵².

Mitocondria

La mitocondria es un organelo al que se ha denominado “central eléctrica de la célula”, por ser responsable de la producción de la mayor parte de la energía en la célula eucariota, además de su participación en la síntesis de fosfolípidos y proteínas, en la homeostasis de calcio y en la regulación de la muerte celular⁵³. La mitocondria está conformada por dos membranas, denominadas membrana externa y membrana interna. La membrana interna forma pliegues denominados crestas, que tienen puntos de contacto con la parte interna de la membrana externa.

Cada una de las membranas mitocondriales cuenta con características específicas, la membrana externa es altamente permeable a moléculas menores de 5000 dáltones, mientras la membrana interna es altamente selectiva, incluso para los protones. Otra característica muy relevante de la membrana interna es que en ella se encuentran de manera constitutiva un conjunto de complejos enzimáticos denominados cadena de transporte de electrones (CTE, Figura 2) o cadena respiratoria, responsable de desarrollar el proceso de síntesis de ATP, mejor conocido como fosforilación oxidativa.

La base del funcionamiento de la CTE es que, a través de sus complejos fluyen electrones en una serie de reacciones redox, liberando energía. Esta energía es utilizada por los complejos I, III y IV para expulsar protones de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal y crear un gradiente de protones que es utilizado después por el complejo V o ATP sintetasa para sintetizar el ATP a partir de ADP y fosfato (Figura 2). Las enzimas de la cadena de transporte de electrones en orden general son NADH-CoQ reductasa o complejo I; Succínico-CoQ reductasa o complejo II; CoQH₂/ citocromo C reductasa o complejo III; citocromo c oxidasa o complejo IV y el complejo V o ATP sintetasa.

A continuación, se describe la participación de cada complejo en la fosforilación oxidativa:

El complejo I (CI) también conocido como ubiquinona oxidoreductasa o NADH deshidrogenasa está conformado por 44 subunidades, de las cuales 14 son responsables de mantener la estructura del complejo en forma de L. Siete subunidades son proteínas hidrofílicas, codificadas por genes nucleares (NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1 y NDUFV2), mientras que el resto son proteínas hidrofóbicas integradas a la membrana y son codificadas por el genoma mitocondrial (MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, MT-ND6)⁵⁴. La subunidad NDUFB8 (NADH ubiquinone oxidoreductase subunit B8) está implicada en el ensamblaje del complejo I. Se ha descrito que la nitración de esta proteína provoca colapso bioenergético y muerte celular necrótica⁵⁵. En su conjunto, este complejo se encarga de la oxidación de NADH a NAD⁺ al transferir un par de electrones del NADH a la ubiquinona (Q). Al pasar los electrones del NADH a la ubiquinona, el complejo libera energía que es usada para bombear 4 protones (H⁺) desde la matriz al espacio intermembranal. Al final se obtiene NADH⁺, ubiquinol y 4 iones H⁺⁵⁶.

El complejo II (CII), también conocido como succinato deshidrogenasa (SDH), tiene como función la oxidación del succinato a fumarato. A diferencia del CI, este solo está integrado por cuatro subunidades (SDHA, SDHAB, SDHC y SDHD), en la primera subunidad se encuentra ubicados residuos de flavina, un conjunto de grupo Fe-S que participa en la transferencia de electrones. Cuando alguna de las subunidades sufre alguna alteración, la función general del complejo se ve afectada. Este complejo transfiere electrones del FADH₂ a una molécula de ubiquinona, para la cual este complejo contiene grupos de hierro, azufre y un cofactor unido el dinucleótido de flavina (FAD)⁵⁵. Aunque este complejo no contribuye al gradiente de protones, funciona como transportador directo de electrones hacia el complejo III. Se ha descrito que la inhibición de la subunidad SDHB provoca aumento del estrés oxidativo que inhibe el flujo de electrones y por lo tanto afecta en su totalidad la función de la CTE⁵⁷.

El tercer complejo, Complejo III (CIII) o ubiquinol-citocromo c reductasa (UQCR), recibe este nombre por su papel en la reducción del citocromo c al transferirle electrones del ubiquinol y de manera simultánea bombea 4 iones H⁺ al espacio

intermembranal⁵⁵. Estructuralmente, este complejo se encuentra formado por 11 subunidades, con una proteína central 2 o (UQCRC2). Se ha demostrado que esta subunidad participa en la producción de ERO, además de que el gen codificante para este complejo está relacionado con el desarrollo de cáncer hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma mamario, lo que nos da idea de su importancia en la funcionalidad celular⁵⁸.

El cuarto complejo, citocromo c oxidasa o complejo IV (CIV), está conformado de múltiples grupos hemo, cofactores y subunidades. La acción enzimática del complejo permite la transferencia de electrones desde el citocromo c al átomo de oxígeno (O₂) que, funciona como aceptor de electrones y se reduce para formar agua. Al final de la reacción este complejo libera 4 iones H⁺ al espacio intermembranal, participando de esta forma en la formación del gradiente de protones⁵⁵.

Finalmente, para la producción de ATP tenemos al complejo V o ATP sintetasas, que consta de diversas subunidades de proteínas desde la porción F₀ (unidad bombeadora) a F₁(unidad catalítica), forzando la rotación de la porción F₁ para catalizar la unión de ADP y fosfato para producir ATP.

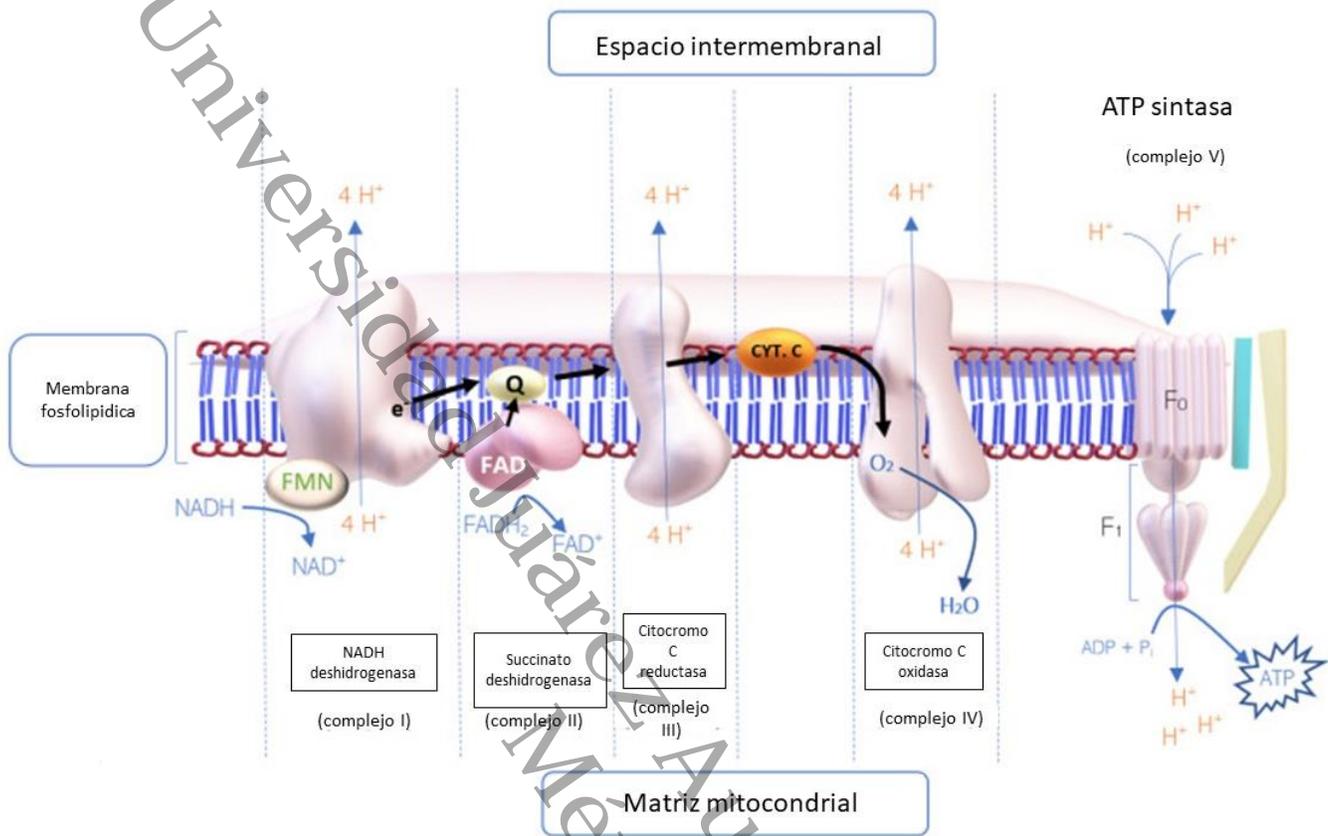


Figura 2. Esta imagen muestra el proceso de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) y la participación de cada complejo mitocondrial para la creación del gradiente de protones (H^+) y la síntesis de ATP en el complejo V. Para mayor información, consultar texto. Imagen creada por Ojas Deshpande.

ANTECEDENTES

La obesidad es un problema de salud pública que se ha asociado al desarrollo de enfermedades metabólicas como diabetes e hipertensión arterial, mismas que son consideradas como factores de riesgo para sufrir ECV. La fisiopatología de la obesidad es un tema que se ha estudiado ampliamente, cuyos resultados coinciden que es un estado de inflamación crónica, donde además sobresale la participación de la leptina en la regulación neuroendocrina. En diferentes estudios *in vitro* se ha demostrado que el cardiomiocito sufre hipertrofia por exposición a niveles elevados de leptina⁷, además de que la leptina induce un aumento en el trabajo cardiaco al incrementar la frecuencia cardiaca¹. Karmazyn y cols, concluyeron que el efecto pro-hipertrófico de la leptina ocurre mediante la activación de la vía de señalización JAK2/STAT3^{4,51}.

Por otra parte, se ha estudiado el efecto de la leptina a nivel mitocondrial en corazones expuestos a altas concentraciones de esta hormona, durante tiempos prolongados, concluyendo que resulta nociva para la función mitocondrial, ya que provoca deficiencias en el consumo de oxígeno y afecta la formación del potencial de membrana mitocondrial⁷, que podrían ser factores que contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardiaca durante la obesidad. En un estudio con ratones ob/ob al administrar leptina en su alimentación, y posterior sacrificio y disección del hígado, se encontró que la respiración mitocondrial se ve disminuida, sin embargo, los marcadores de actividad de los complejos II, IV y V aumentaron con la exposición a leptina⁵⁹.

Finalmente, Jian L y cols, describieron que la administración de ginsenoside Rb1 a ratones C57BL/6J cuyos corazones fueron posteriormente expuestos a un proceso de isquemia/ reperfusión, disminuyó el daño a la cadena de transporte de electrones causada por el aumento de ROS⁶⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud pública mundial, considerada la epidemia silenciosa, ya que es uno de los principales factores de riesgo para las primeras causas de mortalidad. La OMS ha reportado que la prevalencia de la obesidad y sobrepeso se ha cuadruplicado entre 1975 y 2016, pasando del 4% al 18%. Además de que la mayoría de la población con obesidad se encuentra en países en desarrollo, donde se encontró un aumento de más del 30%⁶¹. En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2021, reveló que el 36.7% de los adultos viven con obesidad; adicionalmente, se ha reportado que la obesidad fue responsable del 49% de las muertes por enfermedades del corazón y del 26% de las enfermedades cardiovasculares¹⁵.

La obesidad es considerada como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Al producir múltiples alteraciones hemodinámicas que afectan la función y en consecuencia se modifica la estructura cardíaca. Dentro de estas alteraciones encontramos el aumento de los niveles séricos de leptina, una hormona secretada por el tejido adiposo que ha demostrado la capacidad de inducir hipertrofia cardíaca, activación de apoptosis y aumento del estrés oxidativo. Berzabá-Evoli E. y col (2018), reportaron que los corazones que fueron perfundidos *in vitro* con leptina durante largos periodos de 1, 2, 3 y 4 horas, tuvieron un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y en la fuerza de contracción después de 3 horas de perfusión, aunado al desarrollo de alteraciones en la función de sus mitocondrias⁷.

De acuerdo con lo anterior, resulta importante analizar el efecto que la exposición de corazones a concentraciones altas de leptina tendría sobre la funcionalidad de los diferentes complejos que integran la cadena de transporte de electrones, con el fin de generar conocimiento que ayude a comprender las alteraciones o eventos que existen en la obesidad y que explican su relación con las enfermedades cardiovasculares.

JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocó en estudiar el efecto de la leptina sobre la función cardíaca en un modelo de corazón aislado, específicamente se analizaron las posibles alteraciones en la funcionalidad de la cadena transportadora de electrones que podrían asociarse con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con el fin de generar conocimiento que ayude a entender en fundamento de la enfermedad y generar estrategias que contrarresten tanto el aumento de mortalidad como la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y obesidad.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la función cardíaca, cantidad y actividad de los complejos mitocondriales en corazones aislados de rata que fueron sometidos a isquemia- reperfusión con una alta concentración de leptina.

Objetivos específicos:

- ✓ Exponer corazones de ratas a un episodio de isquemia-reperfusión en presencia de una alta concentración de leptina.
- ✓ Evaluar la función cardíaca de los corazones sometidos a isquemia-reperfusión con una alta concentración de leptina, a través de la determinación de la frecuencia cardíaca (FC) y la fuerza de contracción (FzaContr).
- ✓ Analizar la actividad de los complejos mitocondriales I, II, III, IV de los corazones sometidos a isquemia- reperfusión con una alta concentración de leptina.
- ✓ Determinar el nivel de estrés oxidativo mediante la evaluación de proteínas nitrosiladas en los corazones sometidos a isquemia-reperfusión con una alta concentración de leptina.

HIPÓTESIS

Los niveles elevados de leptina presentes durante la isquemia- reperfusión tendrán un efecto nocivo sobre la función cardíaca exacerbando el estrés oxidativo y alterando los niveles y actividad de los diferentes complejos mitocondriales.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

METODOLOGÍA

Animales

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar con peso de entre 350- 400 g, que fueron adquiridas de la Unidad de Producción Cuidado y Experimentación Animal (UPCEA) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT) y mantenidas en el área de resguardo del Laboratorio de Investigación de Enfermedades Metabólicas e Infecciosas de la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco (DAMC), de acuerdo las especificaciones para el cuidado y uso de animales de laboratorio establecidos en la NOM- 062- ZOO-1999. Adicionalmente, los protocolos experimentales fueron revisados y aprobados previamente por la Comisión Institucional de Ética en Investigación de la UJAT.

Disección del corazón

Para la disección del órgano cardiaco, primero se realizó la anestesia general de los animales, administrándoles por vía intraperitoneal una solución compuesta por pentobarbital sódico de uso veterinario (10 UI/ 100 g de peso), heparina sódica (10 UI) y solución inyectable hasta llegar a un volumen total de 1 mL. Posteriormente se dejó descansar a los animales hasta verificar que se encontraban bajo sedación profunda.

Se realizó una estereotomía para exponer completamente al órgano cardiaco. Con pinzas de disección sin dientes se sostuvieron las estructuras vasculares ubicadas sobre el corazón, teniendo cuidado de cortar la aorta en un punto distal a la primera rama del cayado aórtico, liberando de esta forma el corazón con pulmones y anexos del mediastino de la rata, para terminar, cortando el tejido conectivo ubicado sobre el diafragma y la aorta torácica descendente. Inmediatamente después, el corazón y las demás estructuras disecadas se colocaron en solución de Krebs-Henseleit helada (NaCl 119mM, NaHCO₃ 25.35 mM, Dextrosa 4.32 mM, octanoato de sodio

(C8H15NaO2) 99.2 μ M, KH₂PO₄ 1.20mM, KCl 4.8 mM, MgSO₄•7H₂O 1.2 mM, CaCl₂•2H₂O 2.57 mM, con pH 7.38).

Perfusión continua en el sistema de Langendorff

Una vez disecado el corazón, se ubicó el corte hecho a nivel de la primera rama del cayado aórtico y se insertó en una cánula del sistema de Langendorff para ser perfundido con la solución de Krebs- Henseleit a una temperatura de 37°C, que fue oxigenada continuamente con carbógeno (O₂95%/ CO₂ 5%) a una velocidad de infusión de 12 mL/min y se procedió a fijar el corazón con sutura de seda 2-0 para posteriormente retirar los pulmones, cuidando de no cortar las aurículas e introducir en el ventrículo izquierdo por medio de la abertura de la salida de las arterias pulmonares un balón de látex, mismo que se encontraba conectado a un transductor de presión, para registrar la fuerza de contracción y la frecuencia cardiaca de manera simultánea. Todo el proceso desde la disección hasta este punto se realiza en el menor tiempo posible (menos de un minuto).

Modelo de isquemia-reperfusión

Los corazones *ex vivo* fueron sometidos a perfusión continua durante 15 minutos antes de detener la bomba de infusión durante 30 minutos; a este periodo de pausa se le denomina isquemia y es la representación experimental de un infarto. Una vez cumplido el tiempo de isquemia, se activó la bomba para generar perfusión continua que se mantuvo durante una hora⁷.

Para los corazones expuestos a leptina, se le adicionó leptina (50 ng/mL) a la solución de Krebs-Henseleit antes de iniciar el experimento.

Distribución de los grupos experimentales

Se utilizaron grupos de 3 corazones cada uno y se clasificaron en tres grupos: 1) Control (Ctrl) : los corazones fueron perfundidos durante 105 minutos sin realizarles isquemia; 2) grupo isquemia-reperfusión (IR): estos corazones fueron sometidos a un periodo de isquemia durante 30 minutos después de los 15 minutos de perfusión y a 1 h de perfusión; 3) IR y leptina (IR+Lep): los corazones de este grupo se sometieron al mismo proceso del grupo IR, pero la solución de perfusión se adicionó con leptina a la concentración mencionada.

Evaluación de la función cardiaca

Para la obtención del trabajo cardiaco (TC) se determinó la frecuencia cardiaca (FC, en latidos por minuto) y la fuerza de contracción ventricular (FzaCtra. en mmHg). Estos valores, se adquirieron directamente del transductor conectado al balón de latex que fue insertado en el ventrículo izquierdo de los corazones; mientras que el trabajo cardiaco se calcula al multiplicar la FC por la FzaCtra.

Aislamiento de mitocondrias

Terminada la perfusión de los corazones de los diferentes grupos experimentales, se retiraron del sistema de Langendorff y lavaron con una solución de aislamiento STE helada (sacarosa 250 mM, Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM), para posteriormente ser cortados con tijeras en pedazos pequeños y lavados nuevamente. Estos corazones fueron incubados durante 10 minutos con solución STE adicionada de la enzima nagarse (1mg/ corazón) para digerir parcialmente el tejido y facilitar la lisis celular. Posteriormente se centrifugaron a 3000 rpm a 4°C durante 10 minutos y se decantó el sobrenadante que contenía la enzima, mientras que el tejido recuperado se homogenizó con la ayuda de un homogeneizador tipo Potter-Elvehjem en solución

STE. Este homogenizado se centrifugó a 250xg a 4°C durante 10 minutos para eliminar los restos de tejido, mientras que el sobrenadante se volvió a centrifugar a 10000 x g a 4°C durante 10 min para obtener la fracción mitocondrial en el botón, mientras que el sobrenadante fue considerado como fracción citosólica. El botón de mitocondrias se resuspendió en el mismo buffer e incubo durante 10 minutos con 0.1% de albúmina de suero bovino (BSA) disuelta en STE a 4°C, se centrifugó nuevamente a 10000 x g a 4°C durante 10 minutos y el botón con la fracción mitocondrial se resuspendió en STE sin BSA y se guardó a -70°C hasta su utilización.

Determinación de proteína

La concentración de proteína de las muestras obtenidas se determinó por dos métodos colorimétricos, el primero es el método Lowry el cual consiste en una reacción de reducción del reactivo Folin-Ciocalteu, para lo cual se utilizaron cuatro soluciones que las denominamos A, B, C, D. La solución A contenía NaCO₃ al 2%, NaOH 0.4% y Tartrato de sodio al 0.02%; la solución B contenía CuSO₄ 0.5%, la solución C era la combinación de la solución A y B, mientras que la solución D es Folin diluido 1:1 con H₂O milliQ.

El segundo método usado fue Bradford mediante el reactivo comercial Bradford Reagent, este es un método colorimétrico a base del colorante Coomassie Brilliant Blue G-250, que interacciona con los grupos amino de las proteínas. En ambos métodos se realizó una curva de calibración con una solución de BSA (1 mg/mL).

Para el método de Lowry, se tomaron 2.5 µL de las muestras de mitocondrias, se adicionaron 47.5 µL de H₂O milliQ, 1 mL de la solución C, se agitó en vortex y se dejó reposar durante 10 minutos en la oscuridad para posteriormente adicionar 100µL de la solución D, incubar 20 min en la oscuridad y finalmente realizar la lectura de absorbancia a 700 nm.

Para el método de Bradford, se tomaron 5 μL de las muestras de mitocondrias y se diluyeron en 45 μL de H_2O milliQ. De esta dilución se tomaron 5 μL que fueron depositados en pozos de una placa de 96 pozos, se les adicionaron 95 μL de la solución comercial de Bradford, se mezcló e incubó durante 5 minutos y se realizó la lectura de absorbancia a 595 nm en un lector de microplacas.

Solubilizados de mitocondria en digitonina

Posterior a la cuantificación de proteínas, se agregaron en un tubo eppendorff de 1.5 mL, 2 mg de proteína de cada muestra y 4 mg/mL de Digitonina (500 mg/mL) llevando a volumen total de 200 μL con el buffer 3X (Bis-Tris 150 mM, ácido aminocaproico 1.5 M, pH 7). Estas mezclas se incubaron a 4°C durante 30 min, después fueron llevadas a ultra centrifugación a 45,000 $\times g$ durante 45 min. El precipitado formado se consideró como los restos de las membranas mitocondriales, mientras que se recuperó el sobrenadante donde se encontraban suspendidos los complejos de la CTE. Las muestras se almacenaron a -20°C hasta ser utilizadas.

Preparación de muestras para Western Blot

Para los experimentos de western blot se prepararon muestras a partir de las mitocondrias aisladas; para ello, se agregaron 4 mg de proteína de las fracciones mitocondriales, se llevaron a un volumen total de 250 μL con buffer de lisis y se adicionó un 20% de buffer de carga (Tris-Na 190 mM, azul de bromofenol 0.1%, ditiotritol 100 mM y glicerol 30%). Se incubaron a 100°C durante 10 min, se dejaron enfriar a temperatura ambiente y se almacenaron a -20°C hasta ser utilizadas.

Actividad de los complejos mitocondriales

Los solubilizados de mitocondrias en digitonina fueron separados por electroforesis nativa en geles de acrilamida-/bis-acrilamida en gradiente de concentración del 4%-14% (Tabla 2).

Tabla 2. Composición de las soluciones para preparar los geles de gradiente 4% - 14% para electroforesis nativa.

Soluciones	A 14% (mL)	B 5% (mL)	C 4% (mL)
Acrilamida/ Bis-acrilamida	46.6	16.7	13.3
Buffer 3X	33.5	33.42	33.3
Glicerol	16	2.37	-
H ₂ O MilliQ	3.9	47.51	53.4

Estas soluciones se colocaron en agitación dentro de un dispositivo espacial para hacer gradientes (gradientero, Figura 3); la solución A 14% se colocó del lado de salida y en el otro cilindro la solución B (5%). Se dejó correr la solución al 14%, mientras que se permitió la mezcla con la solución al 5%, quedando la parte más concentrada en la base y la menos concentrada en la parte superior del gel. Una vez polimerizado el gel, se adicionó la mezcla al 4% para la formación de los pozos para la carga de muestras, lo que representa el gel concentrador (Figura 3).

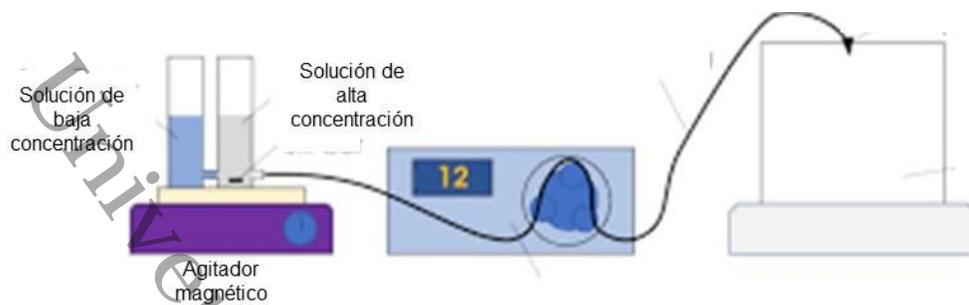


Figura 3. En esta imagen se representa el sistema utilizado para la preparación de geles de gradiente 14%-4% (gradientero).

Una vez polimerizados los geles de gradiente fueron colocados en una cámara de electroforesis (BioRad) y se adicionaron las muestras de solubilizados de mitocondrias de los diferentes grupos para la separación de los complejos. En la cámara interna de electroforesis se colocó Buffer “cátodo” azul pH 7 (Tricina 50 mM, Bis/ Tris-HCl 15 mM, Coomassie azul billante 0.001%) y en la cámara externa el buffer ánodo pH 7 (Bis/Tris-HCl 50 mM). Se sometieron un voltaje de 25 V durante 20 h. Terminada la electroforesis nativa los geles se retiraron de los cristales y se almacenaron en recipientes de plástico, para revelar la actividad de los complejos mitocondriales por colorimetría.

Las actividades se revelaron mediante el uso de un buffer diferente para cada complejo mitocondrial. Los geles se incubaron a temperatura ambiente, en la oscuridad y en constante agitación en diferentes periodos de tiempo (Tabla 3). Finalmente se tomaron fotografías de los geles para el análisis densitométrico.

Tabla 3. Soluciones para determinación de la actividad de los complejos mitocondriales.

	Complejo I	Complejo II	Complejo IV
	<ul style="list-style-type: none"> • Buffer Tris- HCl 10 mM • MTT ((4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide) • NADH 	<ul style="list-style-type: none"> • Buffer KPO4 10 mM • EDTA 100 mM • Succinato 1M • MTT • Phenazide methosulfate 	<ul style="list-style-type: none"> • Buffer KPO4 10 mM • Catalasa • Citocromo C • Diaminobencidina (DAB)
Periodo de incubación	10 min	4 h	20 min

Western Blot

Las muestras de mitocondrias preparadas previamente se usaron para la separación de proteínas por electroforesis desnaturante en geles de acrilamida-bis acrilamida al 12%. Los extractos mitocondriales se cargaron en los geles que fueron sometidos a una corriente de 80 V durante 2 h 30 min, usando como solución de corrida Tris-Na 25 mM, glicina 192 mM, SDS 0.1%.

Una vez finalizada la electroforesis, las proteínas se transfirieron a membranas de PVDF durante 1 h 15 min a 350 mA, utilizando como solución de transferencia Tris-Na 25 mM, glicina 192 mM, metanol al 10%, pH 8.3. Posteriormente las membranas fueron bloqueadas durante 1 h con una solución de leche descremada al 5% en buffer de lavado TTNS (Tris-base, NaCl, Tween 20, pH 7.5).

Terminado el tiempo de bloqueo, las membranas se lavaron 3 veces durante 10 minutos con TTNS y se incubaron durante 1 h 30 min a 4°C con el anticuerpo primario “Total OXPHOS rodent WB antibody Cocktail” (ab110413) diluido 1:500 con BSA al 3% en TTNS. El otro anticuerpo primario utilizado fue anti-nitrotirosina (NTT, abcam110282), diluido 1:2000 con BSA al 3% en buffer TTNS. En este caso, la incubación fue durante toda la noche en las condiciones previamente descritas.

El último anticuerpo primario usado fue anti-VDAC-HRP, que sirvió como control de carga, diluido 1:100 en la solución de BSA y fue incubado durante toda la noche. Terminado el tiempo de incubación, las membranas se lavaron 3 veces durante 10 minutos con buffer TTNS y se incubaron con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa, diluido 1:10,000 en solución de bloqueo, durante 1 h a temperatura ambiente y en agitación constante. Concluida la incubación las membranas se lavaron 3 veces durante 10 min y se les agregó el sustrato quimioluminiscente Western Immobilon (Millipore MA) para finalmente capturar las imágenes de la quimioluminiscencia en un fotodocumentador ImageQuant LAS500 (General Electric).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa GraphPad Prism versión 9.2.0 para el análisis estadístico e ImageJ para el análisis de densitometría de Western Blot y para las actividades de los complejos en los geles nativos. Para comparar la media entre los grupos se utilizó una prueba ANOVA con una prueba post hoc de Tukey. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Evaluación del efecto de la leptina sobre el Trabajo Cardíaco

La primera parte del estudio consistió en analizar el efecto de la leptina sobre la función cardíaca a través de la determinación de las variables frecuencia cardíaca (FC) la fuerza de contracción (FzaCtra) de los corazones de ratas que fueron sometidos a diferentes condiciones (Figura 4).

Los valores de la FC se mantuvieron estables y sin diferencias durante los primeros quince minutos de perfusión para todos los grupos; posterior al período de isquemia de 30 minutos, la FC del grupo IR se mantuvo estable en comparación al grupo Ctrl. Sin embargo, se observó una tendencia al aumento durante la reperfusión en el grupo IR+Lep comparado con los grupos Ctrl e IR (Figura 4A). Con respecto a la FzaCtra se mantuvo estable en todos los grupos experimentales (Figura 4B). Por último, observamos que el trabajo cardíaco disminuyó de manera significativa en el grupo IR+LEP respecto al control posterior a la isquemia (minuto 80), esto sugiere el efecto dañino de la leptina.

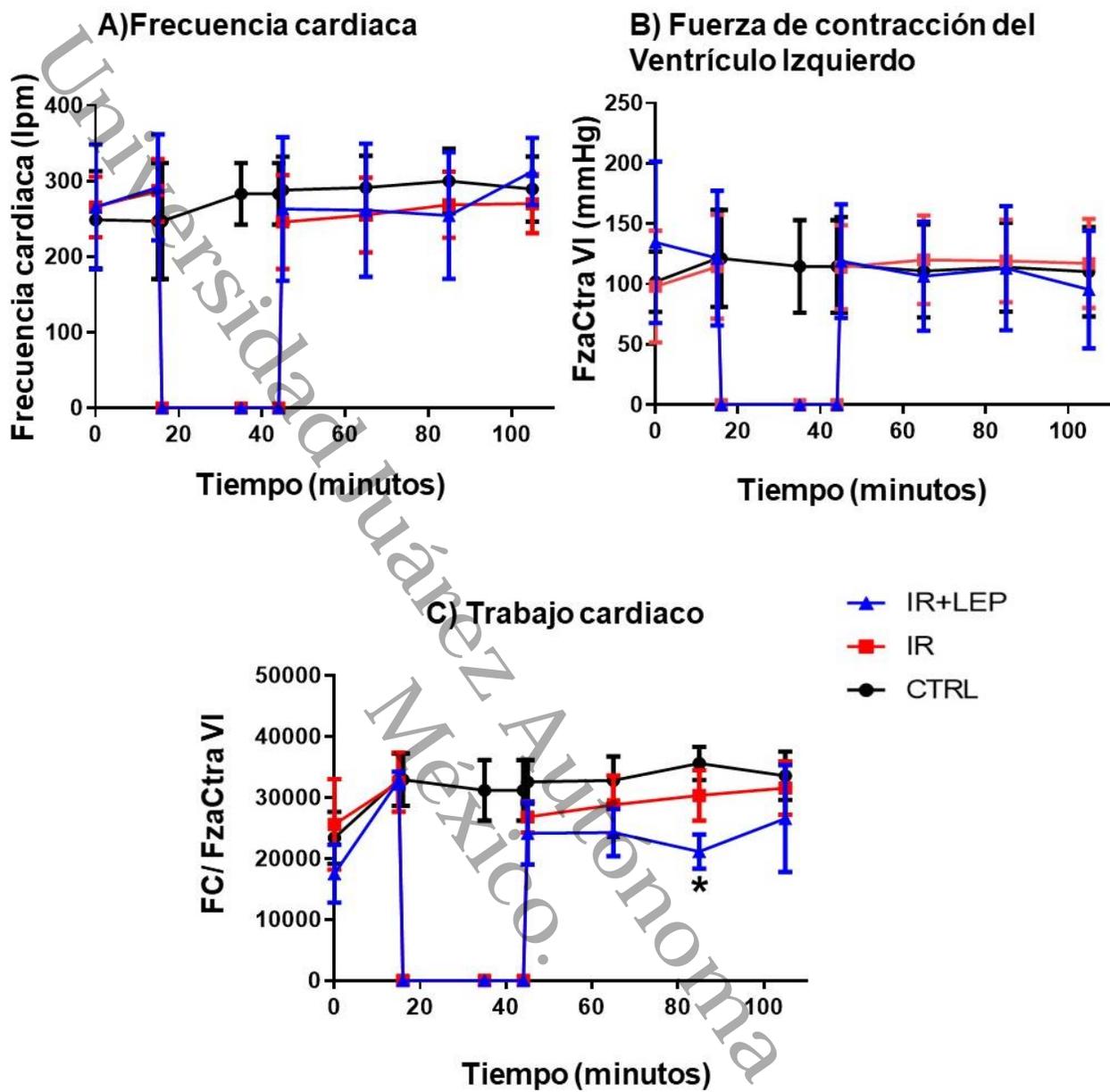


Figura 4. Efecto de la leptina sobre la función cardiaca. Los gráficos muestran: A) la frecuencia cardiaca (latidos por minuto) de los grupos experimentales; B) la fuerza de contracción (FzaCtra en mmHg) de los grupos experimentales y, C) el trabajo cardíaco, resultado de la FC por FzaCtra de los corazones de los diferentes grupos experimentales; (n=3); * p<0.05 vs Ctrl.

Efecto de la leptina sobre la actividad de los complejos mitocondriales

Uno de los objetivos principales de esta investigación fue determinar la actividad de los complejos mitocondriales, en específico de los complejos I, II y IV. Se obtuvieron los siguientes resultados: en caso de los complejos I y IV no se encontraron diferencias en las actividades en las diferentes condiciones experimentales (Figura 5A y C). Por el contrario, se observó una tendencia a la disminución la actividad del complejo II en el grupo IR (Figura 5B), se encontró con una $p=0.094$, este patrón de disminución no se presentó en el grupo IR+Lep. En el caso de los complejos III y V, no se realizaron las determinaciones por limitaciones técnicas.

México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

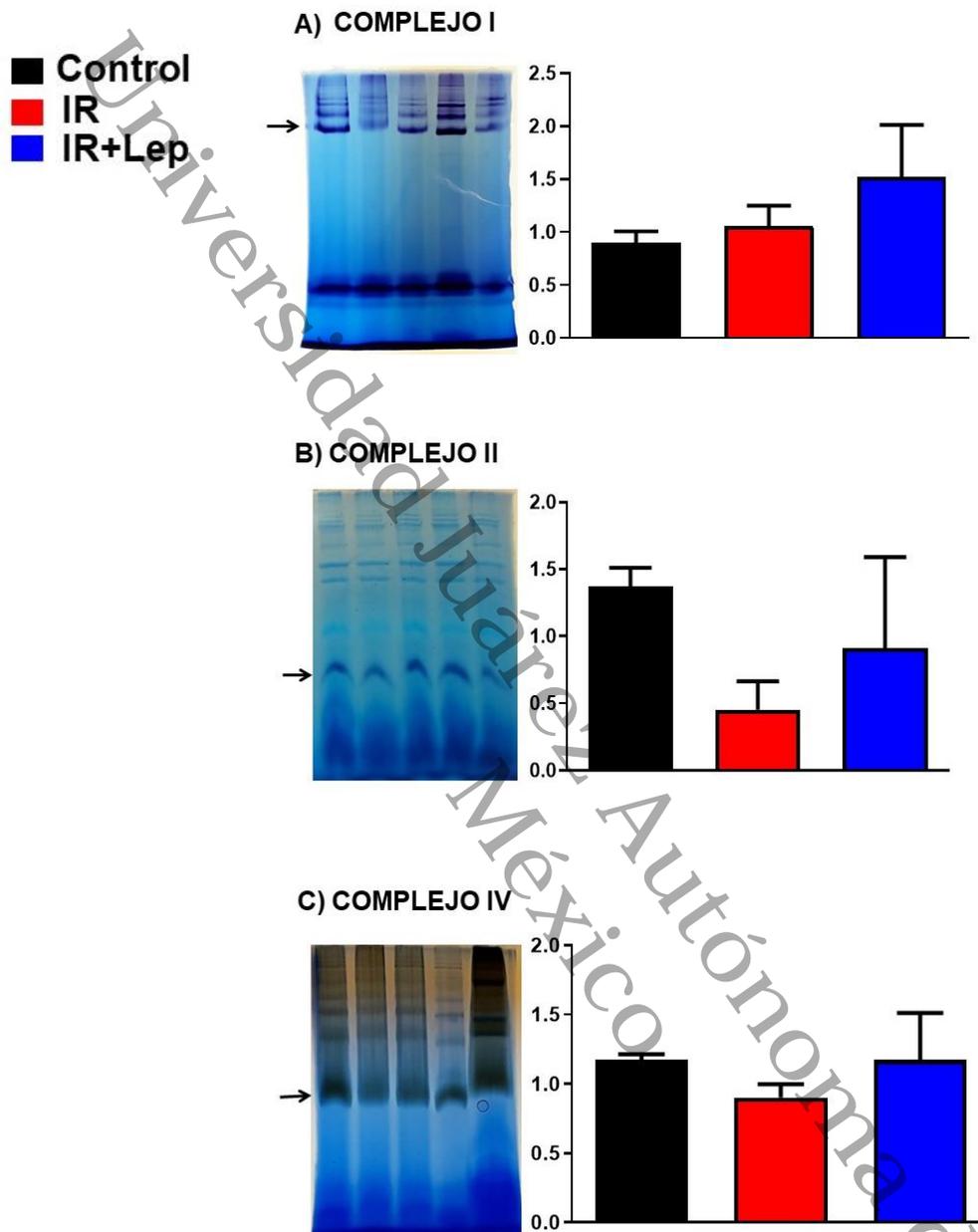


Figura 5. Determinación de la actividad de los complejos mitocondriales I, II y IV. En la figura se muestran; A) un gel representativo donde se determinó la actividad del complejo I y el gráfico con los resultados de las densitometrías obtenidas de tres experimentos independientes; B) Un gel donde se determinó la actividad del complejo II y su gráfico respectivo; C) Un gel donde se determinó la actividad del complejo IV y el gráfico correspondiente. Las gráficas de barras representan los valores medios de la intensidad de la banda medida en pixeles con una; n=3. →= banda que se tomó para el análisis y que corresponde a la actividad del complejo correspondiente.

Expresión de subunidades de los complejos mitocondriales.

Se determinó mediante western blot la expresión de proteínas correspondientes a subunidades específicas de los complejos mitocondriales; estas fueron: las proteínas NDUFB8 para el complejo I, 5DHB para el complejo II, UQCRC2 para el complejo III, MTCO1 para el complejo IV y ATP5A para el complejo V (Figura 6). Como primer resultado, se observó que la expresión de la proteína NDUFB8 presentó una tendencia al aumento en las diferentes condiciones experimentales, sin llegar a ser significativo. El complejo II no mostró cambio alguno, mientras que el valor medio del complejo III aumentó, sin llegar a ser significativo para los grupos IR e IR+LEP respecto al grupo Ctrl.

Por otra parte, se encontró un aumento significativo en la cantidad de proteína del complejo IV (MTCO1) en el grupo IR, en el caso del complejo V se encontró un aumento del valor medio sin llegar a ser significativo. Este incremento también se observó para el grupo IR+Lep sin llegar a ser estadísticamente significativo en ambas condiciones experimentales (Figura 6).

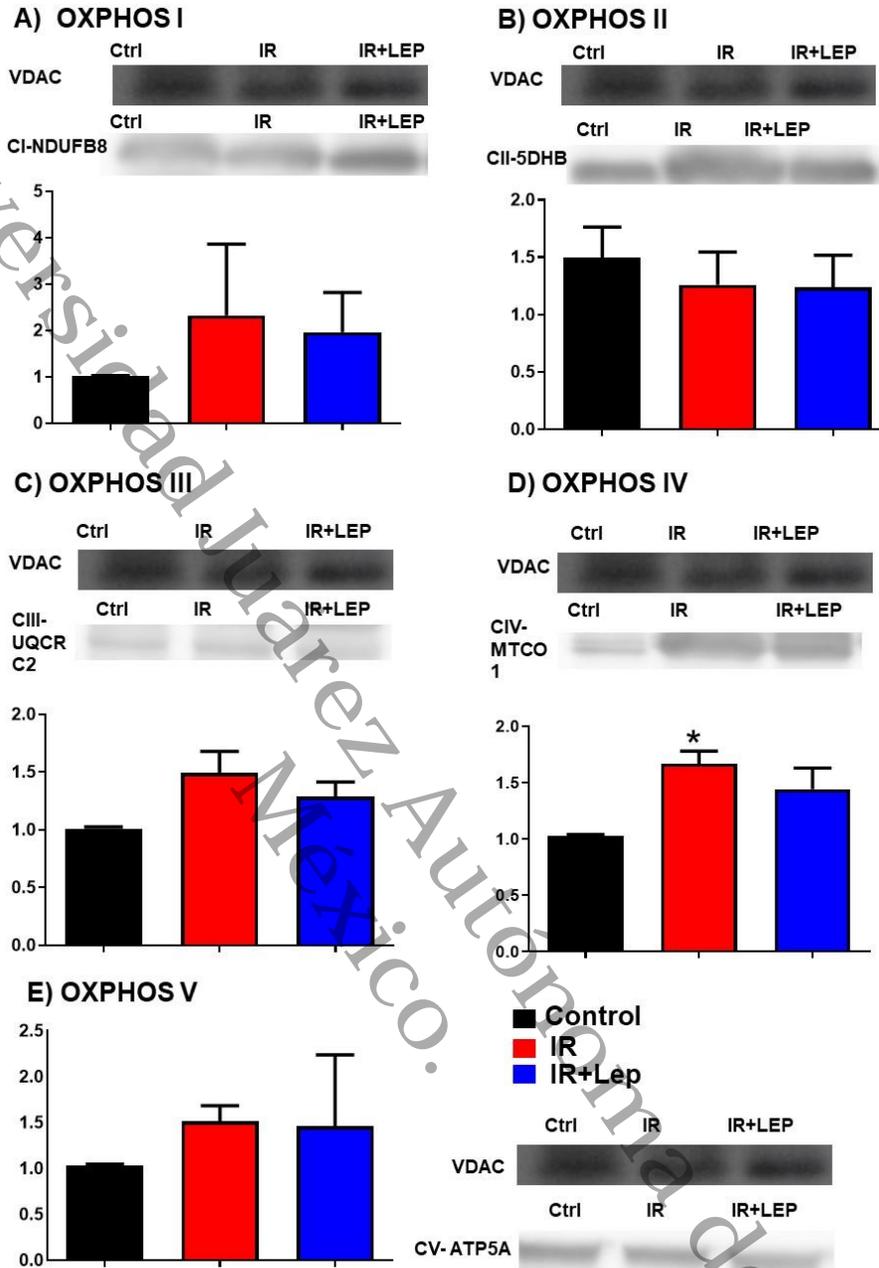


Figura 6. Determinación de expresión de las subunidades de los complejos mitocondriales I, II, III, IV y V. En la gráfica se muestra una imagen representativa y las barras que representan la intensidad de las barras (la cantidad de proteína) de A) NUDFB8 del complejo I en mitocondrias aisladas de corazón. B) Proteína SDHB del complejo II; C) proteína UQCRC2 del complejo III; D) proteína MTCO1 del complejo IV y E) proteína ATP5A del complejo V. para todos los grupos $n=3$; * $p < 0.05$.

Nitrosilación de proteínas

Finalmente, se analizó la presencia de proteínas nitrosiladas como indicador indirecto del daño oxidativo a estas biomoléculas. En este sentido, se observó un aumento de este indicador en el grupo de IR, un resultado esperado, ya que se ha reportado en numerosos estudios que el Oxido Nítrico (NO) es producido durante la isquemia. Sin embargo, al momento de hacer el análisis entre los grupos no se encontró diferencia significativa (Figura 7).

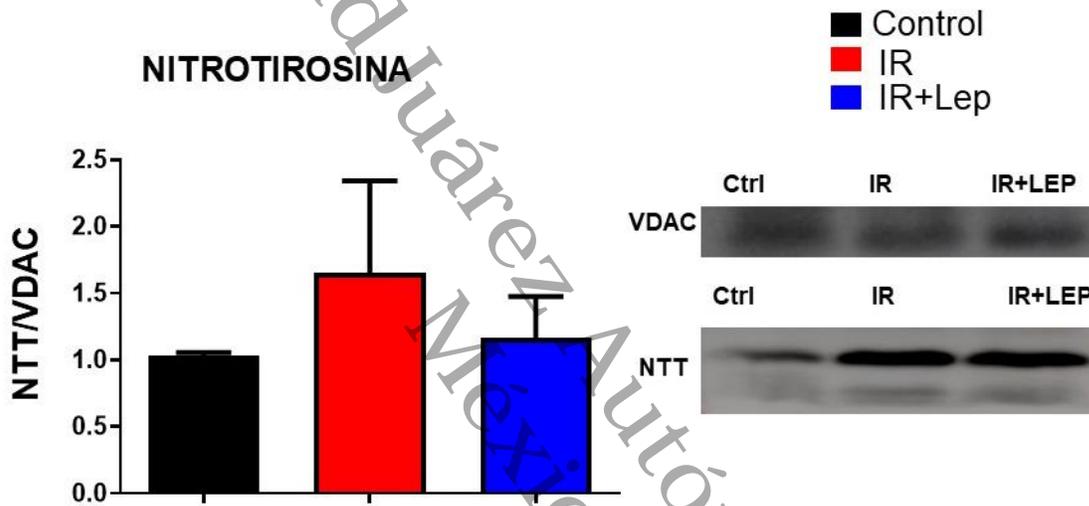


Figura 7. Evaluación de la nitrosilación de proteínas. En la parte inferior de la gráfica se muestra una imagen representativa de una membrana de western blot del control de carga VDAC y la banda correspondiente a proteínas nitrotirosiladas (NTT). La gráfica representa el nivel de expresión normalizado utilizando el grupo Control como referencia; n=3.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto deletéreo que puede tener la leptina sobre la función cardiaca y particularmente su efecto sobre la cadena transportadora de electrones mitocondrial, utilizando como modelo experimental corazones aislados de ratas adultas, sometida a un evento de IR en presencia de una alta concentración de leptina (3.1 nM, 50 ng/mL). Se utilizó un sistema de Langendorff para corazón aislado, en el que se puede emular un infarto, con la ventaja experimental de que es todo el órgano el que sufre de la pérdida de suministro de oxígeno y nutrientes por un tiempo determinado.

La leptina es un péptido producido y liberado principalmente por los adipocitos, por lo que su concentración aumenta en personas con obesidad⁶². Cabe señalar que la obesidad es considerada como un factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV).

Además de su efecto en el control del apetito, se ha descrito que la leptina aumenta la presión arterial mediante activación del sistema nervioso simpático y que tiene un efecto pro-hipertrófico directamente sobre el miocardio⁴. Además, en un estudio mediante la inyección intraventricular de leptina se demostró que provoca el aumento en la frecuencia cardiaca¹. Por otra parte, el aumento de la mortalidad en relación con la presencia de obesidad puede ser explicada por la interacción neuroendocrina de la leptina.

La primera parte de nuestro estudio se centró en el análisis del papel de la leptina sobre la función cardiaca en el modelo experimental que emula un infarto masivo. Nuestros resultados muestran que la leptina no produjo una disminución de la frecuencia cardiaca mayor a la que se determinó en los corazones con IR (Figura 3) ya que en los dos grupos se aprecia una disminución comparable. En el caso del trabajo cardiaco, se observó una disminución en aquellos corazones sometidos a IR en presencia de leptina, por lo que pudimos observar un efecto adicional al daño propio de la isquemia-reperusión. Este tipo de efecto fue reportado anteriormente

por nuestro grupo de investigación aunque en condiciones de exposición a la leptina sin realizar el período de isquemia⁷.

La mitocondria es un organelo de gran importancia, ya que es el sitio donde se lleva a cabo la fosforilación oxidativa, un proceso metabólico que genera alrededor del 80-90% del ATP celular⁶. Este proceso es realizado por una serie de complejos de proteínas localizadas en la membrana interna de la mitocondria, que se conocen como: complejos I, II, III, IV y V; también conocidos en su conjunto como CTE. En el cardiomiocito, la mitocondria representa un 20-40% del volumen celular debido a la alta demanda energética del corazón⁶.

Se ha estudiado la importancia de los complejos mitocondriales en diferentes enfermedades cardiovasculares; por ejemplo, Marin y cols., describen que en un ambiente de isquemia miocárdica hay una disminución del flujo de electrones en la cadena transportadora de electrones provocando una disminución en la síntesis de ATP⁶, lo que podría comprometer la función de la célula y del órgano.

En nuestros resultados obtuvimos que la actividad del complejo II disminuyó significativamente en el evento de isquemia-reperfusión, lo que podría explicar la caída del trabajo cardíaco por una disminución en la producción de ATP, sin embargo éste no se cuantificó y solo podemos proponerlo como una posible explicación para los resultados.

En el mismo sentido, no detectamos un efecto adicional de la leptina, aunque los valores medios son menores al grupo Control, aumentaron y dejaron de ser significativos, sugiriendo un efecto protector al menos en la actividad de este complejo. Con respecto a la actividad de los otros dos complejos analizados, el I y IV, no se detectaron diferencias entre los grupos, lo que resulta desconcertante debido a que se esperaría que al menos la IR tuviera un efecto más dañino sobre la funcionalidad de estos complejos.

Aunque no se realizó la determinación de la actividad de los complejos III y V, por limitaciones técnicas, podemos concluir con base a estos resultados que la leptina no aumenta el efecto dañino de la IR sobre la actividad de la CTE.

De manera complementaria, se cuantificó la presencia de diferentes proteínas representativas de los diferentes complejos mitocondriales, de los que se observó un aumento en la expresión de los complejos IV y V en las condiciones de IR, lo que podemos explicar como una respuesta de protección para mantener la función que fue afectada (aunque solo la actividad del complejo II disminuyó significativamente). Es conveniente recalcar que los resultados de la determinación de las actividades enzimáticas no corresponden con los cambios en la cantidad de proteína cuantificada por western blot, lo que podría explicarse por el tiempo tan corto desde el evento de IR hasta el momento en que se procesaron los tejidos (una hora). Lo cual pudo no ser suficiente para detectar una respuesta que implicara cambios en la síntesis de proteínas.

En este sentido, la principal discrepancia puede apreciarse en los resultados del complejo II y IV, ya que mientras la actividad disminuyó claramente en el grupo de IR para el primero, la cantidad de proteínas no cambió; mientras que, para el segundo, aumentó la expresión, mientras que la actividad mostró una tendencia a disminuir. Este resultado puede responder al daño provocado por el estrés oxidativo, que afectaría la actividad, mientras que el aumento en la cantidad representaría la respuesta compensatoria de la célula.

Esto último tiene relación con los resultados de la nitrosilación de proteínas (Figura 7), que es una alteración asociada a la presencia de estrés oxidativo y que puede afectar la actividad de las proteínas, principalmente aquellas que tienen una función enzimática. Aunque los resultados comparados entre grupos no arrojaron diferencias significativas, se puede apreciar en el caso de la imagen representativa, un claro aumento en la cantidad de proteínas nitrosiladas, como resultado de la IR. Estos resultados refuerzan el conocimiento general que se tiene sobre el daño oxidativo desarrollado en los episodios de isquemia y reperfusión, aunque no se pudo apreciar un efecto adicional en el caso de la exposición a la leptina.

Finalmente, nuestros resultados concuerdan parcialmente con reportes que indican los efectos tanto protectores como perjudiciales de la leptina sobre la función cardíaca. Aunque no podemos demostrar con claridad el efecto de la leptina sobre

la cadena de transporte de electrones, se puede proponer que la leptina empeora del daño ocasionado por la isquemia, sobre todo a nivel del trabajo cardiaco, que fue uno de los parámetros en los que se observó un efecto de esta hormona. Algunos aspectos a considerar son que: El tiempo de exposición a la leptina puede ser muy corto (básicamente la hora de reperfusión y los 15 minutos iniciales), por lo que es posible descartar que los efectos deletéreos se presenten con tiempos de exposición más largos, incluso la exposición crónica, como ocurre en el caso de obesidad. Es necesario hacer notar que una de las limitantes del estudio fue el número de corazones analizados por grupo (n=3). Lo cual podría ser pequeño por lo que algunos resultados que presentan tendencias, no alcanzaron diferencias significativas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados confirman el efecto perjudicial de la isquemia sobre la función cardíaca (disminución del trabajo cardíaco), que empeoró en presencia de leptina. Este resultado abre una importante ventana de oportunidades, ya que con las determinaciones realizadas, no detectamos el origen de este efecto. En el caso de la actividad de los complejos mitocondriales, se observó únicamente tendencia a la disminución de los complejos de los corazones sometidos a IR, en los grupos experimentales a los cuales se adicionó leptina se observó una tendencia al aumento de la actividad en los complejos estudiados, lo que podría acercarse más a un efecto protector que a un efecto deletéreo.

Interesantemente, los reportes que adjudican efectos protectores a la leptina, suelen ser en modelos con tiempos de exposición cortos. Para poder responder a esta incógnita, necesitamos un modelo de exposición que permita una exposición más prolongada.

Aunque nuestros resultados sugieren que la leptina podría tener un efecto cardioprotector contra la lesión provocada por IR miocárdica (sustentado por el aumento en el complejo IV), es necesario ampliar el estudio a la actividad del complejo V, para determinar si en la parte final de la fosforilación oxidativa no hay un efecto nocivo sobre el ensamblaje de la ATP sintetasa y sobre la síntesis de ATP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Correia, M., Morgan, D. A., Sivitz, W. I., Mark, A. L., & Haynes, W. G. (2001). Leptin acts in the central nervous system to produce Dose-Dependent changes in arterial pressure. *Hypertension*, 37(3), 936-942. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.3.936>
- ² Reyes M.J. Biological characteristics of the adipose tissue: adipocyte as an endocrine cell. *Rev Med Las Condes* 2012 (23): 136- 144. DOI: 10.1016/S0716-8640
- ³ Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- ⁴ Karmazyn, M., & Rajapurohitam, V. (2014). Leptin as a cardiac pro-hypertrophic factor and its potential role in the development of heart failure. *Current Pharmaceutical Design*, 20(4), 646–651. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990023>
- ⁵ Carreño, J. E., Apablaza, F., Ocaranza, M. P., & Jalil, J. E. (2006). Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. *Revista española de cardiología*, 59(5), 473–486.
- ⁶ Marín-García, J., & Goldenthal, M. J. (2002). The mitochondrial organelle and the heart. *Revista española de cardiología*, 55(12), 1293–1310. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(02\)76802-4](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(02)76802-4)
- ⁷ Berzabá-Evoli, E., Zazueta, C., Cruz Hernández, J. H., Gómez-Crisóstomo, N. P., Juárez-Rojop, I. E., De la Cruz-Hernández, E. N., & Martínez-Abundis, E. (2018). Leptin modifies the rat heart performance associated with mitochondrial dysfunction independently of its prohypertrophic effects. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 6081415. <https://doi.org/10.1155/2018/6081415>
- ⁸ *Obesidad y sobrepeso*. (s/f). Who.int. Recuperado el 11 de marzo de 2021, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- ⁹ Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual Review of Medicine*, 54(1), 453–471. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.54.101601.152403>

¹⁰ Antonio J. Pasca, J. C. M. (2014). *El corazón del obeso 1ª ed.* Inter-Médica S.A.I.C.I.

¹¹ CDC. (2022, octubre 20). *Defining adult overweight & obesity*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>

¹² Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Nadolsky, K., Pessah-Pollack, R., Plodkowski, R., & Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 22 Suppl 3, 1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>

¹³ Dommmarco, J. Á. R. (2018). *La obesidad en México: estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control*.

¹⁴ *Overweight or obese population*. (s/f). Recuperado el 13 de febrero de 2023, de https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/overweight-or-obese-population/indicator/english_86583552-en

¹⁵ Romero-Martínez, M., Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Méndez Gómez-Humarán, I., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Rivera-Dommarco, J. Á., & Hernández-Ávila, M. (2017). Diseño metodológico de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud pública de Mexico*, 59(3, may-jun), 299. <https://doi.org/10.21149/8593>

¹⁶ Romero-Martínez, M., Barrientos-Gutiérrez, T., Cuevas-Nasu, L., Bautista-Arredondo, S., Colchero, A., Gaona-Pineda, E. B., Lazcano-Ponce, E., Martínez-Barnetche, J., Alpuche-Aranda, C., Rivera-Dommarco, J., & Shamah-Levy, T. (2021). Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. *Salud Pública De México*, 63(3 May-Jun), 444-451. <https://doi.org/10.21149/12580>

¹⁷ (S/f-b). Gob.mx. Recuperado el 18 de febrero de 2023, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/745354/PanoEpi_ENT_Cierre2021.pdf

-
- ¹⁸ *Alimentación sana.* (s/f). Who.int. Recuperado el 18 febrero de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
- ¹⁹ *FAOSTAT.* (s/f). Fao.org. Recuperado el febrero 2023, de <http://www.fao.org/faostat/en/#data/FS>
- ²⁰ Colchero MA, Munguía MU, Licona G, Campa E. Cap 4: Evolución del gasto, costo y consumo de alimentos y bebidas en México (1992- 2016). Instituto Nacional de Salud Pública, 2018. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control (73- 87).
- ²¹ OECD. (2019). *The heavy burden of obesity: The economics of prevention.* OECD.
- ²² *Población. Esperanza de vida.* (s/f). Org.mx. Recuperado el 30 de enero de 2024, de <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/esperanza.aspx>
- ²³ Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Carson, A. P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J. F., Generoso, G., Ho, J. E., Kalani, R., Khan, S. S., Kissela, B. M., ... on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2022). Heart disease and stroke statistics—2022 update: A report from the American Heart Association. *Circulation, 145*(8). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001052>
- ²⁴ Nigam, A., Wright, R. S., Allison, T. G., Williams, B. A., Kopecky, S. L., Reeder, G. S., Murphy, J. G., & Jaffe, A. S. (2006). Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *International Journal of Cardiology, 110*(2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.040>
- ²⁵ Neuhauser, M. L., Aragaki, A. K., Prentice, R. L., Manson, J. E., Chlebowski, R., Carty, C. L., Ochs-Balcom, H. M., Thomson, C. A., Caan, B. J., Tinker, L. F., Urrutia, R. P., Knudtson, J., & Anderson, G. L. (2015). Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncology, 1*(5), 611. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1546>

-
- ²⁶ Price, S. A., Gorelik, A., Furlanos, S., Colman, P. G., & Wentworth, J. M. (2014). Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. *Obesity Research & Clinical Practice*, 8(2), e178–e182. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.03.007>
- ²⁷ Alexescu, T., Ciumarnean, L., Negrean, V., Pflingstgraf, I., Lencu, C., Toganel, R., Para, I., Popovici, I., & Cheregi, C. (2020). Risk factors of subclinical atherosclerosis in obesity and overweight. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 0, 1. <https://doi.org/10.5455/jpma.12075>
- ²⁸ Pulido, D. I., Scott, M. L., Barreras, C., Soto, F., Barrios, C., & López, C. M. (2016). SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN MUJERES PORTADORAS DE SINDROME METABÓLICO. *Revista médica Clínica Las Condes*, 27(4), 540–544. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.07.013>
- ²⁹ Cruz Hernández, J. H., Rosado Lomán, W. N., Gómez-Crisóstomo, N. P., De la Cruz-Hernández, E. N., Guzmán García, L. M., Gómez Gómez, M., Hernández del Ángel, N. A., Aguilar Gamas, C. F., Cruz Hernández, V. S., & Martínez-Abundis, E. (2023). High sugar but not high fat diet consumption induces hepatic metabolic disruption and up-regulation of mitochondrial fission-associated protein Drp1 in a model of moderate obesity. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(1), 233–240. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1812666>
- ³⁰ Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000 Apr;2(2):139-47. doi: 10.1007/s11906-000-0073-4. PMID: 10981140.
- ³¹ Battineni, G., Sagaro, G. G., Chintalapudi, N., Amenta, F., Tomassoni, D., & Tayebati, S. K. (2021). Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (CVD). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094798>
- ³² Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. (2019). Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- ³³ Csige, I., Ujvárosy, D., Szabó, Z., Lőrincz, I., Paragh, G., Harangi, M., & Somodi, S. (2018). The impact of obesity on the cardiovascular system. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 3407306. <https://doi.org/10.1155/2018/3407306>

-
- ³⁴ Lopez-Jimenez, F., Almahmeed, W., Bays, H., Cuevas, A., Di Angelantonio, E., le Roux, C. W., Sattar, N., Sun, M. C., Wittert, G., Pinto, F. J., & Wilding, J. P. H. (2022). Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(17), 2218–2237. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac187>
- ³⁵ Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K., & Friedman, J. M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5223), 543–546. <https://doi.org/10.1126/science.7624777>
- ³⁶ Cowley, M. A., Smart, J. L., Rubinstein, M., Cerdán, M. G., Diano, S., Horvath, T. L., Cone, R. D., & Low, M. J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411(6836), 480–484. <https://doi.org/10.1038/35078085>
- ³⁷ Hernandez, S. Fisiopatología de la obesidad. *Gac Méd Mex* 140 (2). 2004. S27-S32.
- ³⁸ Battineni, G., Sagaro, G. G., Chintalapudi, N., Amenta, F., Tomassoni, D., & Tayebati, S. K. (2021). Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (CVD). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094798>
- ³⁹ Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G. J., Campfield, L. A., Clark, F. T., Deeds, J., Muir, C., Sanker, S., Moriarty, A., Moore, K. J., Smutko, J. S., Mays, G. G., Wool, E. A., Monroe, C. A., & Tepper, R. I. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83(7), 1263–1271. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90151-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-5)
- ⁴⁰ Paracchini, V., Pedotti, P., & Taioli, E. (2005). Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 162(2), 101–114. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi174>
- ⁴¹ Goldenberg, D., Santos, J. L., Hodgson, M. I., & Cortés, V. A. (2014). Novel physiological and therapeutic implications of leptin. *Revista medica de Chile*, 142(6), 738–747. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000600008>

-
- ⁴² Wada, N., Hirako, S., Takenoya, F., Kageyama, H., Okabe, M., & Shioda, S. (2014). Leptin and its receptors. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 61–62, 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2014.09.002>
- ⁴³ Elmquist, J. K., Bjørbæk, C., Ahima, R. S., Flier, J. S., & Saper, C. B. (1998). Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *The Journal of comparative neurology*, 395(4), 535–547. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980615\)395:4<535::aid-cne9>3.3.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980615)395:4<535::aid-cne9>3.3.co;2-7)
- ⁴⁴ Wauman, J. (2011). Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Frontiers in Bioscience*, 16(1), 2771. <https://doi.org/10.2741/3885>
- ⁴⁵ Achkar, I. W., Bhat, A. A., Zafar, M., Abbas, M., Khan, O. S., Kuttikrishnan, S., Prabhu, K. S., & Uddin, S. (2019). Oncogenic role of dysregulated leptin signaling in the pathogenesis of ovarian cancer. *Translational Medicine Communications*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s41231-018-0031-2>
- ⁴⁶ Bingham, S., Beswick, P. J., Blum, D. E., Gray, N. M., & Chessell, I. P. (2006). The role of the cyclooxygenase pathway in nociception and pain. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 17(5), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2006.09.001>
- ⁴⁷ Farr, O. M., Gavrieli, A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?: What have we learned about leptin and obesity? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 22(5), 353–359. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000184>
- ⁴⁸ Li, S., & Li, X. (2016). Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Science Bulletin*, 61(19), 1480–1488. <https://doi.org/10.1007/s11434-015-0951-4>
- ⁴⁹ Shek, E. W., Brands, M. W., & Hall, J. E. (1998). Chronic Leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 31(1), 409–414. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.1.409>
- ⁵⁰ Rosenbaum, M., & Leibel, R. L. (2014). 20 YEARS OF LEPTIN: Role of leptin in energy homeostasis in humans. *The journal of endocrinology*, 223(1), T83–T96. <https://doi.org/10.1530/joe-14-0358>
- ⁵¹ Zhao, S., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2021). Adiponectin, Leptin and cardiovascular disorders. *Circulation Research*, 128(1), 136–149. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.314458>

- ⁵² Martínez-Martínez, E., Jurado-López, R., Cervantes-Escalera, P., Cachofeiro, V., & Miana, M. (2014). Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 18(1), 3–14. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0060>
- ⁵³ Osellame, L. D., Blacker, T. S., & Duchon, M. R. (2012). Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 711–723. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2012.05.003>
- ⁵⁴ Piekutowska-Abramczuk, D., Assouline, Z., Mataković, L., Feichtinger, R. G., Koňariková, E., Jurkiewicz, E., Stawiński, P., Gusic, M., Koller, A., Pollak, A., Gasperowicz, P., Trubicka, J., Ciara, E., Iwanicka-Pronicka, K., Rokicki, D., Hanein, S., Wortmann, S. B., Sperl, W., Rötig, A., ... Mayr, J. A. (2018). NDUFB8 mutations cause mitochondrial complex I deficiency in individuals with Leigh-like encephalomyopathy. *The American Journal of Human Genetics*, 102(3), 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.008>
- ⁵⁵ Davis, C. W., Hawkins, B. J., Ramasamy, S., Irrinki, K. M., Cameron, B. A., Islam, K., Daswani, V. P., Doonan, P. J., Manevich, Y., & Madesh, M. (2010). Nitration of the mitochondrial complex I subunit NDUFB8 elicits RIP1- and RIP3-mediated necrosis. *Free Radical Biology & Medicine*, 48(2), 306–317. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.001>
- ⁵⁶ Deshpande, O. A., & Mohiuddin, S. S. (2023). *Biochemistry, Oxidative Phosphorylation*. StatPearls Publishing.
- ⁵⁷ Guzy, R. D., Sharma, B., Bell, E., Chandel, N. S., & Schumacker, P. T. (2008). Loss of the SdhB, but not the SdhA, subunit of complex II triggers reactive oxygen species-dependent hypoxia-inducible factor activation and tumorigenesis. *Molecular and Cellular Biology*, 28(2), 718–731. <https://doi.org/10.1128/mcb.01338-07>
- ⁵⁸ Shang, Y., Zhang, F., Li, D., Li, C., Li, H., Jiang, Y., & Zhang, D. (2018). Overexpression of UQCRC2 is correlated with tumor progression and poor prognosis in colorectal cancer. *Pathology, Research and Practice*, 214(10), 1613–1620. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.08.012>
- ⁵⁹ Holmström, M. H., Tom, R. Z., Björnholm, M., Garcia-Roves, P. M., & Zierath, J. R. (2013). Effect of leptin treatment on mitochondrial function in obese leptin-

deficient ob/ob mice. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.001>

⁶⁰ Jiang, L., Yin, X., Chen, Y.-H., Chen, Y., Jiang, W., Zheng, H., Huang, F.-Q., Liu, B., Zhou, W., Qi, L.-W., & Li, J. (2021). Proteomic analysis reveals ginsenoside Rb1 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS production from mitochondrial complex I. *Theranostics*, 11(4), 1703–1720. <https://doi.org/10.7150/thno.43895>

⁶¹ *Obesidad*. (s/f). Who.int. Recuperado el 15 de junio de 2023, de <https://www.who.int/es/health-topics/obesity>

⁶² Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R. E., Lee, G. H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., & Ranganathan, S. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine*, 1(11), 1155–1161. <https://doi.org/10.1038/nm1195-1155>

México. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.