



Artículo de revisión

Leptina, obesidad y enfermedades cardiovasculares

Leptin, obesity and cardiovascular diseases

Jorly Mejia-Montilla MD^a
Nadia Reyna-Villasmil MD^b
Andreina Fernández-Ramírez MD^b
Eduardo Reyna-Villasmil MD^c

^a Docente de Nutrición Humana, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia, Venezuela.

^b Docente de Bioquímica, Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo. Estado Zulia, Venezuela.

^c Médico Especialista, adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Introducción: la obesidad está asociada con el síndrome metabólico, la hipertensión, la aterosclerosis y las enfermedades del corazón. El tejido adiposo funciona como un órgano endocrino al secretar múltiples proteínas inmunomoduladoras conocidas como adipocinas, que pueden actuar en forma directa sobre órganos cercanos o remotos. **Objetivos:** la búsqueda de las funciones de las diferentes adipocinas ha permitido establecer la relación entre obesidad y enfermedades cardiovasculares. La primera conduce a mayor expresión de algunas adipocinas proinflamatorias y disminución de otras antiinflamatorias, dando como resultado el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado. **Discusión:** algunas adipocinas disminuyen su expresión en sujetos obesos. Sin embargo, la leptina la aumenta en obesidad y promueve complicaciones relacionadas con esta. **Conclusiones:** estudios clínicos y experimentales indican que la leptina contribuye al desarrollo de cardiopatía isquémica y ejerce acciones perniciosas en las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad.

Palabras clave: leptina, obesidad, enfermedades cardiovasculares, adipocinas.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: agosto 23 de 2021
Fecha aceptado: febrero 11 de 2022

Autor para correspondencia:
Dr. Eduardo Reyna
sippenbauch@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1243

ABSTRACT

Introduction: obesity is associated with metabolic syndrome, hypertension, atherosclerosis and heart disease. Adipose tissue functions as an endocrine organ by secreting multiple immune-modulatory proteins known as adipokines, that can directly act on nearby or remote organs. **Objective:** research on the various functions of adipokines has shed light on the relationship between obesity and cardiovascular diseases. Obesity leads to increased expression of some pro-inflammatory adipokines and diminished expression of other anti-inflammatory adipokines, resulting in the development of a chronic low-grade inflammatory state. Some adipokines decrease their expression in obese individuals. However, obese subjects have elevated leptin levels which promote obesity-related complications. **Conclusions:** clinical and experimental studies indicate that leptin contributes to the development of ischemic heart disease and exerts pernicious actions on obesity-linked cardiovascular diseases.

Key words: leptin, obesity, cardiovascular diseases, adipokines.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo. Se ha demostrado que la diabetes y la obesidad interactúan y contribuyen a su desarrollo. El tejido adiposo (TA) blanco ha sido identificado como un órgano endocrino con metabolismo activo que afecta múltiples actividades corporales como regulación de energía, funciones neuroendocrina y cardiovascular, metabolismo de glucosa y lípidos, termogénesis, reproducción e inmunidad.¹

La obesidad se caracteriza por un estado inflamatorio crónico de bajo grado que causa hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos y conduce a un desequilibrio en la liberación de adipocinas. A la vez reduce la sensibilidad a la insulina y aumenta la inflamación.² Las consecuencias de estas alteraciones son ECV como disfunción vascular, hipertensión y aterosclerosis. La disfunción endotelial se caracteriza por disminución de la liberación de óxido nítrico (ON) y de flujo sanguíneo a los tejidos, contribuyendo a la insulinoresistencia.³ La inflamación sistémica y la producción anormal de factores derivados del TA representan un papel fundamental en la aparición y progreso de la aterosclerosis, acompañada de disfunción de células endoteliales (CE) y cambios estructurales y funcionales del endotelio.^{4,5}

Las adipocinas cumplen sus acciones a través de diferentes vías de señalización y mediadores químicos. Sus efectos se logran por la regulación de estos procesos y a través de la comunicación con otras adipocinas.⁶ Tienen efectos que pueden ser benéficos o perjudiciales para la fisiología cardiovascular. Se ha demostrado que algunas moléculas derivadas del TA son cardioprotectoras en presencia de lesión miocárdica y pueden intervenir en el remodelado cardíaco limitando la extensión de la hipertrofia miocárdica.⁷ Esta revisión tiene como objetivo examinar el papel de la obesidad sobre las ECV y evaluar algunos aspectos claves de la leptina en la obesidad y el desarrollo de estas patologías.

CAMBIOS DEL TEJIDO ADIPOSO INDUCIDOS POR LA OBESIDAD

La ingesta calórica excesiva conduce a expansión del TA caracterizado por aumento en el número de adipocitos (hiperplasia) mediada por reclutamiento y proliferación de progenitores adipogénicos.⁸ Esta respuesta hiperplásica se ve atenuada con la edad, por lo que la ingesta prolongada y excesiva de energía conduce al aumento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia), que compromete su funcionamiento.⁹ En obesidad severa los adipocitos hipertrofiados llenos de lípidos sufren necrosis y/o apoptosis, lo que contribuye a la inclusión de células inflamatorias contribuyendo a la disfunción del TA.^{10,11}

El TA contiene adipocitos (30%-50%), preadipocitos y fibroblastos, matriz de fibras de colágeno, vasos sanguíneos y células inmunes (monocitos, macrófagos y linfocitos), también parece tener algunas otras funciones en el control de la homeostasis. La obesidad produce cambios en la composición celular y modula el fenotipo de células individuales dentro del TA. En individuos obesos el TA está infiltrado por macrófagos, lo cual se asocia con inflamación sistémica de bajo grado e insulinoresistencia.¹²

Los macrófagos que se acumulan en el TA de individuos obesos tienden a expresar genes asociados con el fenotipo M1 o "clásicamente activado". En contraste, los macrófagos en individuos no obesos tienden a expresar genes asociados con un fenotipo M2 o "alternativamente activado".¹³ La estimulación con citoquinas TH1 (incluyendo interferón- γ) o productos bacterianos, promueven el fenotipo M1 en macrófagos. Estos producen citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), expresan la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y producen altas concentraciones de especies reactivas de oxígeno. Esto está asociado con inflamación y destrucción de tejidos. Los macrófagos fenotipo M2 expresan de preferencia citoquinas antiinflamatorias, como la interleucina (IL)-10 y la enzima arginasa-1, que inhiben la actividad de la iNOS.

Estos macrófagos están asociados con curación de heridas, angiogénesis y resolución de la inflamación.¹⁴ Se considera que los macrófagos M1 promueven todas las modificaciones metabólicas que favorecen la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, mientras que los M2 protegen contra la insulinoresistencia inducida por la obesidad.^{15,16}

Otra característica distintiva del TA de los individuos obesos es la presencia de estructuras tipo “corona” en las secciones histológicas. Estas son ordenamientos de macrófagos que rodean adipocitos muertos o severamente dañados.^{10,11} Los sujetos obesos que carecen de estas estructuras muestran mejor control metabólico, disminución de la expresión de genes inflamatorios y menor riesgo cardiovascular que individuos con índices de masa corporal similares que presentan esta característica histológica.¹ Por otra parte, el número de estas estructuras en el TA se correlaciona con la inflamación y la insulinoresistencia en sujetos con síndrome metabólico.¹⁷ Los macrófagos funcionan para eliminar los restos de células muertas antes de la desintegración de las membranas. Por lo tanto, la presencia de estas estructuras puede traducirse en ruptura en el proceso fagocítico dentro del TA indicando aumento del estado proinflamatorio.

Una serie de estudios han establecido que la obesidad también se asocia con cambios en la función vascular dentro del TA, ya que produce alteraciones en los capilares tisulares, lo que conduce a hipoxia localizada.^{18,19} No obstante, un informe demostró que los sujetos obesos tienen aumento en lugar de disminución de la tensión de oxígeno dentro del TA, a pesar de la reducción del flujo sanguíneo.²⁰ Se debe señalar que este último estudio no descarta la posibilidad de zonas de hipoxia localizadas. Diversos hallazgos coinciden en que la disminución de la cantidad y la alteración de la función de los capilares dentro del TA puede limitar el aporte de nutrientes y contribuir a la insulinoresistencia.¹⁸ En forma alternativa, esta disfunción vascular podría contribuir a la inflamación, provocando necrosis y muerte de los adipocitos inducida por isquemia, seguida por inclusión y activación de los macrófagos.

Los cambios fenotípicos observados en el TA secundarios a la obesidad producen activación de las células endoteliales (CE). Debido a que estas expresan moléculas de adhesión y factores quimiotácticos que ayudan a la selección de células inflamatorias, se ha propuesto que la obesidad promueve un círculo vicioso de activación endotelial e inflamación tisular que contribuye a la disfunción del TA. Se ha demostrado que las CE dentro del TA de ratones obesos expresan concentraciones elevadas de moléculas de adhesión como P-selectina, E-selectina y molécula de adhesión intercelular 1.²¹ Además, la inflamación también puede promover un estado de activación de CE a través del TNF- α , lo que podría contribuir a las ECV asociadas con la obesidad.

Los adipocitos también rodean casi todos los vasos del cuerpo humano, lo que se conoce como TA perivascular. Este depósito de TA blanco proporciona apoyo mecánico y

permite la transmisión de mensajes químicos y mediadores vasoactivos hacia el torrente sanguíneo, funcionando como órgano paracrino. Las adipocinas derivadas de TA perivascular desempeñan un papel en la inflamación, alterando la homeostasis y causando diferentes patologías cardiovasculares.²² En individuos sanos se ha demostrado que el TA perivascular afecta la contractilidad de los vasos vecinos, haciéndolos menos sensibles a la noradrenalina.²³ Además, experimentos con el factor de relajación derivado del endotelio (FRDE) han demostrado que las alteraciones de la contractilidad se deben a su función como tejido paracrino, en lugar de solo el efecto mecánico de alteración de las propiedades vasculares.²⁴

Los adipocitos en respuesta a la vasoconstricción secretan adipocinas que alteran las funciones de las células musculares lisas en los vasos vecinos. Varios canales de potasio parecen estar involucrados en este proceso.²⁵ El FRDE plasmático emplea estos canales (que se encuentran en endotelio y adipocitos) para alterar la contractilidad, incluyendo la inhibición de la liberación de ON por el TA blanco y las CE.²⁶ En hipoxia los macrófagos y especies reactivas de oxígeno también parecen alterar la función de los vasos.²⁷ La obesidad aumenta la cantidad de TA perivascular y altera la función de los vasos²⁵, aunque la interacción entre el estado inflamatorio crónico causado por la obesidad y la retroalimentación a las adipocinas y sus efectos sobre la regulación del tono vascular aún no se han investigado.

La TA perivascular inhibe la contracción de las células del músculo liso vascular y estimula su proliferación mediante la liberación de factores proteicos.²⁸ Un estudio evaluó la secreción perivascular adiposa de visfatina y descubrió que no está implicada en la regulación del tono vascular del TA perivascular. Sin embargo, la visfatina desempeña un papel en la proliferación de células del músculo liso vascular. Esta proliferación se produce a través de las vías de señalización ERK1/2 y p38, en lugar de las JNK y PI3K/Akt, lo cual se consigue en parte a través de mononucleótido de nicotinamida que es un mediador clave para la proliferación de células del músculo liso vascular inducida por visfatina.²⁹ Esto demuestra que el TA perivascular tiene efectos importantes en la función vascular con efectos protectores o dañinos, dependiendo del equilibrio de las adipocinas. En enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad, este desequilibrio desencadena secreción de adipocinas causando efectos sobre la inflamación y la homeostasis vascular.

GENERALIDADES DE LAS ADIPOCINAS

Los modelos animales indican que la patogénesis de la disfunción metabólica relacionada con la obesidad conduce al desarrollo de un estado inflamatorio sistémico de bajo grado.^{30,31} Hay estudios epidemiológicos que también han demostrado una conexión entre inflamación de bajo grado

y enfermedades metabólicas.³¹ El aumento de la masa adiposa en las mujeres obesas se asocia con aumento de las concentraciones séricas de la proteína C reactiva (PCR), marcador proinflamatorio que es predictor del desarrollo de la diabetes tipo 2.^{32,33} En contraste, la pérdida de peso conduce a disminución en las concentraciones circulantes.³⁴ Dichos hallazgos sugieren que la obesidad está muy asociada con la inflamación crónica de bajo grado debido a cambios en la producción de citocinas por el TA.

Durante el último cuarto de siglo se ha hecho evidente que el TA es una fuente de proteínas inmunomoduladoras que actúan como moduladores de los procesos metabólicos y cardiovasculares. Se encuentra de manera principal en depósitos viscerales y subcutáneos, también está ampliamente disperso en todo el cuerpo. Otros sitios de depósito que pueden ser relevantes para influir en las ECV incluyen el TA epicárdico, perivascular y pulmonar. Aunque los depósitos de TA difieren en la producción de adipocinas, la obesidad favorece la de adipocinas proinflamatorias independiente de la localización del depósito.³⁵⁻³⁷ Estudios en ratones sugieren que el envejecimiento en ausencia de obesidad inducida por la dieta, también induce la expresión de adipocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 por el TA visceral.^{38,39}

La mayoría de las adipocinas identificadas hasta la fecha son proinflamatorias y están reguladas en forma positiva en la obesidad, promoviendo enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Las adipocinas antiinflamatorias incluyen adiponectina y omentina 1, entre otras⁴⁰, además de que el TA también segrega un número importante de factores proinflamatorios entre los cuales está la leptina.^{41,42}

Es difícil establecer si el aumento de la enfermedad cardiovascular asociado con el desequilibrio de adipocinas se debe a mecanismos paracrinos, es decir a liberación local de factores proinflamatorios del TA perivascular o un mecanismo endocrino que se refleja en el aumento de sus concentraciones séricas. Un estudio proporcionó evidencia que la localización perivascular del TA es crítica por su capacidad de promover la remodelación vascular patológica y que estos efectos podrían atribuirse a alteraciones en los niveles de las citoquinas pro o antiinflamatorias.⁴³

LEPTINA

Es una hormona peptídica de 16 kDa, similar en su estructura a la familia de citoquinas helicoidales que incluye IL-2, codificada por el gen *ob* y producida principalmente por el TA blanco.⁴⁴ Regula el comportamiento alimenticio y los ratones que carecen de esta adipocina muestran hiperfagia, obesidad e insulinoresistencia, que es regulada por el nivel de energía, ingesta de alimentos, varias hormonas y diversos mediadores inflamatorios. También ha demostrado ser eficaz en la mejora de la disfunción metabólica en pacientes con lipodistrofia o deficiencia congénita de leptina.⁴⁵

Los ratones *db/db* que carecen de receptores sufren de atrofia del timo, en cambio los *ob/ob* carecen de leptina y

son inmunodeficientes.⁴⁶ Este hecho proporciona el vínculo funcional entre el sistema inmune y la homeostasis energética, ya que actúa sobre múltiples tipos de células inmunitarias como monocitos, macrófagos, neutrófilos y células T para promover la liberación de citocinas inflamatorias.^{47,48} En las células T aumenta de manera específica la producción de citoquinas de tipo TH1 y suprime la producción de la citoquina IL-4, polarizando así las células T hacia un fenotipo de célula TH1.⁴⁹ De acuerdo con estas observaciones, la deficiencia de leptina protege contra el daño hepático en los modelos de células T mediada por hepatitis y encefalomiелitis autoinmune.^{49,50} Todo esto puede explicar por qué el sistema inmune de los roedores se deprime luego de la reducción de la ingesta de alimentos y la inanición aguda lo cual se asocia con bajas concentraciones de leptina, que puede ser revertida con la administración exógena.⁵¹

La leptina actúa en las células diana a través de receptores de membrana plasmática (Ob-R) que incluyen al menos seis isoformas, desde el Ob-Ra hasta el Ob-Rf (siendo Ob-Rb el predominante). Sus acciones son mediadas a través de la modulación del Ob-R por las vías JAK/STAT y AMPK e inhibidas por los receptores de SOCS3.⁵²⁻⁵⁴ Además de estas rutas, también realiza sus acciones a través de las vías PI3-Akt y MAPK^{54,55} que están implicadas en la vía de la RISK, protegiendo el miocardio contra lesiones de revascularización inducida por isquemia por vías mecánicas y químicas.⁵⁶ Se ha demostrado que la leptina y sus receptores están presentes en el sistema cardiovascular.⁵⁷

La leptina actúa sobre el hipotálamo para reducir la ingesta de alimentos y aumentar la utilización de energía y sus concentraciones se correlacionan en forma directa con la masa de TA blanco.⁵⁸ Esta paradoja de concentraciones elevadas de dicha molécula de saciedad en la obesidad puede explicarse en parte por la resistencia a la leptina.⁵⁹ Varios mecanismos pueden contribuir a esta condición. Los efectos anoréxicos son producto de sus acciones en el hipotálamo, que están mediadas por su unión al Ob-Rb y la activación de la señalización JAK2/STAT3. En obesidad esta vía de señalización se bloquea por diferentes mecanismos. Uno de los principales de tipo celular que contribuye a este fenómeno es la inducción mediada por STAT3 de la proteína supresora de la señalización por citocinas-3 (SOCS3), que se une al residuo Tyr985 fosforilado en Ob-Rb, lo que afecta la señalización.⁶⁰ La evidencia de estudios animales apoya un papel primordial para SOCS3 en la resistencia a la leptina.⁶¹ Hay mecanismos adicionales que pueden estar vinculados con la tirosina fosfatasa SHP-2 y la activación de la tirosina fosfatasa PTP1B que desfosforila Jak2 y por tanto disminuye la señalización.⁶² Además, se ha sugerido que el estrés retículo endoplásmico inducido por la obesidad en el hipotálamo también desempeña un papel central en la resistencia.⁶³

La hiperleptinemia en la población general se asocia con aterosclerosis, hipertensión y síndrome metabólico. También juega un papel importante en las primeras etapas del desarrollo de la aterosclerosis al iniciar la incorporación

de leucocitos y macrófagos en la pared endotelial. Esto se logra mediante la inducción de la producción de superóxido mitocondrial y la expresión de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) en las CE.⁶⁴ Estudios in vivo en animales han demostrado que los ratones db/db y ob/ob son resistentes a la aparición de aterosclerosis, apoyando el papel de la leptina en esta condición.⁵⁷ Además, el aumento de las concentraciones séricas en humanos también está asociado con mayor riesgo de infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular independiente del grado de obesidad y de otros factores de riesgo cardiovasculares.⁶⁵ Esto puede explicar el hecho de que el aumento de las concentraciones de leptina produce mayor insulinoresistencia, desequilibrio de la hemostasia e inflamación vascular.⁶⁶

La leptina regula en forma positiva a varios mediadores de la inflamación vascular como las citocinas TNF- α , IL-2, IL-6, MCP-1, especies reactivas de oxígeno en las CE y mononucleares de sangre periférica.⁶⁷ Estudios clínicos han demostrado correlación positiva y significativa entre leptina y PAI-1, factor de von Willebrand, activador del plasminógeno tisular, concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y correlación inversa con la proteína C y el inhibidor de la vía del factor tisular.⁶⁸ Estos hallazgos demuestran un vínculo entre la leptina circulante y el aumento de la actividad plaquetaria observada en el síndrome metabólico. También parece tener una variedad de funciones proaterogénicas, y además estimula la hipertrofia y proliferación de células del músculo liso vascular y la producción de metaloproteinas-2. Además, promueve la producción de citocinas proliferativas y profibróticas, aumenta la agregación plaquetaria y la secreción de lipoproteinlipasa proaterogénica por macrófagos humanos y de roedores causando disfunción endotelial por inducción de estrés oxidativo.^{57,58} Otra acción proaterogénica, es su capacidad para inducir la expresión de PCR en CE de las arterias coronarias.⁶⁹ A través de sus propiedades, la leptina juega un importante papel proinflamatorio en las ECV.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA LEPTINA

La leptina proporciona un vínculo funcional entre obesidad y ECV. Las concentraciones elevan en forma exponencial con el incremento de la grasa corporal, aumentando el estrés oxidativo en las CE, promoviendo la proliferación, migración y la calcificación de células del músculo liso vascular. El vínculo entre la masa grasa y la aterogénesis se confirma por los hallazgos en ratones obesos ob/ob con deficiencia de leptina.⁵⁷ Una segunda propuesta para la relación entre disfunción vascular y obesidad reside en el hecho de que las concentraciones de PCR están elevadas en obesos y se correlacionan con aumento del riesgo de ECV secundario a la inflamación.⁷⁰

Los ratones que carecen de leptina muestran mayor hipertrofia cardíaca y mortalidad en un modelo de

miocarditis viral y buena remodelación cardíaca en respuesta a la lesión isquémica crónica.⁷¹⁻⁷³ La deficiencia del receptor también disminuye la revascularización inducida por isquemia que está asociada con la inducción alterada de los factores reguladores de la angiogénesis en el tejido isquémico.⁷⁴ En muchos de estos casos se ha demostrado que la disminución de las concentraciones de leptina puede revertir los efectos deletéreos de la deficiencia. Sin embargo, es difícil determinar si la disminución o el aumento de las concentraciones tienen impacto directo sobre los cambios en la función cardiovascular, porque estas maniobras afectan el comportamiento de alimentación, la masa del TA y varias funciones metabólicas sistémicas.

Hay estudios que demuestran asociación positiva entre concentraciones de leptina y presión arterial, sugiriendo que induce la aparición de hipertensión.⁵⁸ No obstante, parece ser un potente vasodilatador en sujetos con enfermedad coronaria.⁷⁵ Además en los roedores se ha demostrado que fosforila la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) llevando la liberación de ON.⁷⁶ La administración intraarterial causa una respuesta vasoactiva similar a la del ON en humanos, incluyendo el efecto de vasorelajación en las células del músculo liso.^{75,77} Por tanto, la hiperleptinemia aguda tiene efecto vasodilatador que parece contradecir la presencia de hipertensión coexistente y el aumento de sus concentraciones en la obesidad. Una posible explicación podría atribuirse a su acción aguda y crónica sobre la vasculatura. La infusión endovenosa de leptina por largos periodos aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial media. Esto se logra por la activación del sistema nervioso simpático con mayor liberación de catecolaminas.⁷⁸ Es importante destacar que la disfunción endotelial inducida por hiperleptinemia puede tener un papel crucial en las acciones diferenciales, ya que induce al estrés oxidativo aumentando la formación de especies reactivas de oxígeno⁶⁷, lo cual reduce la biodisponibilidad de ON en las CE y el músculo liso vascular, inactivando el ON o la eNOS, lo cual lleva a disfunción endotelial.⁷⁹

El corazón produce leptina, lo que sugiere que puede actuar en forma local para mediar los efectos fisiológicos⁸⁰ reduciendo el gasto cardíaco, ya que es un inótropico negativo (mediado por el óxido nítrico) y actúa sobre los cardiomiocitos⁸¹ donde también regula la contractilidad cardíaca y el metabolismo, tamaño y producción de sustancias de matriz extracelular.⁸²

Aparte de los efectos perjudiciales de la leptina sobre el sistema cardiovascular, también parece haber acciones benéficas como la reducción de la lipotoxicidad cardíaca.⁸³ La apoptosis por lipotoxicidad es inducida por los ácidos grasos y está asociada con resistencia o deficiencia de leptina.⁸⁴ Esta adipocina también causa hipertrofia de cardiomiocitos de rata a través de la activación de las vías p44/42MAPK y p38 MAPK. La proliferación de cardiomiocitos se evita mediante la inhibición de la señalización de PI3K-Akt y p44/42 MAPK.⁸⁵ Los factores que activan estas vías

promueven el crecimiento y protección contra las lesiones de revascularización inducida por isquemia. En un modelo de roedores la leptina (en concentraciones anormales elevadas como las de sujetos obesos), reduce el tamaño del infarto por estas vías de señalización y de la P38 MAPK.⁸⁶ Por lo tanto, puede actuar de una manera autocrina protegiendo el corazón contra lesiones de revascularización inducida por isquemia, limitando el daño y regulando la actividad. También retrasa la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (posiblemente determinando la protección contra la lesión de revascularización inducida por isquemia).⁸⁷ La leptina protege a los cardiomiocitos del daño inducido por hipoxia. La señalización JAK/STAT así como la activación de la vía RISK son responsables de la protección contra la lesión de revascularización inducida por isquemia.⁸⁸

El efecto cardioprotector de la leptina contra la lesión isquémica se describe como fenómeno clínico de la "paradoja de la obesidad", que se manifiesta en la reducción inesperada de la mortalidad y morbilidad por ECV en aquellos sujetos con índice de masa corporal elevado.⁸⁰ No tiene un perfil cardiovascular particularmente bueno o malo. De hecho, sus efectos benéficos se limitan a reducir el tamaño del infarto, proteger contra lesiones de revascularización inducida por isquemia y disminución del daño inducido por hipoxia en los cardiomiocitos. Con respecto a las ECV, podría considerarse como una "mala" adipocina, ya que promueve la insulinoresistencia, hipertensión, aterosclerosis, inflamación vascular, hipertrofia y proliferación de las células del músculo liso vascular, estrés oxidativo y disfunción endotelial, aumentando el riesgo de infarto del miocardio.

CONCLUSIONES

Las ECV son comunes tanto en la obesidad como en la diabetes. El TA produce varias adipocinas que permiten regular su funcionamiento y se comunican con el cerebro, corazón, hígado, músculo y vasos sanguíneos. Tienen actividades proinflamatorias o antiinflamatorias y su equilibrio es crítico para mantener la homeostasis sistémica. La disfunción del TA inducida por la obesidad conduce a una producción alterada de adipocinas que tiene efectos locales y sistémicos sobre las células inflamatorias. El TA inflamado tiene efectos particulares para la aparición de las ECV dados los efectos que tienen sobre la fisiopatología cardiovascular. La grasa visceral se ha reconocido como un factor agravante en la diabetes, que se correlaciona bien con el papel del TA perivascular. Algunas adipocinas como la leptina, tienen efectos perniciosos sobre la función cardíaca, alterando la fisiología normal y acentuando la inflamación y disfunción endotelial. Así, las adipocinas con propiedades protectoras cardiovasculares, incluyendo adiponectina, podrían representar moléculas terapéuticas dirigidas a prevenir o tratar las ECV.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan conflicto de intereses al desarrollar el presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Wang Q, Wu H. T Cells in Adipose Tissue: Critical Players in Immunometabolism. *Front Immunol.* 2018;9:2509. doi: 10.3389/fimmu.2018.02509.
2. Ryan VH, German AJ, Wood IS, Hunter L, Morris P, Trayhurn P. Adipokine expression and secretion by canine adipocytes: stimulation of inflammatory adipokine production by LPS and TNFalpha. *Pflugers Arch.* 2010;460(3):603-16. doi: 10.1007/s00424-010-0845-x.
3. Kang YM, Kim F, Lee WJ. Role of NO/VASP Signaling Pathway against Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance. *Diabetes Metab J.* 2017;41(2):89-95. doi: 10.4093/dmj.2017.41.2.89.
4. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond).* 2016;130(18):1603-14. doi: 10.1042/CS20160005.
5. Ruggiero AD, Key CC, Kavanagh K. Adipose Tissue Macrophage Polarization in Healthy and Unhealthy Obesity. *Front Nutr.* 2021;8:625331. doi: 10.3389/fnut.2021.625331.
6. Khosravi F, Ahmadvand N, Bellusci S, Sauer H. The Multifunctional Contribution of FGF Signaling to Cardiac Development, Homeostasis, Disease and Repair. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:672935. doi: 10.3389/fcell.2021.672935.
7. Dhandapany PS, Kang S, Kashyap DK, Rajagopal R, Sundaresan NR, Singh R, Thangaraj K, Jayaprakash S, Manjunath CN, Shenthar J, Lebeche D. Adiponectin receptor 1 variants contribute to hypertrophic cardiomyopathy that can be reversed by rapamycin. *Sci Adv.* 2021;7(2):eabb3991. doi: 10.1126/sciadv.abb3991.
8. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2094-101. doi: 10.1172/JCI45887.
9. Wu C, Yu P, Sun R. Adipose tissue and age-dependent insulin resistance: New insights into WAT browning (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(5):71. doi: 10.3892/ijmm.2021.4904.
10. Lindhorst A, Raulien N, Wieghofer P, Eilers J, Rossi FMV, Bechmann I, Gericke M. Adipocyte death triggers a pro-inflammatory response and induces metabolic activation of resident macrophages. *Cell Death Dis.* 2021;12(6):579. doi: 10.1038/s41419-021-03872-9.
11. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW 2nd, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes.* 2007;56(12):2910-8. doi: 10.2337/db07-0767.

12. Mitchell CS, Premaratna SD, Bennett G, Lambrou M, Stahl LA, Jois M, Barber E, Antoniadis CP, Woods SC, Cameron-Smith D, Weisinger RS, Begg DP. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Reduces Gene Expression of Inflammatory Mediators in Adipose Tissue Independent of Energy Balance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:682726. doi: 10.3389/fendo.2021.682726.
13. Chen LW, Chen PH, Yen JH. Inhibiting adipose tissue M1 cytokine expression decreases DPP4 activity and insulin resistance in a type 2 diabetes mellitus mouse model. *PLoS One*. 2021;16(5):e0252153. doi: 10.1371/journal.pone.0252153.
14. Geng Y, Hardie J, Landis RE, Mas-Rosario JA, Chattopadhyay AN, Keshri P, Sun J, Rizzo EM, Gopalakrishnan S, Farkas ME, Rotello VM. High-content and high-throughput identification of macrophage polarization phenotypes. *Chem Sci*. 2020;11(31):8231-8239. doi: 10.1039/d0sc02792h.
15. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*. 2014;41(1):36-48. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.010.
16. Arderiu G, Lambert C, Ballesta C, Moscatiello F, Vilahur G, Badimon L. Cardiovascular Risk Factors and Differential Transcriptomic Profile of the Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and Their Resident Stem Cells. *Cells*. 2020;9(10):2235. doi: 10.3390/cells9102235.
17. Cai R, Hao Y, Liu YY, Huang L, Yao Y, Zhou MS. Tumor Necrosis Factor Alpha Deficiency Improves Endothelial Function and Cardiovascular Injury in Deoxycorticosterone Acetate/Salt-Hypertensive Mice. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3921074. doi: 10.1155/2020/3921074.
18. Boly CA, Venhuizen M, Dekker NAM, Vonk ABA, Boer C, van den Brom CE. Comparison of Microcirculatory Perfusion in Obese and Non-Obese Patients Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *J Clin Med*. 2021;10(3):469. doi: 10.3390/jcm10030469.
19. Cifarelli V, Beeman SC, Smith GI, Yoshino J, Morozov D, Beals JW, Kayser BD, Watrous JD, Jain M, Patterson BW, Klein S. Decreased adipose tissue oxygenation associates with insulin resistance in individuals with obesity. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6688-6699. doi: 10.1172/JCI141828.
20. van Hulten V, van Meijel RLJ, Goossens GH. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):471-483. doi: 10.1007/s11154-021-09654-0.
21. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Seo K, Yamashita H, Hosoya Y, Ohsugi M, Tobe K, Kadowaki T, Nagai R, Sugiura S. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest*. 2008;118(2):710-21. doi: 10.1172/JCI33328.
22. Boa BCS, Yudkin JS, van Hinsbergh VWM, Bouskela E, Eringa EC. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3466-3481. doi: 10.1111/bph.13732.
23. Szasz T, Webb RC. Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(1):1-12. doi: 10.1042/CS20110151.
24. Man AWC, Zhou Y, Xia N, Li H. Perivascular Adipose Tissue as a Target for Antioxidant Therapy for Cardiovascular Complications. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(7):574. doi: 10.3390/antiox9070574.
25. Gao YJ, Zeng ZH, Teoh K, Sharma AM, Abouzahr L, Cybulsky I, Lamy A, Semelhago L, Lee RM. Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(4):1130-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.05.028.
26. Riddle MA, Hughes JM, Walker BR. Role of caveolin-1 in endothelial BKCa channel regulation of vasoreactivity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;301(6):C1404-14. doi: 10.1152/ajpcell.00013.2011.
27. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R, Jeziorska M, Hama S, Soltani F, Pemberton PW, Ammori B, Malik RA, Soran H, Heagerty AM. Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in perivascular adipocyte inflammation, and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(2):128-135. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.027.
28. Chang L, Garcia-Barrío MT, Chen YE. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1094-1109. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.312464.
29. Wang P, Xu TY, Guan YF, Su DF, Fan GR, Miao CY. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res*. 2009;81(2):370-80. doi: 10.1093/cvr/cvn288.
30. Rios FJ, Moustaid-Moussa N, Martins JO. Interplay between Hormones, the Immune System, and Metabolic Disorders. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:8654212. doi: 10.1155/2018/8654212.
31. McPhee JB, Schertzer JD. Immunometabolism of obesity and diabetes: microbiota link compartmentalized immunity in the gut to metabolic tissue inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(12):1083-96. doi: 10.1042/CS20150431
32. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Mabuchi T, Hori Y, Zhu S, Yoshida T, Toyoshima H. Long-term body weight variability is associated with elevated C-reactive protein independent of current body mass index among Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(9):1059-65. doi: 10.1038/sj.ijo.0802386.
33. Néri AK, da S Junior GB, Meneses GC, Martins AM, F Daher E, da C Lino DO, Silva RP, Psf Nunes M, Alencar RL, Rodrigues MS, Saraiva IP. Cardiovascular risk assessment and association with novel biomarkers in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Biomark Med*. 2021;15(8):561-576. doi: 10.2217/bmm-2020-0611.
34. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a

- randomized trial. *JAMA*. 2003;289(14):1799-804. doi: 10.1001/jama.289.14.1799.
35. Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Liu A. Chemokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:622438. doi: 10.3389/fimmu.2021.622438.
 36. Zhang M, Li F, Ma XF, Li WT, Jiang RR, Han RL, Li GX, Wang YB, Li ZY, Tian YD, Kang XT, Sun GR. Identification of differentially expressed genes and pathways between intramuscular and abdominal fat-derived preadipocyte differentiation of chickens in vitro. *BMC Genomics*. 2019;20(1):743. doi: 10.1186/s12864-019-6116-0.
 37. Cheng CK, Bakar HA, Gollasch M, Huang Y. Perivascular Adipose Tissue: the Sixth Man of the Cardiovascular System. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(5):481-502. doi: 10.1007/s10557-018-6820-z.
 38. Ahmed B, Si H. The Aging of Adipocytes Increases Expression of Pro-Inflammatory Cytokines Chronologically. *Metabolites*. 2021;11(5):292. doi: 10.3390/metabo11050292
 39. Peek V, Neumann E, Inoue T, Koenig S, Pflieger FJ, Gerstberger R, Roth J, Matsumura K, Rummel C. Age-Dependent Changes of Adipokine and Cytokine Secretion From Rat Adipose Tissue by Endogenous and Exogenous Toll-Like Receptor Agonists. *Front Immunol*. 2020;11:1800. doi: 10.3389/fimmu.2020.01800.
 40. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(7):348-55. doi: 10.1016/j.tem.2014.03.009.
 41. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231-4. doi: 10.1161/01.HYP.0000083488.67550.B8.
 42. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1009-1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108.
 43. Hara T, Sato A, Yamamoto C, Kaji T. Syndecan-1 downregulates syndecan-4 expression by suppressing the ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathways in cultured vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;26:101001. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.101001.
 44. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
 45. Bolze F, Morath V, Bast A, Rink N, Schlapschy M, Mocek S, Skerra A, Klingenspor M. Long-Acting PASylated Leptin Ameliorates Obesity by Promoting Satiety and Preventing Hypometabolism in Leptin-Deficient Lep(ob/ob) Mice. *Endocrinology*. 2016;157(1):233-44. doi: 10.1210/en.2015-1519.
 46. Tanaka S, Isoda F, Kiuchi Y, Ikeda H, Mobbs CV, Yamakawa T. T lymphopenia in genetically obese-diabetic Wistar fatty rats: effects of body weight reduction on T cells. *Metabolism*. 2000;49(10):1261-6. doi: 10.1053/meta.2000.9516.
 47. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Fukazawa Y, Kishioka S. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(3):311-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.04.121.
 48. Ruscica M, Baragetti A, Catapano AL, Norata GD. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(5):379-395. doi: 10.1016/j.numecd.2016.12.005.
 49. Matarese G. Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine Netw*. 2000;11(1):7-14.
 50. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-58. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.011.
 51. Philbrick KA, Wong CP, Branscum AJ, Turner RT, Iwaniec UT. Leptin stimulates bone formation in ob/ob mice at doses having minimal impact on energy metabolism. *J Endocrinol*. 2017;232(3):461-474. doi: 10.1530/JOE-16-0484.
 52. Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16:2771-93. doi: 10.2741/3885.
 53. Viollet B, Mounier R, Leclerc J, Yazigi A, Foretz M, Andreelli F. Targeting AMP-activated protein kinase as a novel therapeutic approach for the treatment of metabolic disorders. *Diabetes Metab*. 2007;33(6):395-402. doi: 10.1016/j.diabet.2007.10.004.
 54. Uddin S, Hussain AR, Khan OS, Al-Kuraya KS. Role of dysregulated expression of leptin and leptin receptors in colorectal carcinogenesis. *Tumour Biol*. 2014;35(2):871-9. doi: 10.1007/s13277-013-1166-4.
 55. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397-404. doi: 10.1007/s13679-016-0231-x.
 56. Shin HS, Shin HH, Shudo Y. Current Status and Limitations of Myocardial Infarction Large Animal Models in Cardiovascular Translational Research. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:673683. doi: 10.3389/fbioe.2021.673683.
 57. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5446. doi: 10.3390/ijms22115446.
 58. Xie D, Bollag WB. Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link? *J Endocrinol*. 2016;230(1):F7-F11. doi: 10.1530/JOE-16-0160.
 59. Jimenez-Munoz CM, López M, Albericio F, Makowski K. Targeting Energy Expenditure-Drugs for Obesity Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):435. doi: 10.3390/ph14050435.
 60. Dunn SL, Björnholm M, Bates SH, Chen Z, Seifert M, Myers MG Jr. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol*. 2005;19(4):925-38. doi: 10.1210/me.2004-0353
 61. Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, Torisu T, Chien KR, Yasukawa H, Yoshimura A. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to

- diet-induced obesity. *Nat Med.* 2004;10(7):739-43. doi: 10.1038/nm1071.
62. Mao S, Fang L, Liu F, Jiang S, Wu L, Zhang J. Leptin and chronic kidney diseases. *J Recept Signal Transduct Res.* 2018;38(2):89-94. doi: 10.1080/10799893.2018.1431278.
 63. Hakim F, Wang Y, Carreras A, Hirotsu C, Zhang J, Peris E, Gozal D. Chronic sleep fragmentation during the sleep period induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and PTP1b-mediated leptin resistance in male mice. *Sleep.* 2015;38(1):31-40. doi: 10.5665/sleep.4320.
 64. Hubert A, Bochenek ML, Schütz E, Gogiraju R, Münzel T, Schäfer K. Selective Deletion of Leptin Signaling in Endothelial Cells Enhances Neointima Formation and Phenocopies the Vascular Effects of Diet-Induced Obesity in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):1683-1697. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309798.
 65. Anthony SR, Guarnieri AR, Gozdif A, Helsley RN, Phillip Owens A, Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(22):2329-2344. doi: 10.1042/CS20190578.
 66. Khanbabaee N, Mozafar Saadati H, Valizadeh Shahbazloo S, Hoseinpoor R, Naderi SH, Taghvamanesh R, Abolhasani S. Association of serum leptin with angiographically proven cardiovascular disease and with components of the metabolic syndrome: a cross-sectional study in East Azerbaijan. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020;10(1):45-50. doi: 10.1097/XCE.0000000000000227.
 67. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J.* 1999;13(10):1231-8.
 68. Stringa N, Brahimaj A, Zaciragic A, Dehghan A, Ikram MA, Hofman A, Muka T, Kieft-de Jong JC, Franco OH. Relation of antioxidant capacity of diet and markers of oxidative status with C-reactive protein and adipocytokines: a prospective study. *Metabolism.* 2017;71:171-181. doi: 10.1016/j.metabol.2017.03.015.
 69. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(9):e302-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.148353.
 70. Paltoglou G, Schoina M, Valsamakis G, Salakos N, Avloniti A, Chatzinikolaou A, Margeli A, Skevaki C, Papagianni M, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Chrousos GP, Fatouros IG, Mastorakos G. Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys. *Endocrine.* 2017;55(3):925-933. doi: 10.1007/s12020-017-1227-3.
 71. Kang KW, Ok M, Lee SK. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. *J Obes Metab Syndr.* 2020;29(4):248-259. doi: 10.7570/jomes20120.
 72. Kanda T, Takahashi T, Kudo S, Takeda T, Tsugawa H, Takekoshi N. Leptin deficiency enhances myocardial necrosis and lethality in a murine model of viral myocarditis. *Life Sci.* 2004;75(12):1435-47. doi: 10.1016/j.lfs.2004.03.012.
 73. McGaffin KR, Zou B, McTiernan CE, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):313-24. doi: 10.1093/cvr/cvp071.
 74. Schiekofer S, Galasso G, Sato K, Kraus BJ, Walsh K. Impaired revascularization in a mouse model of type 2 diabetes is associated with dysregulation of a complex angiogenic-regulatory network. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1603-9. doi: 10.1161/01.ATV.0000171994.89106.ca.
 75. Momin AU, Melikian N, Shah AM, Grieve DJ, Wheatcroft SB, John L, El Gamel A, Desai JB, Nelson T, Driver C, Sherwood RA, Kearney MT. Leptin is an endothelial-independent vasodilator in humans with coronary artery disease: Evidence for tissue specificity of leptin resistance. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2294-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi831.
 76. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2019;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.
 77. Matsuda K, Teragawa H, Fukuda Y, Nakagawa K, Higashi Y, Chayama K. Leptin causes nitric-oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Hypertens Res.* 2003;26(2):147-52. doi: 10.1291/hypres.26.147.
 78. Bassi M, Furuya WI, Zoccal DB, Menani JV, Colombari E, Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Colombari DS. Control of respiratory and cardiovascular functions by leptin. *Life Sci.* 2015;125:25-31. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.019.
 79. Treuer AV, Gonzalez DR. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review). *Mol Med Rep.* 2015;11(3):1555-65. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
 80. Giardullo L, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Mansueto N, Cantatore FP. Adipokine role in physiopathology of inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211015034. doi: 10.1177/20587384211015034.
 81. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, Samson WK, Ren J. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension.* 2000;36(4):501-5. doi: 10.1161/01.hyp.36.4.501.
 82. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res.* 2003;93(4):277-9. doi: 10.1161/01.RES.0000089255.37804.72.
 83. Jeong MH, Tran NK, Kwak TH, Park BK, Lee CS, Park TS, Lee YH, Park WJ, Yang DK. -Lapachone ameliorates lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. *PLoS One.* 2014;9(3):e91039. doi: 10.1371/journal.pone.0091039.
 84. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J Lipid Res.* 2016;57(12):2099-2114. doi: 10.1194/jlr.R066514.

85. Schram K, De Girolamo S, Madani S, Munoz D, Thong F, Sweeney G. Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes. *Cell Mol Biol Lett.* 2010;15(4):551-63. doi: 10.2478/s11658-010-0027-z.
86. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol.* 2020;11:578966. doi: 10.3389/fphys.2020.578966.
87. Andrienko T, Pasdois P, Rossbach A, Halestrap AP. Real-Time Fluorescence Measurements of ROS and [Ca²⁺] in Ischemic / Reperfused Rat Hearts: Detectable Increases Occur only after Mitochondrial Pore Opening and Are Attenuated by Ischemic Preconditioning. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167300. doi: 10.1371/journal.pone.0167300.
88. Zhao X, Zhang E, Ren X, Bai X, Wang D, Bai L, Luo D, Guo Z, Wang Q, Yang J. Edaravone alleviates cell apoptosis and mitochondrial injury in ischemia-reperfusion-induced kidney injury via the JAK/STAT pathway. *Biol Res.* 2020;53(1):28. doi: 10.1186/s40659-020-00297-0.

